

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
und dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Lichtmikroskopische Untersuchung des Lidgewebes von Hunden mit
Schwerpunkt auf den Meibom Drüsen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anastasia Schleicher-Przytarski
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2009

Journal-Nr.: 3367

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Prof. Dr. Corinna Eule
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D.
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johanna Plendl

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
dogs, eyes, eyelids, histology, sampling

Tag der Promotion: 12.04.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-807-4

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mensch und buch verlag 2010

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie und meinen Freunden

Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht:

Poster:

- 1) Schleicher-Przytarski A, van der Grinten E, Eule C (2009).
„Histopathology of the Canine Meibomian Gland.“
ESVO-ECVO Meeting, Kopenhagen Dänemark, 03.- 07. Juni 2009

- 2) Schleicher-Przytarski A, van der Grinten E, Eule C (2009).
„Gibt es eine Meibomian Gland Dysfunction beim Hund? Eine Untersuchung der
Meibom Drüsen im Augenlid des Hundes.“
Doktoranden Symposium, Berlin Deutschland, 06. November 2009

INHALT

I	ABKÜRZUNGEN.....	I
1	EINLEITUNG.....	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Die Anatomie des Augenlides.....	3
2.1.1	Der Lidrand	4
2.1.2	Der mukokutane Übergang	5
2.1.3	Die Lidwiper, Lid wiper zone	5
2.1.4	Die Konjunktiva	5
2.1.5	Die Meibom Drüse	7
2.1.5.1	Der Aufbau	7
2.1.5.2	Unterschiede in der anatomischen Struktur der Meibom Drüsen bei den verschiedenen Spezies	10
2.1.5.3	Histopathologische Befunde an den Meibom Drüsen.....	11
2.2	Die Augenoberfläche.....	13
2.2.1	Der Aufbau des Tränenfilmes	13
2.2.1.1	Die Muzine	14
2.2.1.2	Die wässrige Phase.....	15
2.2.1.3	Die Lipidschicht	15
2.2.2	Die Tränenfilmlipide	16
2.2.2.1	Die Zusammensetzung der Tränenfilmlipide.....	16
2.2.2.2	Die Sekretion der Tränenfilmlipide.....	16
2.2.2.3	Die Kontrollmechanismen der Sekretion der Lipide.....	17
2.2.3	Das „trockene Auge“ / Keratokonjunktivitis sicca (KCS).....	18
2.3	Erkrankungen der Meibom Drüsen.....	20
2.3.1	Die Blepharitis.....	21
2.3.2	Die Meibomitis / Meibomianitis	23
2.3.3	Die Meibomian Gland Dysfunction (MGD)	24

2.3.4	Folgen von Erkrankungen der Meibom Drüsen.....	26
2.3.5	Vorkommen von Erkrankungen der Meibom Drüsen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Rasse.....	28
2.3.5.1	Altersabhängige Veränderungen.....	28
2.3.5.2	Geschlechtsabhängige Veränderungen.....	28
2.3.5.3	Rasseabhängige Veränderungen.....	29
3	ARBEITSHYPOTHESE UND ZIELE DIESER ARBEIT.....	30
4	MATERIAL UND METHODEN.....	31
4.1	Voruntersuchungen.....	31
4.1.1	Finden einer geeigneten Schnittebene.....	31
4.1.2	Strukturelle Regelmäßigkeit der Meibom Drüsen.....	33
4.1.3	Postmortale Veränderungen der Meibom Drüsen.....	33
4.2	Chemikalien, Lösungen und Verbrauchsmaterialien.....	34
4.3	Untersuchungsmaterial.....	34
4.4	Methoden.....	35
4.4.1	Organentnahme und -konservierung.....	35
4.4.1.1	Gewinnung der Augenlider.....	35
4.4.1.2	Fixation der Augenlider.....	35
4.4.1.3	Zuschneiden der Augenlider.....	35
4.4.1.4	Entwässerung und Einbettung.....	36
4.4.2	Histopathologische Methoden.....	36
4.4.2.1	Schnittanfertigung.....	36
4.4.2.2	Färbungen.....	37
4.4.3	Durchführung der lichtmikroskopischen Untersuchung.....	38
4.4.4	Lichtmikroskopische Beurteilung der histopathologischen Befunde in den Augenlidern.....	40
4.4.4.1	Der Drüsenazinus.....	40
4.4.4.2	Der Hauptausführungsgang.....	42
4.4.4.3	Der Lidrand.....	44
4.4.4.4	Die Konjunktiva.....	45

4.4.4.5	Die Position des mukokutanen Überganges.....	47
4.4.4.6	Weitere Befunde im Lidgewebe.....	48
4.4.4.7	Die Entzündungen.....	49
4.4.5	Auswertung der Ergebnisse.....	54
4.4.6	Statistische Auswertung der Ergebnisse	60
5	ERGEBNISSE.....	61
5.1	Ergebnisse der Voruntersuchungen.....	61
5.1.1	Finden einer geeigneten Schnittebene.....	61
5.1.2	Strukturelle Regelmäßigkeit der Meibom Drüsen	61
5.1.3	Postmortale Veränderungen der Meibom Drüsen.....	62
5.1.4	Färbungen.....	62
5.2	Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung	63
5.2.1	Vorkommen der einzelnen Befunde bei den 56 Hunden	63
5.2.1.1	Der Drüsenazinus	63
5.2.1.2	Der Ausführungsgang	64
5.2.1.3	Die Konjunktiva	65
5.2.1.4	Der mukokutane Übergang	65
5.2.1.5	Weitere Befunde.....	66
5.2.2	Vorkommen der einzelnen Befunde in den 224 Augenlidern.....	67
5.2.2.1	Der Drüsenazinus	68
5.2.2.2	Der Ausführungsgang	69
5.2.2.3	Die Konjunktiva	70
5.2.2.4	Der mukokutane Übergang	70
5.2.2.5	Weitere Befunde.....	71
5.2.2.6	Statistische Auswertung auf Lidebene	72
5.2.3	Vorkommen der einzelnen Befunde in den 672 Gewebebereichen.....	74
5.2.3.1	Der Drüsenazinus	74
5.2.3.2	Der Ausführungsgang	75
5.2.3.3	Die Konjunktiva	76
5.2.3.4	Der mukokutane Übergang	76
5.2.3.5	Weitere Befunde.....	77
5.2.3.6	Statistische Auswertung auf Ebene der Gewebebereiche	78

5.2.4	Einheitliche Betrachtung der Einzelbefunde.....	80
5.2.5	Häufigkeit des Auftretens ausgewählter histologischer Befunde in den Augenlidern.....	83
5.2.5.1	Der Drüsenzinnus	83
5.2.5.2	Der Ausführungsgang	84
5.2.5.3	Die Konjunktiva	85
5.2.5.4	Weitere Befunde.....	86
5.2.6	Histopathologische Diagnosen und weitere Befunde bei den 56 untersuchten Tieren	87
5.2.7	Erhebung von Befundkombinationen in Bezug auf eine mögliche MGD Erkrankung beim Hund	94
5.2.7.1	Anzeichen, die für eine MGD Erkrankung sprechen	94
5.2.7.2	Verteilung der Anzeichen für einen Funktionsverlust der Meibom Drüsen	94
5.2.7.3	Das Vorkommen einer MGD beim Hund	98
5.2.7.4	Nicht MGD- und MGD-verdächtige Tiere.....	100
6	DISKUSSION.....	108
7	ZUSAMMENFASSUNG	124
8	SUMMARY	126
9	LITERATUR.....	128
10	ANHANG.....	135
10.1	Anhang zum Kapitel Material und Methoden	135
10.1.1	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien für die Gewebeentnahme und Formalin Fixierung	135
10.1.2	Geräte für die Herstellung von Paraffinschnitten.....	135
10.1.3	Verbrauchsmaterialien für die Herstellung von Paraffinschnitten.....	135
10.1.4	Färbelösungen	136
10.2	Tabelle des Untersuchungsmaterials	136
10.3	Legende zur Tabelle des Untersuchungsmaterials	138

10.4	Liste mit Untersuchungsbereichen der lichtmikroskopischen Beurteilung	139
10.5	Übersichtstabelle zu 10.4.....	140
10.6	Anhang zum Kapitel Ergebnisse	141
10.6.1	Übersicht der unterschiedlichen Befunde bei den 56 Tieren	141
10.6.2	Gesamtdiagnosen pro Auge	148
10.6.3	Tabelle der Tiere, die ein kombiniertes Auftreten der für eine mögliche MGD Erkrankung charakteristischen Kriterien zeigen, mit Angabe der Anzahl der betroffenen Gewebelokalisationen.....	150
10.6.4	Tabelle der Tiere, die kein kombiniertes Auftreten der für eine mögliche MGD Erkrankung charakteristischen Kriterien zeigen, mit Angabe der Anzahl der betroffenen Gewebelokalisationen.....	151
10.6.5	Vorkommen der MGD Kriterien im mittigen Lidabschnitt	152
11	DANKSAGUNG	154
12	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	156

I Abkürzungen

Aqua dest.	Destilliertes Wasser
Au	Ausführungsgang
AuD	Ausführungsgang Dilatation
AuE	Ausführungsgang Entzündung
AuH	Ausführungsgang Hyperkeratose
AuS	Ausführungsgang Sekretretention
Az	Azinus
AzA	Azinus Atrophie
AzB	Azinus Basalmembran
AzD	Azinus Dilatation
AzE	Azinus Entzündung
AzL	Azinus Lipidretention
AzP	Azinus Pigmentspeicherung
Betr Gb	Anzahl betroffener Gewebebereiche
Ble	Blepharitis
CALT	conjunctiva-associated lymphoid tissue, Konjunktiva-assoziiertes lymphatisches Gewebe
chron.	chronisch
Dem	Demodex Milben
DrD	Drüsenduplikation
EALT	eye-associated lymphoid tissue, Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe
E-Gran	Eosinophiler Granulozyt
engl.	Englisch / aus dem Englischen
Entz.	Entzündung
eosin.	eosinophil
et al.	et alii (und andere)
Fa.	Firma
fok.	fokal
Fol	Folikulitis
Ge.	Geschlecht

Ges	gesamt
Ggr.	geringgradig
Gran	Granulozyten
granulo.	granulomatös
HE	Hämatoxylin-Eosin
hgr.	hochgradig
K	Konjunktivitis
KCS	Keratoconjunktivitis sicca, „trockenes Auge“
KKL	Kleintierklinik
KoDV	Konjunktiva degenerative Veränderungen
KoE	Konjunktiva Entzündung
Kon	Konkremente in den Schweißdrüsen
Konj	Konjunktiva
KoP	Konjunktiva Pigmentierung
KoR	Konjunktiva Regelmäßigkeit
lympl.	lymphoplasmazellulär
LZ	Lymphozyten
M	Meibomitis
mastzell.	mastzellulär
Mel	Melanozytom
Mela	Melanose der Azini
mfok.	multifokal
MGD	Meibomian Gland Dysfunction
max.	maximal
mit.	Mittig
mgr.	mittelgradig
MP	Makrophagen
Mukok.	Mukokutaner Übergang
nas	nasal
Neo	Neoplasien
Nebenbef.	Nebenbefunde
nekrot.	nekrotisierend
N-Gran	Neutrophiler Granulozyt
n _T	Tierebene

n _L	Lidebene
n _{Gb1}	Ebene der Gewebebereiche
n _{Gb2}	Ebene der Gewebebereiche ohne mittigen Abschnitt
OL	Augenlid oben links
OR	Augenlid oben rechts
PAS	Perjodsäure Schiff'sches Reagenz (engl. Periodic Acid Schiff)
Pfol	Perifollikulitis
pos.	positiv
Prn.	Probennahme
pyogran.	pyogranulomatös
PZ	Plasmazelle
SchwE	Schweißdrüsenentzündung
S-Nr.	Sektions-Nummer
tem	temporal
Tier-Nr.	Tier-Nummer
Tz	Tierzahl
UL	Augenlid unten links
Unters.bereich	Untersuchungsbereich
UR	Augenlid unten rechts
V-Nr.	Versuchs-Nummer
zw.	zwischen

1 Einleitung

Die Augenoberfläche hat keinen direkten Kontakt zur Umwelt, sondern wird von dem Tränenfilm bedeckt. Dieser hat für das Auge eine sehr wichtige Bedeutung. Neben dem Schutz der Augenoberfläche ist er am Stoffwechsel der Hornhaut beteiligt, er unterstützt die lokale Immunabwehr und ist für die optische Funktion relevant. Der Tränenfilm ist aus drei Phasen aufgebaut, welche von den verschiedenen sekretorischen Anteilen des Auges produziert werden. Die Muzine stellen die innerste Schicht des Tränenfilms dar. Sie werden von den Becher- und Epithelzellen gebildet und setzen sich aus Glykoproteinen zusammen. Der mittlere Anteil besteht aus einer wässrigen Phase, der von der Tränen- und der Nickhautdrüse produziert wird. Als äußerster Bereich folgt die Lipidkomponente, welche aus verschiedenen polaren und unpolaren Lipiden besteht. Diese Schicht wird hauptsächlich von den Meibom Drüsen produziert.

Die Meibom Drüsen sind modifizierte holokrine Talgdrüsen, die in der Tarsalplatte des Augenlides eingebettet sind. Sie bestehen aus mehreren Drüsenazini, die wiederum aus drei Arten von Zellen, den Basal-, den Differenzierungs- und den Degenerierungszellen aufgebaut sind. Die einzelnen Azini sind über einen Ausführungsgang verbunden, dessen Öffnung an der inneren Lidkante, hinter dem mukokutanen Übergang mündet. Durch die von den Meibom Drüsen produzierte Lipidschicht wird die Verdunstung der Tränenflüssigkeit vermindert.

Die Ursache verschiedener Augenerkrankungen liegt in einer veränderten Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit. Bei der Keratokonjunktivitis sicca (KCS), auch als „trockenes Auge“ bezeichnet, liegt eine Störung des Gleichgewichts in der Zusammensetzung des Tränenfilms vor.

Viele Menschen sind von dieser Krankheit betroffen und auch beim Hund ist diese Erkrankung weit verbreitet. Wissenschaftlichen Studien entsprechend leiden in Nordamerika 1-1,5% der Hunde unter einer Keratokonjunktivitis sicca. Als häufigste Ursache wird beim Hund ein Mangel der wässrigen Schicht des Tränenfilms angegeben. In der Humanophthalmologie ist zusätzlich der Mangel an Tränenfilmlipiden, verursacht durch die so genannte Meibomian Gland Dysfunction (MGD), in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Als Ursache wird hierbei von einer veränderten Drüsenarchitektur ausgegangen.

Es liegen bereits Untersuchungen der Meibom Drüsen beim Menschen, bei verschiedenen Affenarten, beim Rind, bei der Ratte, bei der Maus und beim Kaninchen vor. Beim Hund sind die Meibom Drüsen bisher histologisch kaum untersucht worden.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, einen Einblick über den Gesundheitszustand der Meibom Drüsen im Augenlid des Hundes zu geben. Von Interesse war insbesondere, ob sich charakteristische Anzeichen für die in der Humanophthalmologie bedeutende Meibomian Gland Dysfunction (MGD), die sich histologisch in einer Atrophie der Drüsenzini sowie in einer Dilatation, Hyperkeratose und Sekretretention des Ausführungsganges darstellt, auch beim Hund finden lassen. Zusätzlich musste eine geeignete Schnittmethode für die histologische Untersuchung der Augenlider gefunden werden, um darauf aufbauend, ein standardisiertes Verfahren zu entwickeln, die Gewebeprobe von Hunden möglichst vergleichend untersuchen zu können. Anhand einer Tabelle von Untersuchungsbereichen wurden die Lider auf mögliche Veränderungen am Auge pro Tier an 12 verschiedenen Positionen untersucht und die Befunde ausgewertet.

2 Literaturübersicht

2.1 Die Anatomie des Augenlides

Das obere Augenlid, *Palpebra superior* und das untere Augenlid, *Palpebra inferior* schmiegen sich der freien Bulbusoberfläche dicht an und begrenzen mit ihrem freien Rand, *Margo palpebrae*, die Lidspalte, *Rima palpebrarum*. Beide Lidränder treffen nasal und temporal aufeinander und formen den medial abgerundeten und lateral spitzen Augenwinkel, *Angulus oculi* (Walde 2008). Neben dem oberen und dem unteren Augenlid kommt bei den Säugetieren noch ein 3. Augenlid, *Palpebra tertia*, vor, das beim Menschen zu einer Schleimhautfalte, der *Plica semilunaris conjunctivae*, reduziert ist. Die Augenlider sind bewegliche Haut- und Schleimhautfalten, die zum Schutz des Auges dienen (Nickel 1992). Die Innenfläche der Augenlider trägt ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, das im Konjunktivalsack prismatisch wird und auf die Sklera und die Kornea übergeht (Budras 2000).

Der auf dem Sagittalschnitt annähernd rechteckige freie Lidrand mit seiner äußeren und inneren Lidkante trägt die Wimpern, die der Fremdkörperabwehr dienen. Das innere „Skelett“ des Augenlides ist der *Tarsus*, eine gewölbte Kollagenfaserplatte, die der Wölbung des Augapfels angepasst ist. Die muskulöse Grundlage des Augenlides bildet der *M. orbicularis oculi*, der *M. levator palpebrae superioris* im oberen Augenlid sowie der glatte *M. tarsalis*, auch als Müller Muskel bezeichnet (Budras 2000).

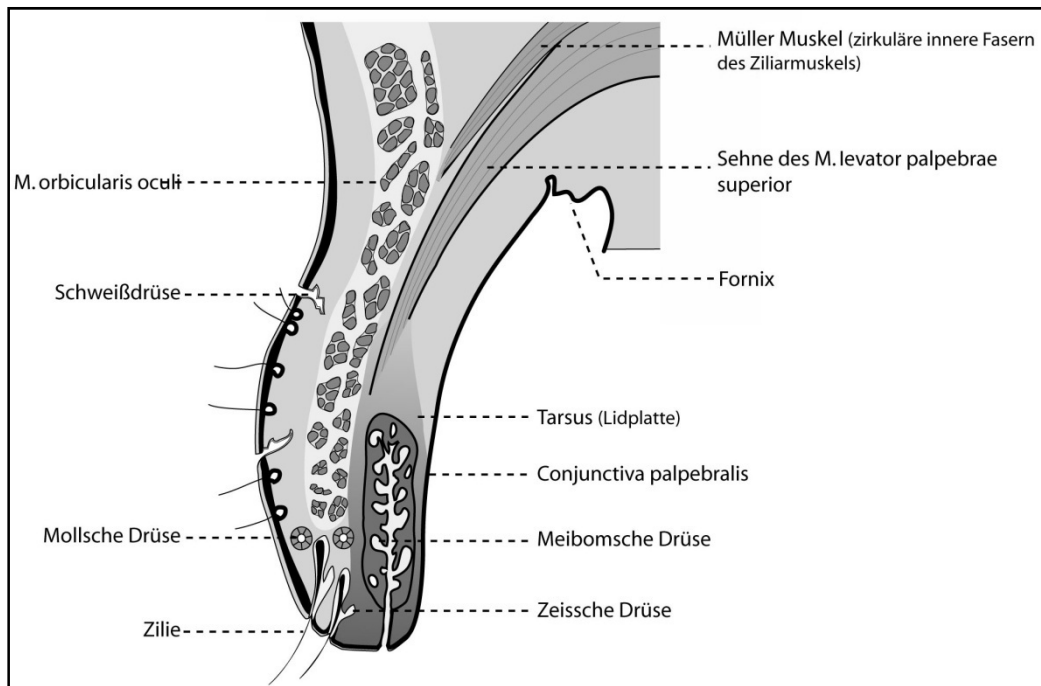


Abbildung 1: Schematischer Längsschnitt durch das obere Augenlid des Hundes

2.1.1 Der Lidrand

Man unterscheidet beim Tier an dem zumeist pigmentierten freien Lidrand eine vordere (*Limbus palpebrae anterior*) und eine hintere (*Limbus palpebrae posterior*) Kante (Walde 2008). Beim Menschen misst der normale Lidrand von der hinteren Grenze bis zum Rand des Wimpernsaums ca. 2,5 mm und legt sich schützend über die Augenoberfläche. Das hintere Viertel besteht aus konjunktivalem Gewebe, die übrigen drei vorderen Bereiche bestehen aus kutanem Gewebe mit einer variierenden Anzahl an Wimpernreihen (Bron et al. 1991). Zwischen vorderer und hinterer Lidkante treten bei Mensch und Tier, nach dem Übergang von verhornendem Plattenepithel ins Bindehautepithel, die Öffnungen der Ausführungsgänge der Tarsaldrüsen, Meibom Drüsen, zu Tage. Die Drüsen sind bei Eversion des Lidrandes als kleine weiße Pünktchen zu erkennen. An der Basis, der bei den Tieren wimpernähnlichen Haare des Oberlides befinden sich die großen Schweißdrüsen, Mollsche Drüsen, und die Talgdrüsen, Zeissche Drüsen. Die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen münden an der vorderen Lidkante sowie in die Haarfollikel, die Ausführungsgänge der Talgdrüsen münden nur in die Haarfollikel (Walde 2008).

2.1.2 Der mukokutane Übergang

Beim Menschen verläuft der mukokutane Übergang als eine feine gebogene Linie parallel zum hinteren Lidrand, von einem Lidende zum gegenüberliegenden (Bron et al. 1991). In der Humanmedizin sind Variationen seiner Position im Zusammenhang mit Augenerkrankungen beschrieben (Bron et al. 1991; Hykin u. Bron 1992). Bei Mensch und Tier befinden sich am Lidrand, hinter dem mukokutanen Übergang, die Öffnungen der Hauptausführungsgänge der Meibom Drüsen (Jester et al. 1981; Wolff 1946).

2.1.3 Die Lidwiper, Lid wiper zone

Die Lidwiper ist eine beim Menschen beschriebene spezialisierte Zone der Konjunktiva, die, der Kornea zugewandt, für eine gleichmäßige Ausbreitung des Tränenfilms verantwortlich ist. Pathologische Veränderungen des Epithels der Lidwiper können durch Fluoreszin und Rose Bengal Färbungen diagnostiziert und im Zusammenhang mit den Symptomen eines „trockenen Auges“ gefunden werden (Korb et al. 2005). Knop et al. konnten das Vorkommen einer beim Menschen vergleichbaren Lidwiper in ihren Untersuchungen im Lidgewebe von Ratten und Kaninchen finden (Knop 2008). Studien über ein Vorkommen dieser spezialisierten Zone im Lidgewebe von Hunden existieren bisher nicht.

2.1.4 Die Konjunktiva

Die Bindehaut, Konjunktiva oder *Conjunctiva*, entspringt an der Innenkante der Lider und bedeckt straff deren Innenfläche als Lidbindehaut, *Conjunctiva palpebrae*. An der Basis des Bindehautsacks, *Saccus conjunctivae*, im *Fornix conjunctivae*, geht sie als gut verschiebliche Augen- oder Augapfelbindehaut, *Conjunctiva bulbi* auf den Augapfel über und inseriert am *Limbus corneae*. Hier enden ihre bindegewebigen und vaskulären Strukturen, nicht aber ihr unverhorntes, mehrschichtiges, hochprismatisches Epithel, dass sich nun als unverhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel auf der Korneaoberfläche fortsetzt (Walde 2008).

Die Bindehaut besteht aus dem Epithel und der Eigenschicht, *Lamina propria*. Das Bindehautepithel enthält schleimproduzierende Becherzellen, die im Bereich der *Conjunctiva bulbi* fehlen. Sie produzieren die innere Schicht (Muzine) des Tränenfilms. Die *Lamina propria* besteht aus der unter dem Epithel liegenden Drüsenschicht und der tiefen Bindegewebsschicht. In der Drüsenschicht befinden sich viele Lymphozyten. In der

Bindegewebsschicht befinden sich Nerven, Blut- und Lymphgefäße (Walde 2008). An der humanen Epitheloberfläche befinden sich kurze Zellfortsätze, die wichtig für die Adhärenz der Muzinschicht des Tränenfilms sind (Dilly 1985). Am Limbus, einem Bereich an der peripheren Kornea, sitzen Stammzellen (Cotsarelis et al. 1989), aus denen die Epithelzellen beim Menschen ständig neu gebildet werden (Kruse 1994). Für die intakte Funktion des Epithels ist die physiologische Differenzierung der Zellen wichtig. In der Humanmedizin sind Erkrankungen der Augenoberfläche beschrieben, wie z.B. das Sjögren-Syndrom, das „trockene Auge“ oder die Rosazea, bei denen es zu Differenzierungsstörungen des Konjunktivaepithels kommt (Pflugfelder 1990).

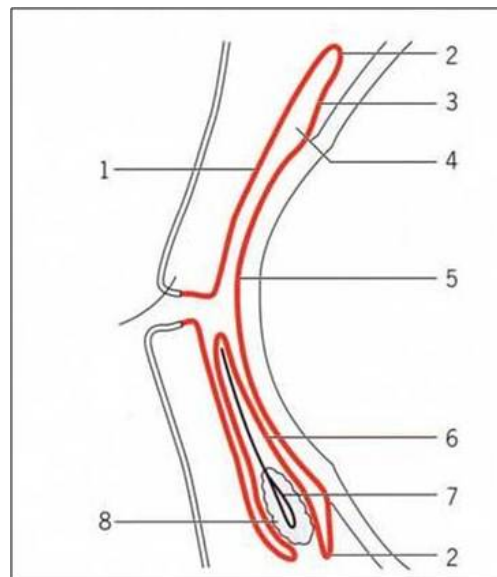


Abbildung 2: Schematischer Längsschnitt durch das Augenlid (modifiziert nach Walde 2008).

1 = Lidbindehaut, 2 = *Fornix conjunctivae*, 3 = Augenbindehaut, 4 = Bindehautsack,
5 = Hornhautepithel, 6 = Nickhaut, 7 = Blinzknorpel, 8 = Nickhautdrüse

Aus der Humanophthalmologie ist bekannt, dass die Konjunktiva im Zusammenspiel mit dem Tränenfilm einen bedeutenden Beitrag zur Sicherung der optischen Funktion des Auges leistet (Knop u. Knop 2005a). Ihre wichtige Aufgabe ist es, bei Mensch und Tier die Austrocknung der Hornhaut zu verhindern, die Mobilität der Augenlider und des Bulbus zu gewährleisten sowie Fremdkörper und Mikroorganismen abzuwehren (Walde 2008). Letzteres erfolgt mit Hilfe von antibakteriell aktiver Peptide und Proteine, von denen aus humanen Studien

bekannt ist, dass sie in der Tränendrüse und der Konjunktiva gebildet werden (Haynes et al. 1999; Knop et al. 2008). Beim Menschen ist das Vorkommen eines Augen-assoziierten lymphatischen Gewebes (eye-associated lymphoid tissue, EALT) beschrieben, das die Augenoberfläche kontinuierlich von der Tränendrüse bis in die ableitenden Tränenwege durchzieht (Knop u. Knop 2003). Im Bereich der normalen Konjunktiva des Menschen wird es als ein Konjunktiva-assoziiertes lymphatisches Gewebe (conjunctiva-associated lymphoid tissue, CALT) bezeichnet (Knop u. Knop 2005b, 2000). Dieses Gewebe setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Dazu gehört organisiertes lymphatisches Gewebe aus Lymphfollikeln zur Erkennung von Antigenen und Bildung von Effektorzellen des Immunsystems, den Lymphozyten und Plasmazellen. Die zweite Komponente bildet eine lockere Schicht unter dem Oberflächenepithel und setzt sich als diffuses lymphatisches Gewebe aus den Effektorzellen zusammen (Knop u. Knop 2000). Somit können Antigene an der Augenoberfläche erkannt und beseitigt werden (Knop u. Knop 2005a).

2.1.5 Die Meibom Drüse

2.1.5.1 Der Aufbau

Die Meibom Drüsen, auch als Tarsaldrüsen bezeichnet, sind nach ihrem Entdecker Meibomius benannt (Meibomius 1666 zitiert nach Driver et. al. 1996). Bei Mensch und Tier sind sie in die Tarsalplatte des Augenlides eingebettet. Jede Drüse besteht aus mehreren Azini, die über einzelne kleine Ausführungsgänge zu einem großen Hauptausführungsgang verbunden sind, welcher sich über die gesamte Länge der Drüse erstreckt. Die Öffnung des Ganges befindet sich am Lidrand, hinter dem mukokutanen Übergang (Jester et al. 1981). Untersuchungen anhand eines Tiermodells zeigen, dass der Ausführungsgang von keratinisiertem Epithel ausgekleidet ist (Jester et al. 1989b). Das lipidhaltige Sekret, welches die Meibom Drüsen produzieren, wird über die Drüsenöffnungen abgegeben und mit jeder Lidbewegung über dem Auge im Tränenfilm verteilt (Bron et al. 2004). Bei der Meibom Drüse handelt sich um eine tubulo-azinäre Drüse mit einer holokrinen Sekretion. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an humanem Lidgewebe konnten zeigen, dass die Drüsenazini aus drei verschiedenen Zelltypen aufgebaut sind. In der Peripherie befinden sich die Basalzellen. Sie sind klein, mit einem prominenten Zellkern und wenig Zytoplasma. Sie befinden sich zwischen der Basalmembran und dem anschließend folgendem zweiten Zelltyp, den Differenzierungszellen. Diese sind aufgrund beschleunigter Fettsynthese im Vergleich

größer, von unregelmäßiger Struktur, das Zytoplasma scheint mit dem der Nachbarzellen zu zerfließen, der Zellkern ist prominenter und kleine Lipidtropfen sind in Ausbildung. Während des Prozesses der Differenzierung, der Synthese und der Akkumulation von Lipiden werden die Zellen zum Zentrum des Azinus hin vorgeschoben. Hier werden sie dann als Degenerierungszellen, entsprechend dem dritten Zelltyp, bezeichnet. In ihnen haben sich die Lipide so stark angesammelt und vergrößert, dass sich das Zytoplasma stark reduziert hat und der Zellkern irregulär geworden ist (Sirigu et al. 1992).

Bei Mensch und Tier zeigt sich, dass die Drüsenzini von einer feinen Basalmembran umgeben sind (Kozak et al. 2007; Leeson 1963; Straatsma 1959), durch welche sie von dem umgebenden Tarsalgewebe separiert werden (Driver u. Lemp 1996). Um die Drüsenzini herum befinden sich außerdem kleine Blutgefäße und ein Netzwerk von Nervenfasern (Jester et al. 1981; Miraglia u. Gomes 1969; Obata 2002). Rocha et al. (2000) haben die Ausbildung verschiedener Rezeptoren in humanem Augengewebe näher untersucht und festgestellt, dass in den Epithelzellen der Meibom Drüsen Androgenrezeptoren ausgebildet sind. Ein Ergebnis, welches auch von Wickham et al. (2000) bestätigt werden konnte, die neben menschlichen Augenlidern auch Gewebe von Ratten und Kaninchen untersucht haben und dabei Östrogen- und Progesteronrezeptoren in den Meibom Drüsen differenzieren konnten. Die Ergebnisse von Sekretanalysen zeigen, dass bei Ratten die Hormone die Zusammensetzung des von den Meibom Drüsen produzierten Sekretes beeinflussen (Sullivan et al. 2000) und ein Mangel beim Menschen sogar zu einem Funktionsverlust der Drüse und einem „trockenen Auge“ führen kann (Krenzer et al. 2000).

Der Aufbau und die Struktur der Drüsen im Augenlid kann klinisch durch das Verfahren der Meibographie dargestellt werden (Jester et al. 1982; Mathers et al. 1994; Yokoi et al. 1999). Hierbei wird das Gewebe mittels Infrarotlicht durchleuchtet. Mit Hilfe dieses Verfahrens können verstopfte oder dilatierte bzw. funktionslose Drüsen nachgewiesen werden.

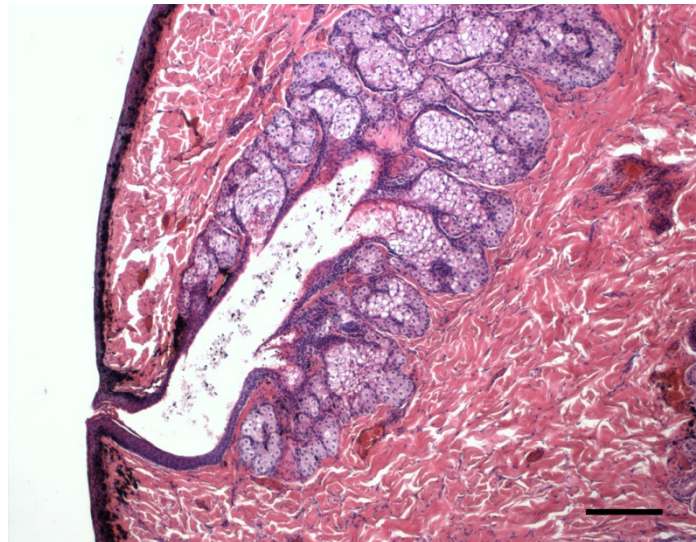


Abbildung 3: Die Meibom Drüse im Augenlid des Hundes. Die einzelnen Drüsenazini münden über kleine Gänge in einen zentralen Hauptausführungsgang, dessen Öffnung sich am Lidrand befindet (HE-Färbung, Größenbalken 500 μm).

2.1.5.2 Unterschiede in der anatomischen Struktur der Meibom Drüsen bei den verschiedenen Spezies

Es existieren verschiedene Arbeiten, die die anatomische Struktur der Meibom Drüsen im Lidgewebe bei unterschiedlichen Tierarten untersucht haben.

Tabelle 1: Arbeiten über die histologische Untersuchung zur anatomischen Struktur der Meibom Drüsen bei unterschiedlichen Tierarten

Spezies	Autor
Mensch	Kozak et al. 2007; Bron u. Tiffany 2004; Tiffany 1995; Greiner et al. 1998; Jester et al. 1981
Kaninchen	Greiner et al. 1998, Jester et al. 1981
Ratte	Leeson 1963, Olami 2001
Affe	Jester et al. 1981
Seidenäffchen	Miraglia u. Gomes 1969
Rind	Jester et al. 1981

Die Meibom Drüsen kommen bei Säugetieren vor, allerdings unterscheiden sie sich in Größe, Anzahl und Lokalisation (Tiffany 1995). Sie sind im oberen und unteren Augenlid in einer Reihe parallel nebeneinander und senkrecht zum Lidrand angeordnet. Beim Menschen befinden sich im oberen Lid 30-40, im unteren 20-30 Drüsen (Bron et al. 2004). Im Oberlid können die Drüsen eine Länge bis zu 10 mm, im Unterlid bis zu 6 mm erreichen, zum nasalen und temporalen Winkel hin verzüngen sie sich. Ein Ergebnis, dass auch von Greiner et al. (1998) beschrieben wurde, die volumetrische Vermessungen der Meibom Drüsen beim Menschen und Kaninchen durchgeführt haben. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es beim Menschen Unterschiede im Drüsenvolumen zwischen Ober- und Unterlid gibt, beim Kaninchen jedoch nicht (Greiner et al. 1998). Kozak et al. (2007) führten volumetrische Messungen der Meibom Drüsen im unteren Augenlid des Menschen durch, hingegen ohne Feststellung von Volumenunterschieden. Beim Seidenäffchen sind die medial gelegenen Drüsen größer als die lateral angeordneten (Miraglia u. Gomes 1969). Jester et al. (1981) stellten licht- und elektronenmikroskopische Vergleiche zur Struktur der Meibom Drüsen bei Mensch, Affe, Rind und Kaninchen an. Als Unterschied konnten sie feststellen, dass beim

Rind die einzelnen Drüsenazini direkt in einen einzelnen zentralen Hauptausführungsgang münden. Bei den anderen Arten münden die einzelnen Drüsenazini über mehrere kleine Drüsengänge in einen zentralen Hauptausführungsgang.

In den Augenlidern von Vögeln kommen keine Meibom Drüsen vor (Bayón 2007).

2.1.5.3 Histopathologische Befunde an den Meibom Drüsen

Es gibt bisher nur vereinzelte Arbeiten, die histopathologische Veränderungen an den Meibom Drüsen beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten beschrieben haben.

Tabelle 2: Literaturangaben, in denen die histopathologischen Veränderungen an den Meibom Drüsen beschrieben werden

Spezies	Autor
Mensch	Gutgesell et al. 1982; Obata 2002; Straatsma 1959, Jester et al. 1989, Bron et al. 1991
Kaninchen	Jester et al. 1982, Jester et al. 1989, Gilbard et al. 1989
Maus	Jester et al. 1988

Bei Untersuchungen an humanem Lidgewebe beschreibt Straatsma (1959) eine zystische Degeneration der Meibom Drüsen nach Verschluss der Ausführungsgänge durch Tumore oder chirurgische Eingriffe. Die Drüsenausführungsgänge sind dilatiert und die Drüsenazini vergrößert.

Jester et al. (1982, 1988, 1989) studierten Veränderungen an den Meibom Drüsen bei der genveränderten Rhino Maus und beim Kaninchen. Sie konnten eine Hyperkeratose der Epithelzellen des Ausführungsganges und einen Verschluss der Öffnung des Drüsenausführungsganges, verbunden mit einer Azinusatrophie und einem Drüsenuntergang nachweisen

Gutgesell et al. (1982) untersuchten in ihrer Studie Veränderungen an den Meibom Drüsen im Lidgewebe von Menschen, die unter einer Erkrankung an den Meibom Drüsen litten. Sie fanden dilatierte Drüsenazini mit irregulären Lumina und an den Rand gedrängten Drüsenzellen sowie erweiterte Drüsenausführungsgänge. Zusätzlich kamen, um einige Drüsenazini verteilt, Riesenzellen und chronische Entzündungszellen vor. Am Epithel des

Drüsenausführungsganges konnten sie eine Hyperkeratose und im Lumen des Ausführungsganges Demodex Milben nachweisen.

Beim Menschen konnte Obata (2002) eine zystische Dilatation der Drüsenazini und der Drüsenausführungsgänge, eine Atrophie der Drüsenazini, eine Verdickung der Basalmembran und, um die Drüsenazini herum, Granulationsgewebe und Anzeichen für eine lipogranulomatöse Entzündung feststellen. Eine Dilatation des Drüsenazinus und der Drüsenausführungsgänge wurde begleitet von einem veränderten Epithel. Die Atrophie der Azini zeigte sich in verkleinerten, irregulär ausgebildeten Zellen, im Gegensatz zu den normalerweise rundlich geformten Drüsenzellen. Eine Verdickung der Basalmembran war assoziiert mit einer Atrophie des Azinus und zeigte sich in der Studie in der HE-Färbung sowie in der PAS-Reaktion. Das Vorkommen von Granulationsgewebe war charakterisiert durch das Auftreten von Entzündungszellen, Fibroblastenproliferation und Angiogenese. Es kam in der Tarsalplatte vor, verbunden mit einem fokalen Untergang der Meibom Drüsen. Die lipogranulomatöse Entzündung trat als eine Reaktion auf Fremdmaterial auf, welches in diesem Fall die Lipide waren. Sie war gekennzeichnet durch die Infiltration von Lymphozyten, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen.

Bislang gibt es keine Studien, die die Anatomie der Drüsen und deren Veränderungen beim Hund untersucht haben. Ein Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Augenlider von Hunden histologisch zu befunden, mit Schwerpunkt auf den Meibom Drüsen. Insbesondere interessierte dabei die Anzahl des Vorkommens der Befunde pro Tier, pro Lid und pro Gewebebereich sowie deren Verteilung innerhalb des Lidgewebes.

2.2 Die Augenoberfläche

Die Augenoberfläche hat keinen direkten Kontakt zur Umwelt sondern wird von dem Tränenfilm bedeckt. Dieser hat für das Auge eine sehr wichtige Bedeutung. Neben dem Schutz der Augenoberfläche ist er am Stoffwechsel der Hornhaut beteiligt, er unterstützt die lokale Immunabwehr und ist für die optische Funktion relevant. Dabei besitzt die von den Meibom Drüsen produzierte Lipidschicht die wichtige Aufgabe, den Tränenfilm vor Verdunstung zu schützen und zusätzlich zu stabilisieren (Driver u. Lemp 1996; Ohashi et al. 2006; Tiffany 1995).

2.2.1 Der Aufbau des Tränenfilmes

Schematisch ist der Tränenfilm bei Mensch und Tier aus drei unterschiedlichen Phasen aufgebaut, welche von verschiedenen sekretorischen Anteilen des Auges produziert werden. Die Muzine stellt die innerste Komponente dar. In der Mitte folgt die wässrige Phase und außen schließt sich die Lipidschicht an (Bron et al. 2004; Knop u. Knop 2003; Wolff 1946).

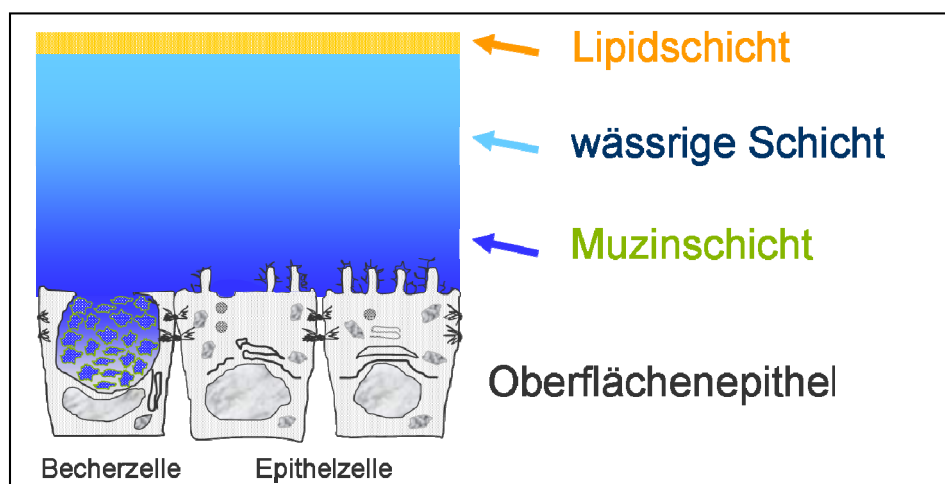


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Tränenfilms aus drei Phasen, aufliegend auf den Zellen des Oberflächenepithels der Konjunktiva. Innen befindet sich die Muzine, dann folgt die wässrige Phase und nach außen hin schließt sich die von den Meibom Drüsen produzierte Lipidschicht an.

2.2.1.1 Die Muzine

Die Muzine gehören einer heterogenen Familie von Glykoproteinen an und werden von den Becher- und Epithelzellen gebildet. Daten zu der detaillierten Struktur der Muzine liefert eine Studie, bei der vergleichende Untersuchungen zwischen Mensch, Hund und Kaninchen durchgeführt wurden (Royle et al. 2008). Derzeit sind beim Menschen sechs Gene, die in einem Zusammenhang mit dem Tränenfilm und den produzierten Muzinen stehen, identifiziert worden (Davidson u. Kuonen 2004; Ohashi et al. 2006). Als homogene Schicht liegen die Muzine dem Oberflächenepithel von Kornea und Konjunktiva auf. Dabei sind zwei Phasen zu unterscheiden. Die erste Phase ist als so genannte Glykokalyx in den Epithelzellen verankert, die zweite Phase besteht aus lang gestreckten Molekülen, die wiederum in der Glykokalyx befestigt sind und eine Art Gel bilden. Auf diese Weise ermöglichen die Muzine dem Tränenfilm eine gleichmäßige Ausbreitung auf der Augenoberfläche (Wolff 1946). Des Weiteren bilden sie eine schützende Schicht auf der Kornea und verhindern Verschmutzungen durch Fremdmaterial sowie eine Ansiedlung von bakteriellen Erregern (McKenzie et al. 2000).

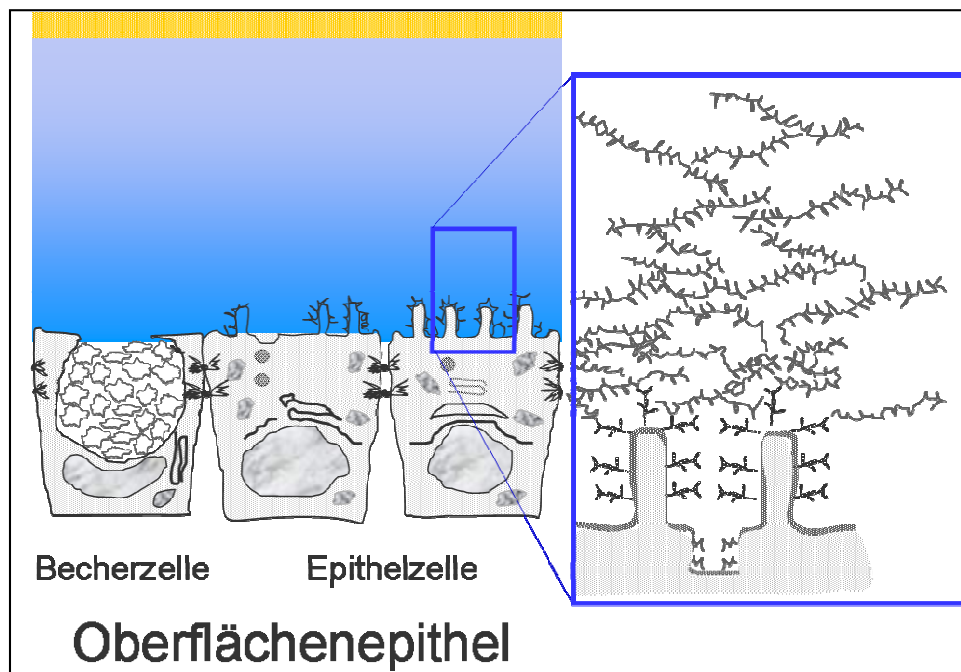


Abbildung 5: Aufbau der Muzinschicht des Tränenfilms. Die innere Glykokalyx ist an den Epithelzellen befestigt und bildet so wiederum eine Anheftungsmöglichkeit für lang gestreckte Moleküle, welche eine äußere gelförmige Schicht bilden.

2.2.1.2 Die wässrige Phase

In der Mitte folgt die wässrige Phase. Sie heftet sich an die lang gestreckten gelförmigen Moleküle der Muzinschicht an. Produziert wird sie von der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen der Augenbindehaut. Neben wichtigen Nährstoffen und Wasser enthält sie Proteine wie Lysozym, Albumin und Laktoferrin, Peptide und Glykoproteine sowie Antikörper (Ohashi et al. 2006). Ihre Aufgabe besteht in der Versorgung und Befeuchtung sowie dem Schutz der Augenoberfläche (Wolff 1946). Das Vorkommen von verschiedenen Immunglobulinen stellt einen zusätzlichen Abwehrmechanismus dar (Davidson u. Kuonen 2004).

2.2.1.3 Die Lipidschicht

Nach außen hin schließt sich die Lipidschicht an. Diese wird von den Meibom Drüsen produziert und besteht aus verschiedenen polaren und apolaren Lipiden. Sie ist für die Stabilisierung des Tränenfilms verantwortlich (Bron et al. 2004; Wolff 1946).

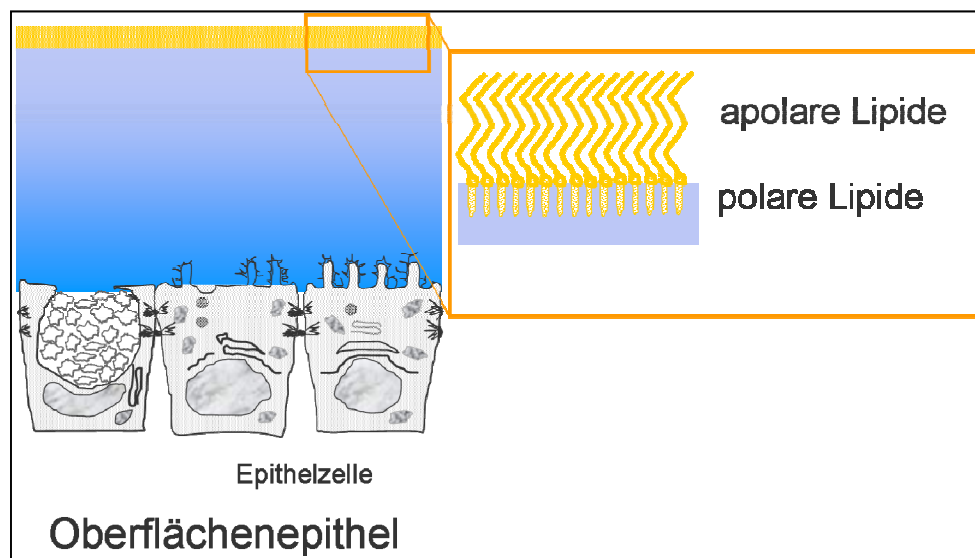


Abbildung 6: Zusammensetzung der Lipidschicht des Tränenfilms aus verschiedenen polaren und unpolaren Lipiden. Die polaren Lipide tauchen in die mittige wässrige Phase ein und bilden auf diese Weise eine Brücke zu den sich nach außen hin anschließenden unpolaren Lipiden.

2.2.2 Die Tränenfilmlipide

Die von den Meibom Drüsen produzierten Lipide, auch Meibum oder Meibomian Öl genannt (Bron et al. 2004), besitzen eine wichtige Funktion für das Auge. Sie stabilisieren den Tränenfilm, indem sie eine dünne Schicht auf der Kornea bilden und so die Verdunstung der wässrigen Phase verhindern (Mathers 2004). Außerdem sorgen sie dafür, dass die produzierte Flüssigkeit nicht über die Lidkante ablaufen kann. Eine Mazeration der Haut des Lidrandes wird verhindert (Tiffany 1995). Gleichzeitig dient die Lipidschicht als eine Barriere gegen Fremdkörper und besitzt eine antimikrobielle Wirkung (Tiffany 1985).

2.2.2.1 Die Zusammensetzung der Tränenfilmlipide

Für den Hund existieren derzeit zur detaillierten Zusammensetzung der Lipide im Tränenfilm noch keine Daten. Chemische Analysen des Sekretes der Meibom Drüsen von gesunden Menschen haben gezeigt, dass diese zu 60% - 70% aus apolaren Lipiden, wie Wachsester, Cholesterol und Cholesterinestern, besteht. Den restlichen Anteil bilden die polaren Lipide wie Phospho- und Glykolipide. In geringen Mengen existieren freie Fettsäuren, Alkohole, Mono-, Diglyceride und Neutralfette (McCulley u. Shine 2001). Die Lipide ordnen sich in zwei Schichten an. Phospholipide tauchen mit den polaren Anteilen in die wässrige Phase ein. Auf diese Weise wird eine Brücke zu den sich nach außen hin anschließenden apolaren Lipiden, welche die zweite Schicht bilden (McCulley u. Shine 2002), hergestellt. Es existieren unterschiedliche Untersuchungen zur qualitativen sowie zur quantitativen Zusammensetzung des Meibom Sekretes (Greiner et al. 1996; Nichols et al. 2007; Yokoi et al. 1999).

2.2.2.2 Die Sekretion der Tränenfilmlipide

Bei den von den Meibom Drüsen produzierten Lipiden handelt sich um eine holokrine Sekretion, bei der die Zellen als Ganzes abgestoßen werden (Bron et al. 2004). Der Prozess unterteilt sich in Proliferation, Differenzierung und Reifung der einzelnen Zellen. Olami et al. (2001) haben die Abstoßungsgeschwindigkeit und -richtung der Zellen innerhalb der Meibom Drüsen bei Ratten untersucht. Durch eine histologische Begutachtung und Vermessungen der Gewebeproben fanden sie heraus, dass die einzelnen Zellen von der Basalmembran aus zum Zentrum des Azinus hin mit einer konstanten Geschwindigkeit emigrieren. Sie konnten dafür eine Zeit pro Zellgeneration von vier Tagen ermitteln (Olami et al. 2001). Zum Ende des

Sekretionsprozesses werden die Zellen in den Ausführungsgang vorgeschoben. Anschließend werden die Lipide mit dem Lidschlag über die Öffnungen der Meibom Drüsen am Lidrand abgegeben. Dieser Prozess wird zusätzlich durch einen niedrigen Schmelzpunkt der Lipide erleichtert. Sie gelangen in den Tränenfilm und bilden dort die äußere Lipidschicht. Beim Menschen wird der Tränenfilm mit jedem Lidschlag neu ausgebreitet und bleibt dann für mindestens 10-15 sec stabil (Knop et al. 2003). Die Bedeutung der Lidbewegung für die Abgabe der Lipide konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden (Doane 1994; Driver u. Lemp 1996). Die Dicke der Lipidschicht nimmt im Laufe des Tages ab. Nach dem Erwachen ist der Lipidanteil im Tränenfilm um 50% erhöht. Dies wird durch eine Retention des Sekretes in den Drüsen und aufgrund fehlender Lidbewegungen während des Schlafes erklärt (Chew et al. 1993).

2.2.2.3 Die Kontrollmechanismen der Sekretion der Lipide

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Meibom Drüsen einer neuronalen, vaskulären sowie hormonellen Beeinflussung unterliegen.

An Ratten, Meerschweinchen, Primaten und Menschen konnte gezeigt werden, dass die Drüsenazini von Nervenfasern umgeben sind, die bis an die Basalmembran reichen und die Drüsen innervieren (Kirch et al. 1996; LeDoux et al. 2001; Leeson 1963; Seifert u. Spitznas 1996). Bei Primaten konnten Chung et al. (1996) unterschiedliche Nervenfasertypen identifizieren, die neben den Azini der Meibom Drüsen auch mit umliegenden Gefäßen assoziiert sind. Sie schließen auf eine neuronale Beeinflussung der Lipidsekretion, sowohl direkt über die Azini als auch indirekt über die Gefäße (Chung et al. 1996).

Durch molekularbiologische Untersuchungen okulären Gewebes von Ratten, Kaninchen und Menschen konnten Enzyme für die Androgensynthese nachgewiesen werden (Wickham et al. 2000). Beim Menschen konnte das Vorkommen von Androgenrezeptoren in den Epithelzellen der Drüsenazini durch immunhistochemische Studien von Rocha et al. (2000) belegt werden. Krenzer et al. (2000) konnten durch klinische Untersuchungen und Sekretanalysen zeigen, dass ein chronischer Mangel an Androgenen beim Menschen zu einem Funktionsverlust der Meibom Drüsen und einem „trockenen Auge“ führt. Studien an Ratten und Mäusen konnten diese Ergebnisse zusätzlich unterstützen (Schirra et al. 2006; Schirra et al. 2005; Sullivan et al. 2000; Suzuki et al. 2002).

Eine ausreichende Tränensekretion ist somit abhängig von einer neuralen Innervation und einem ausreichendem Androgenspiegel im Blut (Knop et al. 2003).

2.2.3 Das „trockene Auge“ / Keratokonjunktivitis sicca (KCS)

Beim Menschen ist das Syndrom des „trockenen Auges“ bezeichnend für eine Störung der normalen Homöostase der Augenoberfläche (Knop et al. 2003). Zur Pathogenese des „trockenen Auges“ können zwei Formen unterschieden werden, wobei zwischen quantitativen Veränderungen, verursacht durch eine zu geringe Produktion des wässrigen Tränenanteils und qualitativen Veränderungen, verursacht durch eine zu schnelle Verdunstung des Tränenfilms differenziert wird (Asbell 2006).

Das hypovolämische „trockene Auge“ beruht auf einem primären wässrigen Tränenmangel (Knop et al. 2003). Die Ursachen für die Erkrankung beim Menschen sind sehr umfangreich und liegen beispielsweise in dem Sjögren-Syndrom, bei welchem es zu einem Funktionsverlust der Tränendrüse kommt sowie in anderen Autoimmunerkrankungen. Dabei kommt es zu einer Abnahme des wässrigen Anteils der Tränenflüssigkeit (Pflugfelder et al. 1990) und somit zu einer quantitativen Veränderung des Tränenfilms.

Das hyperevaporative „trockene Auge“ ist die zweite Form. Hierbei wird vom menschlichen Auge zwar eine ausreichende Tränenmenge gebildet, die aber zu schnell verdunstet oder unvollständig aufgebaut wird (Knop et al. 2003). Der Grund liegt in einer verminderten Sekretproduktion der Meibom Drüsen, welche sich durch eine Drüsendysfunktion (Shimazaki et al. 1995), einen Drüsenverlust (Mathers 1993) oder einen Androgenmangel (Krenzer et al. 2000) entwickeln kann. Die erhöhte Verdunstung der Tränenflüssigkeit resultiert in einer Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms (Rolando et al. 1983). Es kommt zu einer qualitativen Veränderung des Tränenfilms.

Durch eine Störung in der Zusammensetzung des Tränenfilms kommt es zur Entwicklung von Veränderungen an der Augenoberfläche und zur Ausbildung klinischer Symptome. Diese stellen sich durch Reizungen, Rötungen, Brennen und Juckreiz an den Augen sowie entzündlichen Veränderungen an Konjunktiva, Lidrand und Kornea dar (Knop et al. 2003). Es kommt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (Schirra u. Ruprecht 2004). Als klinische Anzeichen sind eine *Keratitis superficialis punctata* und eine reduzierte Tränenfilmaufriszeit beschrieben, die bis hin zu einer kompletten Instabilität des Tränenfilms führt (Tiffany 1985). Es kann zur Entwicklung eines Hornhautulkus, verbunden mit einer Korneaperforation, kommen. In einem Tiermodell (Moore 1999) und in der Klinik ist das Auftreten von kornealen Pigmentierungen sowie der Verlust der Transparenz der Augenoberfläche beschrieben worden.

Epidemiologische Studien der letzten Jahre zeigen, je nach Definition, eine Prävalenz des „trockenen Auges“ beim Menschen zwischen 5,2% und 63% (Schirra u. Ruprecht 2004). In Deutschland zeigt jeder vierte Patient die Symptome eines „trockenen Auges“ (Brewitt u. Sistani 2001). Weibliche Sexualhormone erhöhen dabei scheinbar das Risiko für dessen Entstehung (Schaumberg et al. 2001).

In der Humanmedizin wird zur Therapie der Keratokonjunktivitis sicca (KCS) der Einsatz von Hyaluronsäure als Tränenersatzmittel erfolgreich beschrieben (Aragona et al. 2002). Ebenso haben sich Lidrandhygiene, Lidkompressen und sanfte Masagen sowie lokale Cyclosporin A Gaben und die Applikation von Androgenen bewährt (Schirra u. Ruprecht 2004).

Auf weitere Erkrankungen am Auge, bei denen die Funktion der Meibom Drüsen eine wichtige Rolle spielt, wird im nächsten Kapitel eingegangen.

2.3 Erkrankungen der Meibom Drüsen

Das Interesse an der Erforschung und die klinische Bedeutung der Meibom Drüsen wächst, da Entzündung, Obstruktion und Dysfunktion eine bedeutende Rolle in der Pathogenese verschiedener Augenerkrankungen beim Menschen spielen (McCulley u. Shine 2004; Messmer et al. 2005). Die Meibom Drüsen produzieren die Lipide der äußeren Schicht des Tränenfilms (Wolff 1946). Eine Dysfunktion der Meibom Drüsen kann zur Instabilität des Tränenfilmes, einer erhöhten Verdunstung der Tränenflüssigkeit und somit zu einem eingeschränkten Schutz der Augenoberfläche führen (Driver u. Lemp 1996; Tiffany 1995). Eine Drüsenfehlfunktion wird als potentielle Ursache bei den unterschiedlichen Augenerkrankungen in Betracht gezogen (Jester et al. 1981). Zu den wichtigen Krankheiten, bei denen es dadurch zu Veränderungen des Tränenfilms und zur Beeinträchtigung der Funktion am Auge kommt, zählen die Blepharitis, die Meibomitis und die Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Alle diese Krankheiten können unter dem Begriff des Krankheitskomplexes der „Meibomian gland diseases“ zusammengefasst werden (Bron et al. 1991).

In der humanmedizinischen Literatur werden verschiedene Definitionen und Einteilungen dieser einzelnen Erkrankungen vorgenommen. Deshalb soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Krankheiten, bei welchen die Morphologie und Funktion der Meibom Drüsen eine Rolle spielt, gegeben werden. In der Tiermedizin sind nur relativ wenige Daten vorhanden und wurden in der folgenden Übersicht miteinbezogen.

2.3.1 Die Blepharitis

Die Blepharitis ist eine chronische Entzündung des Lidgewebes, die beim Menschen oft in Kombination mit anderen Erkrankungen wie Rosazea, seborrhoischer Dermatitis und einer Keratokonjunktivitis sicca (KCS) auftritt. Die genauen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen an den Meibom Drüsen und des Auftretens einer Blepharitis sind noch nicht ausreichend geklärt (Mathers et al. 1991; Papier et al. 2007).

Es gibt eine Vielzahl an Klassifikationen.

Mathers et al. (1991) berücksichtigen morphologische Kriterien des Lidrandes, die Sekretbeschaffenheit und funktionelle Daten. Sie beschreiben vier Formen:

1. eine seborrhoische,
2. eine obstruktive,
3. eine kombiniert obstruktiv- siccaspezifische und
4. eine siccaspezifische.

McCulleys Einteilung (1982) ist pathogenetisch orientiert und unterscheidet sechs Formen:

1. eine staphylokokkenbedingte Blepharitis,
2. eine seborrhoische Blepharitis,
3. eine gemischte bakteriell- seborrhoische Blepharitis,
4. eine Blepharitis mit Meibom- Seborrhö,
5. eine primäre Meibomitis und
6. eine allergische Blepharokonjunktivitis.

Bron et al. (1991) legen in ihrer Einteilung pathologische Veränderungen zugrunde und unterscheiden fünf Formen:

1. eine mit teilweise oder vollständig fehlenden Meibom Drüsen,
2. eine mit umgebauten Meibom Drüsen,
3. eine mit vorliegender Meibom- Seborrhö,
4. eine Meibomitis und
5. eine in Verbindung mit dem Auftreten von neoplastischen Veränderungen.

Eine vereinfachte Darstellung von Kaercher u. Brewitt (2004) unterscheidet zwei Formen:

1. die Blepharitis anterior und
2. die Blepharitis posterior.

Die anteriore Blepharitis, bei der eine Staphylokokkeninfektion oder Seborrhö vorliegt, befällt hauptsächlich die Region der Wimpernbasis. Die posteriore Blepharitis wird vermutlich durch eine Dysfunktion der Meibom Drüsen verursacht und deshalb auch als Meibom- Dysfunktion bezeichnet (Kaercher u. Brewitt 2004; Papier et al. 2007).

Der Untergang von Meibom Drüsen führt zu einer Beeinträchtigung der Drüsenfunktion. Da die Drüsen den Lipidanteil des Tränenfilms produzieren kommt es zu einer veränderten Zusammensetzung des Tränenfilms, einem erhöhten Tränenflüssigkeitsverlust und einer gesteigerten Tränenfilmosmolarität (Mathers et al. 1994; Mathers et al. 1991). Mathers und Shields (1991) haben in ihrer Studie die Funktion der Meibom Drüsen vergleichend bei gesunden Menschen und solchen mit Symptomen einer chronischen Blepharitis mit Hilfe der Meibographie, des Schirmer Tränen Testes und das Drüsensekret anhand der Meibometrie untersucht. Dadurch konnten sie zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Funktion der Meibom Drüsen und dem Vorkommen der Blepharitis gibt (Mathers et al. 1991). Bei Patienten mit einer chronischen Blepharitis können Veränderungen in der Zusammensetzung des Meibom Sekretes nachgewiesen werden (McCulley u. Shine 1998; Osgood et al. 1989). Andererseits ist bekannt, dass die Meibom Drüsen einer Androgensteuerung unterliegen (Krenzer et al. 2000). Liegt ein Mangel an Androgenen vor, ist ihr antiinflammatorischer Effekt auf das Gewebe vermindert und erleichtert zusätzlich das Auftreten einer Blepharitis (Kaercher u. Brewitt 2004).

Klinische Anzeichen für eine Blepharitis sind gerötete und geschwollene Lidränder, verklebte Augen, Juckreiz, Brennen und Lichtempfindlichkeit. Eine Konjunktivitis, Keratitis oder Tränenfilmveränderungen können begleitend auftreten (Kaercher u. Brewitt 2004; Papier et al. 2007).

Die Therapie beruht auf Augenhygiene sowie Sekretexpression durch warme Kompressen und sanfte Massagen. Bei begleitenden Infektionen erfolgt eine lokale und orale antibiotische Medikation, welche eine zusätzliche positive Auswirkung auf die Lipidmenge hat (Shine et al. 2003). Desweiteren werden Steroidapplikationen und chirurgische Eingriffe empfohlen (Kaercher u. Brewitt 2004; Papier et al. 2007).

2.3.2 Die Meibomitis / Meibomianitis

Die Meibomitis ist nach McCulleys Einteilung eine Form der chronischen Blepharitis. Zwei Drittel der humanen Patienten mit einer primären Meibomitis leiden begleitend unter Hauterkrankungen wie der Rosazea (McCulley 1982).

In der Pathogenese beim Menschen wird eine Eindickung und Stagnation des Sekrets der Meibom Drüsen, verbunden mit einer Dilatation des Drüsenazinus und des Drüsenausführungsganges beschrieben (McCulley u. Shine 1998). Ein anschließender Verschluss der Gänge der Meibom Drüsen führt zu einem instabilen Tränenfilm und einer Erhöhung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit (McCulley u. Sciallis 1983). Untersuchungen an Kaninchen zeigen, dass aufgrund der Retention von Lipiden in den Drüsenazini eine Entzündung der Drüsenzellen verursacht wird (Gilbard et al. 1989). Beim Menschen zeigen Sekretanalysen, dass sich bei Patienten mit einer Meibomitis die Zusammensetzung der polaren Lipide im Meibom Sekret verändert (Shine u. McCulley 2004). Die Erkrankung kann bis hin zu einer *Keratitis superficialis punctata* führen (McCulley u. Sciallis 1983).

Das Chalazion (Hagelkorn) ist eine sterile granulomatöse Entzündung der Meibom Drüse (McGavin 2009; Obata 2002), die nicht druckdolent ist und langsam entsteht (Papier et al. 2007). Die Ursache liegt in einem Verschluss der Drüsenausführungsgänge und einer Anstauung des gebildeten Sekrets aufgrund von Entzündungen, einem nicht abgeheilten chronischem Hordeolum oder aufgrund von tumorösen Veränderungen (Gelatt 1999; Walde 2008). Infektiöse Ursachen sind nicht beschrieben. Es tritt eher im Oberlid und meistens bei älteren Menschen auf (Bron et al. 1991). Ein Vorkommen bei Menschen mit einer Drüsendysfunktion ist beschrieben (Gutgesell et al. 1982). Bei Katzen ist das Vorkommen von Chalazion im Lidgewebe bereits beschrieben (Read u. Lucas 2001).

Das Hordeolum (Gerstenkorn) kann in ein externes und in ein internes Hordeolum unterteilt werden. Bei dem externen Hordeolum sind die Zeisschen oder Mollschen Drüsen eitrig entzündet, bei dem internen Hordeolum sind die Meibom Drüsen eitrig entzündet (Gelatt 1999). Die Ursache ist infektiös bedingt, es kommt zur Einwanderung von Bakterien, meist Staphylokokken, über die Drüsengänge und tritt einseitig auf (Papier et al. 2007). Das Hordeolum wird bei Bestehen einer chronischen Blepharitis und einem „trockenem Auge“ beobachtet.

2.3.3 Die Meibomian Gland Dysfunction (MGD)

Die MGD spielt beim Menschen eine bedeutende Rolle im Zusammenhang mit Veränderungen an der Augenoberfläche und in der Zusammensetzung des Tränenfilms (Bron et al. 1991; Shimazaki et al. 1995). Sie tritt in Verbindung mit einer Keratokonjunktivitis sicca (KCS) und Hauterkrankungen, wie der seborrhoischen Dermatitis und der Rosazea auf (Driver u. Lemp 1996). Sie wird auch als posteriore Blepharitis bezeichnet (Kaercher u. Brewitt 2004).

Für die Pathogenese sind beim Menschen bisher zwei Möglichkeiten beschrieben. Einerseits kann es durch eine Hyperkeratose der Epithelzellen des Ausführungsganges zu einer Obstruktion der Öffnung der Meibom Drüsen kommen. Andererseits kommt es durch die Atrophie des Drüsenazinus zu einem Funktionsverlust der betroffenen Meibom Drüse (Obata 2002). Aus beidem resultiert eine verminderte, teils sogar stagnierende Lipidsekretion und daraus wiederum eine veränderte Zusammensetzung des Tränenfilms (Joffre et al. 2008; Obata 2002). Anhand verschiedener Tiermodelle und mit unterschiedlichen Verfahren konnte gezeigt werden, dass die Hyperkeratose und die Obstruktion der Ausführungsgänge eine entscheidende Rolle in der Pathologie der MGD spielen (Jester et al. 1989a; Jester et al. 1989b; Jester et al. 1982; Nicolaidis et al. 1989). Verunreinigungen des Meibom Sekrets durch keratinisiertes, epitheliales Material sind bei Mensch und Tier beschrieben (Jester 1981, Gutgesell 1982). Aus humanophthalmologischen Untersuchungen ist bekannt, dass die MGD zu einer Reduzierung der Tränensekretion und einer erhöhten Verdunstung der Tränenflüssigkeit führt (Goto et al. 2003). Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Osmolarität des Tränenfilms und die Entstehung eines „trockenen Auges“ wird begünstigt (Driver u. Lemp 1996; Shimazaki et al. 1995).

Klinische Anzeichen für das Bestehen einer MGD sind Entzündungen und Verdickungen des Lidrandes (Foulks u. Bron 2003), Brennen sowie gerötete Augen (Driver u. Lemp 1996). Die Lipidproduktion ist verringert, es wird ein getrübbtes, eingedicktes Sekret produziert, teilweise kann die Lipidproduktion vollkommen stagnieren (Bron et al. 1991; Korb u. Greiner 1994).

Hom et al. (1990) konnten anhand ihrer Studie mit Hilfe von makroskopischen Sekretuntersuchungen ein Vorkommen der MGD bei 38,9% gesunder Menschen feststellen. Bei 64,6% der untersuchten Patienten mit den Symptomen einer okulären Erkrankung, wie Juckreiz, Rötung und Brennen, konnte eine Obstruktion der Ausführungsgänge der Meibom Drüsen oder ein Verlust der Drüsenfunktion durch die Biomikroskopie und die Meibographie gefunden werden (Shimazaki et al. 1995). Mathers et al. (1991) untersuchten augengesunde

Menschen mit Hilfe des Schirmer Tränen Testes, der Meibographie und der Meibometrie und konnten so bei 20% der Probanden einen Verlust der Funktion der Meibom Drüsen feststellen.

Die charakteristischen Anzeichen für die in der Humanophthalmologie bedeutende MGD stellen sich histologisch in einer Atrophie der Drüsenazini sowie in einer Dilatation, Hyperkeratose und Sekretretention des Ausführungsganges der Meibom Drüsen dar (Gutgesell et al. 1982).

1. Atrophie der Azini der Meibom Drüsen
2. Dilatation des Ausführungsganges der Meibom Drüse
3. Hyperkeratose des Ausführungsganges der Meibom Drüse
4. Sekretretention des Ausführungsganges der Meibom Drüse

Abbildung 7: Histologische Anzeichen, die in der Humanmedizin für eine MGD Erkrankung sprechen.

Die therapeutischen Möglichkeiten bestehen in Lidhygiene, Auflegen warmer Kompressen, sanften Massagen sowie lokaler und systemischer Medikation (Driver u. Lemp 1996). Die Zuführung warmer und feuchter Luft hat positive Auswirkungen auf die Tränenfilmstabilität (Matsumoto et al. 2006).

2.3.4 Folgen von Erkrankungen der Meibom Drüsen

Man weiß, dass die Meibom Drüsen die Lipidschicht des Tränenfilms produzieren und Veränderungen an ihrer Struktur oder Funktion die Zusammensetzung des Lipidmusters des Tränenfilms beeinflussen (Mathers et al. 1991). Dies wiederum kann zu verschiedenen Erkrankungen am Auge führen, diese begünstigen und sogar zusätzlich verstärken. Auf die wichtigsten Erkrankungen am Auge, bei denen die Funktion der Meibom Drüsen eine entscheidende Rolle spielt, wurde im vorherigen Kapitel bereits eingegangen. Hierzu zählen die Blepharitis, die Meibomitis und die Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Die Ursache der verschiedenen Erkrankungen am Auge, im Zusammenhang mit dem Tränenfilm und der Funktion sowie der Morphologie der Meibom Drüsen, konnte bisher allerdings noch nicht ausreichend geklärt werden. Es existieren viele verschiedene Faktoren, die einen Einfluss auf die Lidgesundheit haben. Es ergibt sich ein Teufelskreislauf, in dessen Mittelpunkt die Keratokonjunktivitis sicca (KCS) steht und dessen Ausgangspunkt in einem veränderten Meibom Drüsen Sekret liegt.

So korreliert die Dicke der Lipidschicht mit der Sekretion der Meibom Drüsen. Ist die Produktion durch einen Krankheitsprozess reduziert, verringert sich auch die Stärke des Tränenfilms (Foulks 2007). Es bestehen deutliche Unterschiede in der Lipidzusammensetzung des Tränenfilms von gesunden Menschen und Patienten mit Symptomen eines „trockenen Auges“ gegenüber denen, die die Anzeichen einer MGD Erkrankung aufzeigen (Doane 1994; Ohashi et al. 2003; Shine u. McCulley 1998). Die Lipidzusammensetzung könnte somit als Marker für eine MGD Erkrankung genutzt werden (Joffre et al. 2008). Zusätzlich ist die Verdunstung der Tränenflüssigkeit erhöht (Goto et al. 2003; Mathers 2004). Andere Untersuchungen belegen eine veränderte Lipidzusammensetzung bei Patienten mit chronischer Blepharitis (Osgood et al. 1989; Shine et al. 2003). Yavas et al. untersuchten Frauen mit PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) und konnten zeigen, dass bei diesen die Symptome für das Bestehen einer Keratokonjunktivitis sicca (KCS) gehäuft auftraten. Somit haben hormonelle Veränderungen Effekte auf die Funktion der Meibom Drüsen (Yavas et al. 2008). Ein chronischer Mangel an Androgenen steht in Verbindung zur Meibomian Gland Dysfunction (MGD) und dem „trockenen Auge“ (Krenzer et al. 2000).

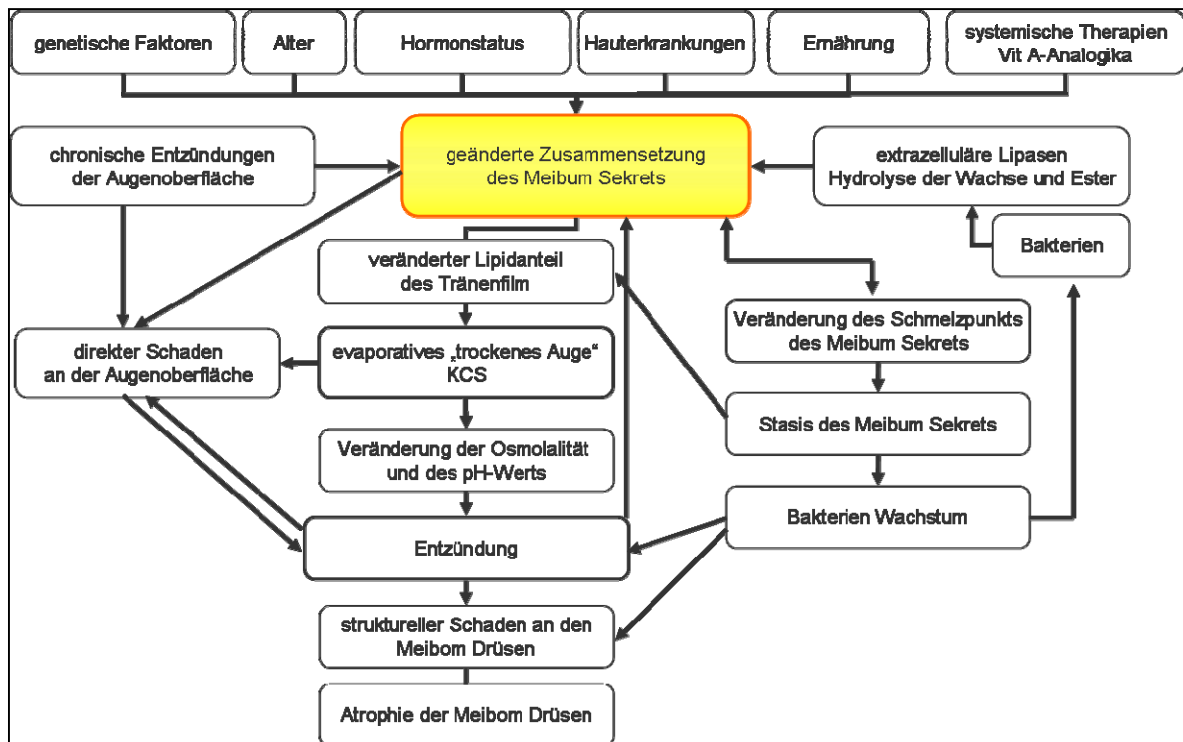


Abbildung 8: Der Teufelskreislauf bei Erkrankungen der Meibom Drüsen. Unterschiedlichste Faktoren haben einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Meibum Sekrets. Die sich daraus ergebenden vielfältigen Veränderungen, in deren Mittelpunkt das Syndrom des „trockenen Auges“ steht, sind hier dargestellt.

Die Zusammensetzung des Drüsensekretes hat einen eindeutigen Zusammenhang mit der Funktion und diese wiederum mit der Drüsenmorphologie. Diese Tatsache verdeutlicht, wie wichtig die Untersuchungen zur Erforschung der Meibom Drüsen sind. Diese könnten dabei helfen einen Weg zu finden, den Teufelskreislauf bei Erkrankungen am Auge zu durchbrechen.

2.3.5 Vorkommen von Erkrankungen der Meibom Drüsen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Rasse

Es existieren unterschiedliche Untersuchungen, die auf die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen an den Meibom Drüsen, des von ihnen produzierten Sekretes und auf die Zusammensetzung des Tränenfilms in Bezug auf Alter, Geschlecht und Rasse bei Mensch, Maus und Hund eingehen. Hierzu soll ein kurzer Überblick gegeben werden.

2.3.5.1 Altersabhängige Veränderungen

Beim Menschen finden sich normale Veränderungen am Augenlid und an den Meibom Drüsen, die sich mit zunehmendem Alter entwickeln, in einer erhöhten Prävalenz des Auftretens von Erkrankungen, in der Untersuchung von Populationen älterer Individuen wieder (Driver u. Lemp 1996; Hom et al. 1990). Verschiedene Studien bei Menschen konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Drüsenfunktion (Joffre et al. 2008), der Drüsensekretion (Chew et al. 1993; Hykin u. Bron 1992) sowie der makroskopisch sichtbaren Drüsenmorphologie (Den et al. 2006; Hykin u. Bron 1992) und dem Alter der untersuchten Individuen gibt. Obata (1994, 2002) findet in seinen Studien eine Abhängigkeit der Atrophie des Drüsenazinus vom Alter der untersuchten Menschen. Kozak et al. (2007) konnten dagegen keine Veränderungen an den Drüsen im Zusammenhang mit dem Alter beim Menschen finden.

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Lidanatomie bei einer mutierten Rhino Maus zeigten wiederum eindeutige Veränderungen an den Meibom Drüsen mit zunehmendem Alter (Jester et al. 1988). Ofri et al. (2007) konnten hingegen bei ihren meibometrischen Studien zum Tränenfilm des Hundes keine Altersabhängigkeit feststellen (Ofri et al. 2007).

2.3.5.2 Geschlechtsabhängige Veränderungen

Veränderungen der Drüsenmorphologie konnten mit Hilfe der Meibographie häufiger bei Männern als bei Frauen gefunden werden (Den et al. 2006). Ebenso konnte eine Geschlechtsabhängigkeit der Sekretion der Meibom Drüsen gefunden werden, bei Männern ist sie höher als bei Frauen (Chew et al. 1993). Der Lipidanteil des Tränenfilms ist bei Männern im Vergleich zu Frauen in einem Alter zwischen der Pubertät und ca. 60 Jahren

höher. Ein hormoneller Einfluss wird vermutet (Bron et al. 2004), eine Annahme, die durch das Vorkommen von Hormonrezeptoren in den Meibom Drüsen (Perra et al. 1990; Rocha et al. 2000; Wickham et al. 2000) bestärkt wird. Joffre erwähnt in seiner Arbeit eine geschlechtsabhängige Erkrankung der Drüsensekretion in Zusammenhang mit einer Androgen-Defizienz (Joffre et al. 2008). Es zeigt sich, dass zirkulierende Androgene eine sehr wichtige Bedeutung für eine physiologische Funktion der Meibom Drüsen haben (Krenzer et al. 2000).

2.3.5.3 Rasseabhängige Veränderungen

Über das Vorkommen von Veränderungen an den Meibom Drüsen innerhalb der unterschiedlichen Hunderassen wurde bisher wenig beschrieben. Ofri et al. (2007) fanden bei ihren Untersuchungen heraus, dass Miniatur Schnauzer einen signifikant niedrigeren Lipidanteil der Tränenflüssigkeit aufzeigten. Es handelt sich dabei um eine Rasse, die dispositioniert ist für die Entwicklung einer KCS (Moore 1999).

3 Arbeitshypothese und Ziele dieser Arbeit

Veränderungen in der Zusammensetzung des Tränenfilmes können zu verschiedenen Erkrankungen am Auge führen. In der Humanophthalmologie spielt neben der KCS, auch als „trockenes Auge“ bezeichnet, die Meibomian Gland Dysfunction (MGD) eine zunehmende Rolle. Als Ursache für die Erkrankungen werden dabei strukturelle Veränderungen der Meibom Drüsen im Augenlid und, daraus resultierend, eine Verschlechterung in der Zusammensetzung des Tränenfilms angenommen.

Es existieren unterschiedliche Studien zur Untersuchung des Lidgewebes und der Struktur der Meibom Drüsen für verschiedene Spezies. Dabei gibt es aber nur vereinzelte Arbeiten, die die histopathologischen Veränderungen beschreiben. Diese Arbeiten finden sich für den Menschen, das Kaninchen und die Maus. Untersuchungen, die die Anatomie der Drüsen und deren Veränderungen beim Hund untersucht haben, findet man darunter nicht.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Einblick über den Gesundheitszustand der Meibom Drüsen im Augenlid des Hundes zu geben. Die anatomischen Strukturen des Lidgewebes, einschließlich der Meibom Drüsen, wurden histologisch untersucht und die Morphologie sowie das Vorkommen von pathologischen Veränderungen beschrieben. Parallel dazu sollte die Hypothese beantwortet werden, ob sich Anzeichen für eine Meibomian Gland Dysfunction (MGD), wie sie bereits beim Menschen beschrieben wurde, auch in den Augenlidern des Hundes finden lassen. Die charakteristischen Anzeichen für die in der Humanophthalmologie bedeutende MGD stellten sich histologisch in einer Atrophie der Drüsenzini sowie in einer Dilatation, Hyperkeratose und Sekretretention des Ausführungsganges dar (Gutgesell et al. 1982).

4 Material und Methoden

4.1 Voruntersuchungen

4.1.1 Finden einer geeigneten Schnittebene

Eine erste Voruntersuchung wurde durchgeführt, um eine Präparations- und Einbettungstechnik zu entwickeln, die es ermöglichte, eine geeignete Schnittebene für die einheitliche Beurteilung der Strukturen innerhalb des Augenlides zu erhalten. Das Ziel bestand darin, eine möglichst gerade und ebene Einbettung der Proben zu erhalten, um so Gewebeüberlagerungen zu vermeiden. Für die Untersuchung der Meibom Drüsen in den Augenlidern boten sich drei verschiedene Einbettmöglichkeiten und daraus resultierend drei verschiedene Schnittebenen (1-3) an. Diese Bezeichnungen der Schnittebene 1-3 werden auch in der weiteren Arbeit beibehalten.

Schnittebene 1:

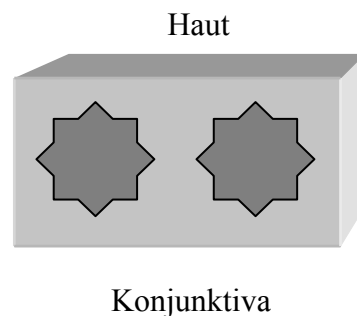


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Schnittebene 1 des Lidgewebes. Der Lidrand befindet sich auf der späteren Schnittflächenseite.

Der Lidrand liegt bei der Einbettung unten, auf der späteren Schnittflächenseite.

Vorteile: Es können die Konjunktiva und gleichzeitig mehrere Drüsen nebeneinander verglichen werden.

Nachteile: Der Lidrand ist nicht sichtbar, dadurch können auch keine Drüsenöffnungen beurteilt werden, ebenso ist der mukokutane Übergang nicht vorhanden.

Mögliche Untersuchungsbereiche sind der Drüsenazinus, der Drüsenausführungsgang und die Konjunktiva.

Schnittebene 2:

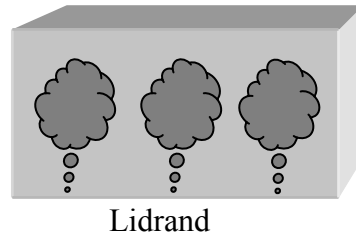


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Schnittebene 2 des Lidgewebes. Die Konjunktiva befindet sich auf der späteren Schnittflächenseite.

Das Gewebe wird mit der Konjunktiva nach unten eingebettet, diese liegt auf der späteren Schnittflächenseite.

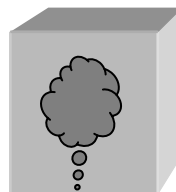
Vorteile: Es können der Drüsenausführungsgang, die Drüsenöffnungen und mehrere Drüsen pro Schnitt beurteilt und miteinander verglichen werden.

Nachteile: Die Konjunktiva und der mukokutane Übergang sind nicht zu bewerten.

Mögliche Untersuchungsbereiche sind der Drüsenazinus, der Drüsenausführungsgang und der Lidrand.

Schnittebene 3:

Haut



Konjunktiva

Lidrand

Abbildung 11: Schematische Darstellung der Schnittebene 3 des Lidgewebes. Die Schnittkante befindet sich auf der späteren Schnittflächenseite.

Bei der Einbettung liegt die Schnittkante unten, später schnittflächenseitig.

Vorteile: Die Konjunktiva, der Drüsenausführungsgang, die Drüsenöffnung, der Lidrand und der mukokutane Übergang sind sichtbar, es kann insgesamt eine gesamte Drüse beurteilt werden.

Nachteil: Es ist kein Vergleich zwischen mehreren Meibom Drüsen möglich.

Mögliche Untersuchungsbereiche sind der Drüsenazinus, der Drüsenausführungsgang, der Lidrand, die Konjunktiva und der mukokutane Übergang.

Es wurden ca. 100 Probeschnitte der Ebenen 1, 2 und 3 in unterschiedlichen Stufen (Abstände von 10 - 100 µm) und Schnittdicken (1 – 10 µm) von Augenlidern verschiedener Tierarten (Pferd, Hund und Katze) angefertigt. Diese wurden anschließend mit einer HE-Färbung und einer PAS-Reaktion gefärbt und lichtmikroskopisch betrachtet.

4.1.2 Strukturelle Regelmäßigkeit der Meibom Drüsen

Eine weitere Pilotstudie sollte untersuchen, ob alle Meibom Drüsen eines Lides gleichmäßig strukturiert sind oder ob es Bereiche gibt, in denen die Struktur oder die Größe stark voneinander abweichen. Es wurden Gewebeschnitte in Stufen und Schnittdicke nach dem Ergebnis der ersten Voruntersuchung angefertigt und in der HE-Färbung sowie mit der PAS-Reaktion gefärbt.

4.1.3 Postmortale Veränderungen der Meibom Drüsen

Eine letzte Voruntersuchung sollte zeigen, ob es postmortale Veränderungen an den Meibom Drüsen gibt und wenn ja, um welche es sich dabei handeln würde. Dabei interessierte vor allem der Zeitpunkt und die Stärke ihres Auftretens nach Todeseintritt und wann sich dadurch ein Einfluss auf die Beurteilung des Gewebes ergeben könnte. Hierzu wurden die Augenlider von drei Hunden aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, der Freien Universität Berlin untersucht:

Probe A (oberes rechtes Augenlid) wurde sofort nach Tod des Tieres entnommen,

Probe B (unteres rechtes Augenlid) 24 Stunden später,

Probe C (oberes linkes Augenlid) 36 Stunden später und

Probe D (unteres linkes Augenlid) 48 Stunden nach Todeseintritt.

Die Tiere wurden im Kühlraum der Klinik und Poliklinik für Kleine Haustiere bei einer Temperatur von 4°C gelagert. Die Proben wurden nach den Ergebnissen der ersten Voruntersuchung formalinfixiert eingebettet und geschnitten. Anschließend erfolgten eine HE-Färbung und eine PAS-Reaktion sowie eine lichtmikroskopische Beurteilung des Auftretens einer Autolyse.

4.2 Chemikalien, Lösungen und Verbrauchsmaterialien

Eine Auflistung der für die Organentnahme und -konservierung verwendeten Chemikalien, Lösungen und Verbrauchsmaterialien befindet sich im Anhang 10.1.

4.3 Untersuchungsmaterial

Es wurden die Augenlider von insgesamt 56 aus unterschiedlichen Gründen verstorbenen bzw. euthanasierten Hunden aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin und dem Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Voruntersuchungen wurden nur Proben von Tieren entnommen, bei denen ein Zeitraum zwischen Todeszeitpunkt und Probenentnahme von 48 Stunden nicht überschritten wurde, um so eine Beeinträchtigung der Untersuchung des Gewebes durch eine eventuell bereits nach 36 Stunden beginnenden Autolyse, weitestgehend auszuschließen. Die Daten zu Todeszeitpunkt, Alter, Rasse, Geschlecht und evtl. bestehenden Vorerkrankungen wurden aus den Krankenberichten und Sektionsbefunden der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin und dem Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin entnommen. Das Probenmaterial wurde nur von Tieren gesammelt, die makroskopisch scheinbar lidgesund waren. Eine klinische Voruntersuchung der retrospektiv gewonnenen Augenlider hatte nicht stattgefunden.

Bei der Sammlung der Proben wurde gezielt auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung nach fünf Altersgruppen geachtet. Gruppe 1 beinhaltete Tiere mit einem Alter von 0 bis unter zwei Jahren und umfasste zwölf Tiere (21,4%). In Gruppe 2 befanden sich die zwei bis unter fünf Jahre alten Tiere mit insgesamt elf Hunden (19,6%). In Gruppe 3 fielen Tiere im Alter von fünf bis unter acht Jahren und beinhaltete elf Tiere (19,6%). In Gruppe 4 befanden sich Hunde mit einem Alter ab acht bis unter elf Jahre und zählte zehn Hunde (17,9%). In Gruppe 5 fielen zwölf Tiere (21,4%) mit einem Alter von über elf Jahren.

Aus dieser gezielt nach Altersverteilung durchgeführten Sammlung der Proben ergab sich eine zufällige Verteilung in Bezug auf das Geschlecht. Sieben (12,5%) der 23 weiblichen und fünf (8,9%) der 21 männlichen Tiere waren kastriert.

Aufgrund der gezielten Probensammlung nach Altersgruppen ergab sich ebenfalls eine zufällige Rasseverteilung.

Eine Tabelle mit detaillierten Angaben zu Alter, Geschlecht, Rasse und Todeszeitpunkt der gesammelten Gewebeproben der Hunde befindet sich in den Anhängen 10.2 und 10.3.

4.4 Methoden

4.4.1 Organentnahme und -konservierung

4.4.1.1 Gewinnung der Augenlider

Die Tiere, von denen die Gewebeproben entnommen wurden, befanden sich in der Kühlkammer der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin und in der Kühlkammer sowie im Sektionssaal des Instituts für Tierpathologie, Freie Universität Berlin bei einer Temperatur von 4°C. Die Entnahme der Proben erfolgte durch vorsichtiges Einschneiden des nasalen und temporalen Augenwinkels mit einer feinen Schere. Anschließend wurde das Gewebe durch einen geraden, den anatomischen Strukturen des Auges angepassten Schnitt, ca. 3 bis 5 cm oberhalb bzw. unterhalb des Lidrandes entfernt. Von den Hunden wurden alle Lider auf diese Weise entnommen.

4.4.1.2 Fixation der Augenlider

Gleich nach der Entnahme wurden die Augenlider vorsichtig in Filterpapier gewickelt, um so eine möglichst gerade Lagerung während der anschließenden Fixierung des Gewebes zu erreichen. Auf diese Weise sollten Gewebeüberlagerungen, die eine spätere Beurteilung der Schnitte beeinflussen könnten, vermieden werden. Danach wurden die Proben in mit Versuchs-Nummern (V-Nr.) beschrifteten Kunststoffkapseln gelegt und in 4%igem Formalin ein bis fünf Tage fixiert.

4.4.1.3 Zuschneiden der Augenlider

Aufgrund der durchgeführten Voruntersuchungen wurde jedes Augenlid in drei Gewebestücke geteilt, so dass man einen nasalen, einen mittleren und einen temporalen Abschnitt erhielt (siehe Abbildungen 10 und 11). Die mittlere Gewebeprobe wurde mit der Konjunktiva zur späteren Schnittflächenseite nach Schnittebene 2 eingebettet. Der nasale und temporale Bereich wurden nach Schnittebene 3 eingebettet, die Schnittkante zeigte zur späteren Schnittflächenseite. Beide Stücke wurden den anatomischen Verhältnissen entsprechend dem jeweiligen Abschnitt (nasal oder temporal) der mittleren Gewebeprobe zugeordnet. Der temporale Bereich des mittleren Gewebes wurde mit einem gewinkelten

Schnitt markiert, um so bei der späteren mikroskopischen Untersuchung die Gewebeerorientierung zu standardisieren. Auf diese Weise erhielt man pro Auge sechs Bereiche, also pro Tier insgesamt 12 Lokalisationen, die untersucht und bewertet werden konnten. Jeder Befund könnte also mindestens 12mal pro Tier auftreten (siehe Abbildung 12).

4.4.1.4 Entwässerung und Einbettung

Die Entwässerung und Einbettung der Gewebeproben erfolgte automatisiert mit einem Gerät der Fa. Vogel im Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin. Die fertig fixierten Gewebeproben wurden in Metallförmchen in flüssiges Paraffin mit Hilfe einer Paraffinausgießstation PA/5,9 eingeschlossen. Dazu wurde ein Ausgießförmchen aus Metall vorsichtig mit etwas Paraffin gefüllt und auf einen Kühlspot gestellt. Nun wurden die Gewebestücke einzeln aus der Vorwärmeinheit genommen und in der vorher beschriebenen Lage und Position in die Form gelegt, leicht angedrückt und durch Vorkühlung fixiert. Anschließend wurde die Form bis zum Rand mit flüssigem Paraffin aufgefüllt und mit dem Deckel der Kapsel, in dem die Probe im Formalin gelegen hatte, abgedeckt. Ein abschließendes Durchkühlen des Blockes erfolgte auf einer Kälteplatte. Nach 10-15 min. erhielt man ausgehärtete Blöcke, die im Mikrotom eingespannt und geschnitten werden konnten. Auf dem Kapseldeckel waren die Probennummern vermerkt. Die fertigen Paraffinblöcke wurden bei Zimmertemperatur gelagert.

4.4.2 Histopathologische Methoden

4.4.2.1 Schnitthanfertigung

Mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms HM 325 der Firma MICROM wurden die Schnitte für die HE-Färbung und die PAS-Reaktion in drei Stufen mit einer Stärke von 3 μm angefertigt. Dies erfolgte mit einem Abstand der Stufen von 70 μm anfangs an der Oberfläche des Paraffinblockes, wobei das Lidgewebe mit den einzelnen Drüsen gut sichtbar war, dann auf Höhe der Probenmitte und als drittes in der Tiefe des Gewebes. Die Schnitte wurden in einem 40 - 45°C warmen Wasserbad für einige Sekunden geglättet und anschließend auf Super Frost Objektträger der Firma Langenbrick aufgezogen. Zusätzlich wurden sie zur Trocknung und restlichen Streckung des Gewebes auf eine ca. 45°C warme Wärmeplatte gelegt. Danach wurden sie in einem Brutschrank bei 64°C inkubiert und das überschüssige Paraffin zum

Ablaufen gebracht. Nach einem abschließenden Abkühlen wurden die Schnitte gefärbt oder bis zur weiteren Verwendung bei Raumtemperatur gelagert. Insgesamt wurden vier Schnitte pro Stufe hergestellt. Der Erste zur HE-Färbung, der Zweite für die PAS-Reaktion, der Dritte und Vierte als Reserveschnitte für Kontrolluntersuchungen oder Nachfärbungen. Man erhielt somit insgesamt 12 Schnitte pro Augenlid eines Tieres.

4.4.2.2 Färbungen

4.4.2.2.1 Hämalaun-Eosin-Färbung

Die ersten Schnitte der drei Stufen wurden mit Hämalaun-Eosin (HE) gefärbt. Dies erfolgte automatisiert in einem Färbegerät der Firma Leica im Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin.

Automatisiertes Färbeprogramm:

1. 3 malig in Xylol, je 3 min.
2. 2 malig 100% Äthanol, je 2 min.
3. 2 malig 96% Äthanol, je 2 min.
4. 1 malig 70% Äthanol für 2 min.
5. 1 malig Wasser für 1 min.
6. 1 malig Hämalaun für 8 min.
7. 1 malig Wasser für 10 min.
8. 1 malig Eosin für 10 sec.
9. 1 malig Wasser für 50 sec.
10. Schritte 1 - 4 rückwärts, je 50 sec.

Die anschließende Eindeckung mit Deckgläschen erfolgte ebenfalls automatisiert in einem Eindeckautomaten CV 5030 der Fa. Leica.

4.4.2.2.2 Perjodsäure-Schiff-Reaktion

Methodik:

1. Schnitte entparaffinieren
2. Perjodsäure 1%ig (10g Perjodsäure auf 1000ml Aqua dest.) für 10 min.
3. Leitungswasser, fließend 10 min.
4. 2x Aqua dest. je 2 min.

5. Schiff'sches Reagenz für 15 min.
6. Leitungswasser, 40- 50°C für 5 min.
7. Kurz Aqua dest.
8. Hämalaun für 5 min.
9. Bläuen in fließendem Leitungswasser 10-15 min.
10. Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol
11. Eindecken

Die anschließende Eindeckung mit Deckgläschen erfolgte ebenfalls automatisiert in einem Eindeckautomaten CV 5030 der Fa. Leica.

4.4.3 Durchführung der lichtmikroskopischen Untersuchung

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen der Schnitte wurde mit einem Balkenmikroskop der Firma Olympus Optical, Model U-MDOB bei 40- bis 400- facher Vergrößerung durchgeführt. Die HE gefärbten Schnitte wurden verwendet, um eine Übersicht über die anatomischen Strukturen zu erhalten. Anhand von in der Literatur bereits beschriebenen und selbstaufgestellten Kriterien zur Beurteilung der anatomischen Strukturen des Lides wurde eine Liste erstellt (siehe Anhang 10.4). Anhand dieser wurden die HE gefärbten Schnitte von allen drei Stufen eines Augenlides betrachtet. Die Gewebeproben wurden, den anatomischen Verhältnissen folgend, von nasal nach temporal ausgewertet.

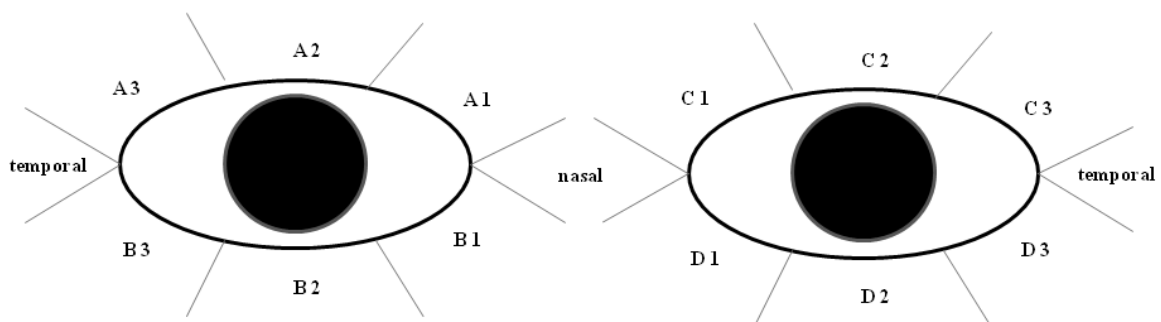


Abbildung 12: Die Bezeichnung der Untersuchungsbereiche am Auge: A = rechtes Oberlid, B = rechtes Unterlid, C = linkes Oberlid, D = linkes Unterlid; 1 = nasaler, 2 = mittlerer, 3 = temporaler Bereich

Bei den insgesamt 56 Hunden wurden jeweils vier Augenlider und an diesen jeweils drei, also insgesamt pro Tier 12 Lokalisationen (A1-A3, B1- B3, C1- C3, D1- D3) lichtmikroskopisch untersucht. Die Ausprägung einer Veränderung konnte also pro Tier höchstens 12mal gefunden werden.

Die erhobenen Befunde wurden codiert in eine Übersichtstabelle (siehe 10.5) und eine Excel Tabelle eingetragen. Letztgenannte wurde anschließend in ein SPSS Statistik Programm (Version 17) eingelesen und ausgewertet.

Die Reserveschnitte wurden für Nachfärbungen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die HE-Färbung diente als Übersichtsfärbung. Eine PAS-Reaktion wurde durchgeführt um eine Verdickung der Basalmembran und damit verbunden, eine Atrophie des Azinus zu überprüfen (Obata 2002), um eine Speicherung von Lipofuszin, um keratinisiertes Material im Drüsenausführungsgang und um Erregerstrukturen nachzuweisen. Die gesamte Auswertung der Schnitte erfolgte blind, es waren keine Daten zu dem untersuchten Tier bekannt. Die V-Nummern waren auf den Schnitten zu erkennen. Insgesamt wurden alle Schnitte zweimal lichtmikroskopisch untersucht.

4.4.4 Lichtmikroskopische Beurteilung der histopathologischen Befunde in den Augenlidern

Alle vier Augenlider der 56 Hunde wurden lichtmikroskopisch untersucht und die Befunde aufgrund des im Folgenden beschriebenen histopathologischen Bildes bewertet. Dies erfolgte zuerst durch eine Aufnahme des Befundes als vorhanden bzw. nicht vorhanden. Später schloss sich dann eine Graduierung und Differenzierung bei den entsprechenden Veränderungen wie z.B. den Entzündungen an.

4.4.4.1 Der Drüsenazinus

Am Azinus wurde das Vorkommen einer Dilatation, einer Atrophie, einer Veränderung der Basalmembran, einer Retention von Lipiden, einer Pigmentspeicherung, einer Melanose sowie das Vorkommen von kollagenen Fasern, Neoplasien und Entzündungszellinfiltrationen beurteilt.

Eine Dilatation war vorhanden, wenn sich erweiterte, irreguläre Lumina kleiner Gänge, umgeben von abgeflachten, verdrängten Drüsenzellen, im Gewebe zeigten. Die Atrophie stellte sich durch verkleinerte, unregelmäßig strukturierte und mangelhaft ausgebildete Drüsenzellen dar. Bei der Basalmembran wurde auf eine regelmäßige Stärke und eine eventuelle Atrophie der umgebenden Drüsenzellen geachtet. Die Lipidretention stellte sich durch vergrößerte, helle, optisch leere Zytoplasmavakuolen in den Drüsenzellen dar. Ein Vorkommen kollagener Fasern konnte entweder peri- oder intra- sowie peri- und intrazinär beobachtet werden. Als periazinär wurde das Auftreten bezeichnet, wenn sich kollagene Fasern um den Drüsenazinus angeordnet hatten. Kollagene Fasern zwischen den einzelnen Drüsenazini wurden als ein intraazinäres Vorkommen bewertet. Auf tumoröse Gewebeanneubildung ausgehend von den Drüsenzellen wurde geachtet. Eine Speicherung von Pigment zeigte sich durch eine intrazytoplasmatische Ablagerung als feintropfiges, gelbbraunes Material. Intrazytoplasmatische Ablagerungen von schwarzbraunem Melanin in den Melanozyten zwischen den Reservezellen der Azinuszellen und im Zytoplasma von Azinuszellen wurde als Vorkommen einer Melaninspeicherung gewertet. Zusätzlich wurde das Vorkommen verschiedener Entzündungszellinfiltrationen am Drüsenazinus gewertet. Sobald über ca. 30 Entzündungszellen an den Azini zu finden oder über ein Drittel der Azini der Meibom Drüsen von Entzündungszellinfiltrationen betroffen waren, wurde eine Entzündung diagnostiziert und weiter differenziert (siehe 4.4.4.7).

Tabelle 3: Bewertung der lichtmikroskopischen Befunde am Azinus der Meibom Drüse

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Dilatation	Erweiterte und irreguläre Lumina von kleinen Ausführungsgängen, umgeben von abgeflachten und verdrängt erscheinenden Drüsenzellen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Atrophie	Verkleinerte, unregelmäßig strukturierte, mangelhaft ausgebildete Drüsenzellen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Basalmembran	Veränderung der Membran, assoziiert mit einer Atrophie der Drüsenzellen	0 = keine Verdickung 1 = Verdickung
Lipidretention	Vergrößerte, helle, optisch leere Zytoplasmavakuolen in den Drüsenzellen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Kollagene Fasern	Vorkommen kollagener Fasern um (1) und zwischen (2) den einzelnen Drüsenzellen	0 = nicht vorhanden 1 = periazinär 2 = intraazinär 3 = peri- + intraazinär
Neoplasie	Tumoröse Gewebe-Neubildung ausgehend von den Drüsenzellen	0 = nicht vorhanden 1 = Adenom der Azinuszellen 2 = Adenokarzinom der Azinuszellen
Pigmentspeicherung	Intrazytoplasmatische Ablagerung von feintropfigem gelbbraunen Pigment	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden

Fortsetzung Tabelle 3

Melaninspeicherung	Intrazytoplasmatische Ablagerung von schwarzbraunem Melanin in den Melanozyten, zwischen den Reservezellen der Azinuszellen und im Zytoplasma von Azinuszellen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Entzündung (Graduierung siehe 4.4.4.7)	Infiltration von Entzündungszellen am Drüsenazinus	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden (ab ca. 30 Entzündungszellen oder wenn über ein Drittel der Azini von einer Infiltration mit Entzündungszellen betroffen waren)

Abk.: Az = Azinus

4.4.4.2 Der Hauptausführungsgang

Der Hauptausführungsgang wurde auf das Vorkommen einer Dilatation, einer Hyperkeratose, einer Sekretretention und auf das Auftreten von Entzündungszellen untersucht.

Eine Dilatation lag vor, wenn das Lumen des Ganges im Vergleich zu denen der anderen Drüsen um ca. ein Drittel erweitert war. Die Hyperkeratose zeigte sich durch eine Verdickung des *Stratum corneum* des Ausführungsganges, der physiologisch mit ca. 2- 3 Schichten verhornendem Plattenepithel ausgekleidet ist. Keratotisches Material innerhalb des Ganglumens stellte sich durch aufgeschichtete, lamellenartig angeordnete, abgeschilferte Keratinzellen dar. Sobald der Ausführungsgang über ein Viertel mit Sekret oder einer Mischung aus Sekret und Keratin angefüllt war, wurde eine Sekretretention diagnostiziert. Diese zeigte sich in gelblich bis braunen, diffus verteilten Partikeln im Ganglumen. Die PAS-Reaktion wurde zur Diagnoseabsicherung verwendet. Zusätzlich wurde auf das Vorkommen von Infiltrationen mit verschiedenen Entzündungszellen geachtet. Eine Entzündung wurde diagnostiziert sobald am und / oder innerhalb des Ausführungsganges ca. 30 Entzündungszellen vorkamen oder über ca. ein Drittel des Ausführungsganges betroffen war. Anschließend wurde die Entzündung dann weiter differenziert (siehe 4.4.4.7).

Tabelle 4: Bewertung der lichtmikroskopischen Befunde am Hauptausführungsgang der Meibom Drüse

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Dilatation	Vergrößertes Volumen des Ausführungsganges	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Hyperkeratose	Vermehrte Keratinisierung des Gangepithels, aufgeschichtete, lamellenartig angeordnete Ansammlung von abgeschilferten Keratinzellen im Gang (PAS pos.)	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Sekretretention	Gelblich bis braune, diffus verteilte Partikel im Lumen des Hauptausführungsganges	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Entzündung (Graduierung siehe 4.4.4.7)	Infiltration von Entzündungszellen am oder in dem Ausführungsgang	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden (ab ca. 30 Entzündungszellen oder wenn über ein Drittel des Ausführungsganges von einer Infiltration mit Entzündungszellen betroffen war)

Abk.: pos. = positiv

4.4.4.3 Der Lidrand

Bei der Beurteilung des Lidrandes und des Lidgewebes wurde das Vorkommen von allen makroskopisch und mikroskopisch sichtbaren Veränderungen bewertet.

Bei den Gewebeneubildungen wurde zwischen einem dermalen Melanozytom, einem malignen Melanom, einem Plattenepithelkarzinom, einem Papillom und einem Adenom der Drüsenzellen unterschieden. Narbengewebe zeigte sich im unreifen Zustand durch Zubildung von aktivem Granulationsgewebe oder im chronischen Zustand durch einen hohen Anteil an kollagenen Fasern (Fibrose), nach Verlust physiologischer Strukturen. Auf eine Infiltration von Entzündungszellen am und / oder in dem die Meibom Drüsen umgebenden Lidgewebe wurde geachtet. Eine Entzündung wurde diagnostiziert, wenn im Lidgewebe ab ca. 30 Entzündungszellen am Lidrand und / oder im übrigen Lidgewebe gefunden werden konnte. Anschließend wurde die Entzündung weiter differenziert (siehe 4.4.4.7).

Tabelle 5: Bewertung der lichtmikroskopischen Befunde am Lidrand

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Lidrandveränderungen	Gewebeneubildung von verschiedenen Zelltypen aus dem Lidrand	0 = nicht vorhanden 1 = Neoplasie (1.1 dermales Melanozytom, 1.2 Malignes Melanom, 1.3 Plattenepithelkarzinom, 1.4 Papillom, 1.5 Adenom der Drüsenzellen) 2 = Narbengewebe
Entzündung (Graduierung siehe 4.4.4.7)	Infiltration von Entzündungszellen am Lidrand und / oder in dem die Meibom Drüsen umgebenden Lidgewebe	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden (ab ca. 30 Entzündungszellen oder wenn über ein Drittel des Lidrandes oder des Lidgewebes von einer Infiltration mit Entzündungszellen betroffen war)

4.4.4.4 Die Konjunktiva

Bei der Untersuchung der Konjunktiva wurde auf das Vorkommen von degenerativen Veränderungen in Form vakuolärer oder ballonierender Degeneration, einer Regelmäßigkeit des Epithels, auf das Vorkommen von Melanin sowie auf das Auftreten von Infiltrationen mit verschiedenen Entzündungszellen geachtet.

Degenerative Veränderungen zeigten sich in einem Vorkommen von vakuolärer und ballonierender Form in den Epithelzellen der Konjunktiva. Eine vermehrte Verhornung und mangelhafte Abschilferung von Keratinzellen der cutanen Konjunktiva wurde als Hyperkeratose gewertet. Auf eine regelmäßige Anordnung und Schichtung unveränderter Epithel- und Becherzellen wurde geachtet. Eine intrazytoplasmatische Speicherung von Melanin in den Melanozyten und in den Epithelzellen der Konjunktiva wurde bewertet. Die Phagozytose von Melanin durch dermale Makrophagen sprach für das Vorliegen einer melanozytären Inkontinenz und zeigte sich durch das Vorkommen von Melanophagen in der Dermis. Zusätzlich wurde das Auftreten verschiedener Entzündungszellen bewertet. Ab einem Vorkommen von ca. 30 Entzündungszellen oder sobald über ein Drittel des konjunktivalen Gewebes von Infiltrationen mit Entzündungszellen betroffen war, wurde eine Entzündung diagnostiziert. Anschließend erfolgte dann eine Differenzierung der Entzündung (siehe 4.4.4.7).

Tabelle 6: Bewertung der lichtmikroskopischen Befunde an der palpebralen Konjunktiva

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
degenerative Veränderungen	Vakuoläre und ballonierende Degeneration in den Epithelzellen der Konj (1), vermehrte Verhornung und mangelhafte Abschilferung von Keratinzellen der cutanen Konj (2)	0 = nicht vorhanden 1 = vakuolär bis ballonierend 2 = Hyperkeratose
Regelmäßigkeit	Regelmäßige Anordnung und Schichtung von unveränderten Epithel- und Becherzellen	0 = nein 1 = ja
Pigmentierung	Intrazytoplasmatische Speicherung von Melanin in den Melanozyten und den Epithelzellen der Konj (1), Nachweis von Melanophagen in der Dermis (2)	0 = nein 1 = ja, ohne melanozytäre Inkontinenz (Phagozytose von Melanin durch dermale Makrophagen) 2 = ja, mit melanozytärer Inkontinenz
Entzündung (Graduierung siehe 4.4.4.7)	Infiltration von Entzündungszellen an der palpebralen Konj	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden (ab ca. 30 Entzündungszellen oder wenn über ein Drittel der Konj von einer Infiltration mit Entzündungszellen betroffen war)

Abk.: Konj = Konjunktiva

4.4.4.5 Die Position des mukokutanen Überganges

Am Lidrand wurde die Position des mukokutanen Überganges untersucht. Dazu wurde dessen Lage in Bezug zum Ausführungsgang der Meibom Drüse und dem Beginn des konjunktivalen Gewebes beschrieben. Position 1 bezeichnete das Vorkommen am Wimpernsaum, Position 2 die Lage proximal des Ausführungsganges der Meibom Drüsen und Position 3 die Lage distal des Ausführungsganges der Meibom Drüsen.

Tabelle 7: Bewertung der lichtmikroskopischen Untersuchung zur Lage des mukokutanen Überganges

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Mukokutaner Übergang	Übergang von Haut zu Schleimhautepithel	0 = nicht vorhanden 1 = Lage am Wimpernsaum 2 = proximal des Ausführungsganges der Meibom Drüsen 3 = distal des Ausführungsganges der Meibom Drüsen

4.4.4.6 Weitere Befunde im Lidgewebe

Auf das mögliche Vorkommen weiterer Veränderungen wurde geachtet. Dazu zählten Parasiten, Schweißdrüsenveränderungen in Form von Konkrementen und eine Drüsenduplikation. Zusätzlich wurde das Vorkommen von Entzündungszellinfiltrationen um und / oder in den Haarfollikeln sowie an den Schweißdrüsen bewertet. Sobald um und / oder in den Haarfollikeln und an den Schweißdrüsen ab ca. 30 Entzündungszellen vorkamen, wurde eine Entzündung diagnostiziert und als vorhanden bewertet. In einem zweiten Schritt erfolgte dann eine Differenzierung der Entzündung (siehe 4.4.4.7).

Tabelle 8: Bewertung des Auftretens verschiedener weiterer Befunde im Lidgewebe

Befund	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Demodex Milben	Parasitäre zigarrenförmige Strukturen im Azinus und/ oder im Ausführungsgang der Drüse und/ oder in den Haarfollikeln	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Konkremente in den Schweißdrüsen	Homogene konzentrisch geschichtete Ablagerungen in den Schweißdrüsenlumina	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Drüsenduplikation	Zwei übereinander liegende Meibom Drüsen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden
Entzündung (Graduierung siehe 4.4.4.7)	Infiltration von Entzündungszellen um und / oder in den Haarfollikeln sowie an den Schweißdrüsen	0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden (ab einem Vorkommen von ca. 30 Entzündungszellen um und / oder in den Haarfollikeln oder an den Schweißdrüsen)

4.4.4.7 Die Entzündungen

Das Vorkommen von Entzündungszellinfiltrationen wurde in verschiedenen Bereichen des Lidgewebes untersucht. Dazu zählten die Drüsenzini (Meibomitis) und teilweise die Drüsenausführungsgänge, das Lidgewebe und der Lidrand (Blepharitis), die Konjunktiva (Konjunktivitis), die Haarfollikel (Follikulitis oder Perifollikulitis) und die Schweißdrüsen. Ab einer Anzahl von ca. 30 Entzündungszellen oder ab einer Infiltration von über einem Drittel der entsprechenden betroffenen Struktur wurde eine Entzündung diagnostiziert und als vorhanden bewertet. Anschließend wurde die Entzündung detaillierter betrachtet und es erfolgte eine Differenzierung der Entzündung in Grad, Alter, Verteilung und Typ nach dem in diesem Abschnitt folgenden Schema.

4.4.4.7.1 Der Entzündungstyp

Die Einteilung der Entzündungsform in entsprechende Typen erfolgte aufgrund des histologischen Bildes. Entscheidend dafür war das Vorkommen charakteristischer Zellarten. Es konnten zwölf verschiedene Typen unterschieden werden.

Tabelle 9: Einteilung der verschiedenen Entzündungen im Augenlid in unterschiedliche Typen

Typ der Entzündung	Zellbild	Bewertung
Eitrig	N-Gran als dominierende Zellfraktion	1
Granulomatös	MP, LZ und PZ in gleich großer Anzahl, mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp	2
Granulationsgewebe	MP, LZ, PZ, Gran, Fibroblastenproliferation und Kapillarsprossung	3
Lymphoplasmazellulär	LZ und PZ ohne Beteiligung anderer Zelltypen oder Granulationsgewebe	4

Fortsetzung Tabelle 9

Fibrinös	Fibrinreiches Exsudat, Vorkommen von N-Gran	5
Serös	Entzündliches Ödem und vereinzelte N-Gran	6
Eosinophil	Vorkommen von E-Gran	7
Lymphfollikulär	Multifokale Aggregationen von LZ subkonjunktival in Verbindung mit lymphoplasmazellulärer Entzündung	8
Pyogranulomatös	Kombiniertes Auftreten von N- Gran, MP, LZ und PZ	9
Ulzerativ	Epithelverlust des Lidrandes und der Konjunktiva mit Gewebeverlust, Ansammlung von nekrotischem Material, Kernpyknosen und Karyolyse	10
Nekrotisierend	Gewebenekrosen von Meibom Drüsen mit Ansammlung von nekrotischem Material, Kernpyknosen und Karyolyse, eventuell begleitet von N-Gran Infiltrationen	11
Mastzellulär	Vermehrung von Mastzellen und eventuell LZ und PZ	12

Abk.: Gran = Granulozyten, N-Gran = Neutrophile Granulozyten, MP = Makrophagen, LZ = Lymphozyten, PZ = Plasmazellen, E-Gran = Eosinophile Granulozyten

4.4.4.7.2 Der Entzündungsgrad

Der Grad der Entzündung wurde in Abhängigkeit vom Anteil des betroffenen Gewebes bei 40-facher Vergrößerung bestimmt. Eine Infiltration von bis zu 10% einer Struktur (Drüse, Dermis, Konjunktiva) wurde als geringgradig eingestuft, waren mehr als 10% und bis 40% betroffen, wurde die Entzündung als mittelgradig bewertet. Entzündungen zwischen 40% bis 60% wurden als hochgradig und über 60% als massive Entzündung diagnostiziert.

Tabelle 10: Einteilung des Entzündungsgrades anhand des histologischen Bildes innerhalb des Lidgewebes

Grad der Entzündung	Histopathologisches Bild des Gewebes	Bewertung
Geringgradig	bis ca. 10% des Gewebes von Entzündungsreaktionen betroffen	1
Mittelgradig	Zwischen 10% und 40% des Gewebes von Entzündungsreaktionen betroffen	2
Hochgradig	Zwischen 40% und 60% des Gewebes von Entzündungsreaktionen betroffen	3
Massiv	Über 60% des Gewebes von Entzündungsreaktionen betroffen	4

4.4.4.7.3 Das Entzündungsalter

Das Alter der Entzündung wurde als akut, subakut, chronisch oder chronisch aktiv definiert. Dafür ausschlaggebend war das histologische Zellbild (Kitt 1990; McGavin 2009).

Tabelle 11: Einteilung des Entzündungsalters aufgrund des histologischen Zellbildes innerhalb des Lidgewebes

Alter der Entzündung	Histologisches Zellbild	Bewertung
Akut	Entzündungszellinfiltrationen durch vorwiegend Gran, MP und begleitet von Gewebeschäden (z.B. Nekrosen) ohne Nachweis von Reparationsvorgängen (siehe chronisch)	1
Chronisch	Entzündungszellinfiltrationen von LZ und PZ, Fibroblasteninfiltrationen und Kapillarsprossung, Bindegewebszubildungen, Narbengewebe, Lymphfollikuläre Aggregationen	2
Subakut	Entzündungszellinfiltrationen mit Gran, LZ, PZ, MP und Fibroblasten ohne prominente Fibrose oder Granulationsgewebszubildungen	3
Chronisch aktiv	Akute, eitrig und chronische, granulierende, proliferative und regenerative Prozesse liegen gleichzeitig vor	4

Abk.: Gran = Granulozyten, MP = Makrophagen, LZ = Lymphozyten, PZ = Plasmazellen

4.4.4.7.4 Die Entzündungsverteilung

Abschließend erfolgte eine Beurteilung der Verteilung der Entzündungsprozesse in fokal, multifokal und diffus. Für die Bewertung ausschlaggebend war die Anzahl der von Entzündungszellinfiltrationen betroffenen anatomischen Strukturen innerhalb des Lidgewebes.

Tabelle 12: Bewertung der Entzündungsverteilung anhand des histologischen Bildes innerhalb des Lidgewebes

Verteilung der Entzündung	Mikroskopische Darstellung	Bewertung
Fokal	Ein betroffener Bereich pro untersuchter anatomischer Struktur	1
Multifokal	Ab zwei betroffenen Bereichen pro untersuchter anatomischer Struktur	2
Diffus	Keine unveränderten Bereiche pro untersuchter anatomischer Struktur	3

4.4.5 Auswertung der Ergebnisse

Bei der Auswertung wurden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsbereiche des Lidgewebes auf verschiedene Ebenen bezogen. Dies waren die Tierebene ($n_T = 56$) mit der Charakterisierung der pathologischen Veränderungen auf Ebene der Anzahl der untersuchten Hunde, die Lidebene ($n_L = 224$, 4 Lider x 56 Hunde) mit Bewertung der pathologischen Veränderungen auf der Anzahl der entnommenen Augenlider und die Ebene der Gewebebereiche mit der Anzahl der pathologischen Veränderungen pro untersuchtem Gewebebereich ($n_{Gb1} = 672$, 3 Gewebebereiche x 4 Lider x 56 Hunde). Die Konjunktiva und der mukokutane Übergang waren im mittleren Lidabschnitt auf Grund der gewählten Einbettung (Kapitel 4.1.1) nicht erfasst. Für diese beiden Lokalisationen verringerte sich folglich die Anzahl der möglichen Beurteilungen ($n_{Gb2} = 448$, 2 Gewebebereiche (nasal und temporal) x 4 Lider x 56 Hunde).

Es konnten nicht immer in jedem Schnitt alle Strukturen getroffen werden. Durch Anfertigung von drei Schnittstufen sollte dieser Fehler weitestgehend ausgeglichen und minimiert werden. In der Auswertung der Ergebnisse wurden deshalb verschiedene n-Werte pro Auswertungsebene angegeben.

Tabelle 13: Absolute Anzahl und Anzahl bzw. Prozentangaben der auswertbaren histologischen Schnitte von Augenlidern gesunder Hunde im Hinblick auf verschiedene anatomische Strukturen

Anzahl Proben Unters. bereich	$n_T = 56$		$n_L = 224$		$n_{Gb1} = 672$		$n_{Gb2} = 448$	
Az	56/56	100,0%	221/224	98,7%	649/672	96,6%	-	-
Au	56/56	100,0%	221/224	98,7%	610/672	90,8%	-	-
Konj	56/56	100,0%	218/224	97,3%	-	-	408/448	91,0%
Mukok. Übergang	56/56	100,0%	221/224	98,7%	-	-	424/448	94,6%
Weitere Befunde	56/56	100,0%	224/224	100,0%	672/672	100,0%	-	-

Abk.: n_T = Tierebene, n_L = Lidebene, n_{Gb1} = Ebene der Gewebebereiche, n_{Gb2} = Ebene der Gewebebereiche ohne mittigen Abschnitt, Unters.bereich = Untersuchungsbereich, Au = Ausführungsgang, Az = Azinus, Konj = Konjunktiva, Mukok. Übergang = Mukokutaner Übergang

Das Ziel dieser Arbeit lag darin zu untersuchen, welche Veränderungen mit welcher Häufigkeit in den Augenlidern der 56 Hunde vorkamen. Die Beschreibung des Vorkommens der Befunde erfolgte auf den oben beschriebenen unterschiedlichen Ebenen: der Tierebene, der Lidebene und der Ebene der Gewebebereiche (Ergebnisse siehe 5.2.1-5.2.4).

In einem weiteren Schritt wurde bei ausgewählten Befunden gezielt auf die Verteilung innerhalb der 12 Gewebebereiche im Lidgewebe geschaut und ein Bezug zur Tieranzahl hergestellt. So sollte gezeigt werden, bei wievielen Tieren die einzelnen Veränderungen wie oft ausgeprägt waren. Zu den ausgewählten Befunden zählten am Azinus der Meibom Drüse die Atrophie (AzA), die Dilatation (AzD), die Lipidretention (AzL), die Entzündung (AzE) und die Melanose (AzM); am Hauptausführungsgang der Meibom Drüse die Dilatation (AuD), die Hyperkeratose (AuH), die Sekretretention (AuS) und die Entzündung (AuE); an

der palpebralen Konjunktiva die Entzündung (KoE). Als weitere Befunde waren die Blepharitis/Lidrandentzündung (Ble), die Follikulitis (Fol), die Perifollikulitis (Pfol) und der Nachweis von Erregerstrukturen, wie die Demodex Milben (Dem) von Interesse. Unter Neoplasien (Neo) wurden die beiden Punkte Neoplasie am Azinus und neoplastische Veränderungen am Lidrand zusammengefasst (Ergebnisse siehe 5.2.5).

Die vorliegende Arbeit lieferte aufgrund der Untersuchungen und Auswertung auf den verschiedenen Ebenen eine große Menge an Einzeldiagnosen, deren Relevanz fürs Einzeltier kritisch betrachtet werden musste. Naranjo (2005) beschreibt in seiner Untersuchung der Tränendrüse des Hundes und dem Vorkommen einer KCS im Vergleich zwischen gesunden Kontrollhunden und erkrankten Tieren ein Vorkommen von Lymphozyten und Plasmazellen als physiologisch. Dabei beruft er sich auf Untersuchungen von Martin (1988) und Schlegel (2003), die dieses Vorkommen ebenfalls als normal ansehen und in einen Zusammenhang mit dem von den Plasmazellen produzierten IgA stellen, welches ein wichtiger Bestandteil der Tränenflüssigkeit ist. Desweiteren beschreibt Knop (2003) ein an der Konjunktiva vorkommendes CALT, ein Konjunktiva-assoziiertes lymphatisches diffuses und lymphfollikuläres Gewebe, welches eine bedeutende Rolle bei der immunologischen Abwehr des Schleimhautgewebes spielt. Aufgrund dieser Beschreibungen in der Literatur wurde für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das Vorkommen von lymphoplasmazellulären Zellinfiltrationen im Lidgewebe und an den verschiedenen Strukturen der Meibom Drüsen sowie an der Konjunktiva als ein physiologischer Bestandteil der Immunabwehr des Schleimhautgewebes angesehen. Das Lidgewebe und die Konjunktiva stehen in einem direkten Kontakt zur Außenwelt und sind Fremdstoffen stärker exponiert als andere Gewebereiche. Somit wurden lymphoplasmazelluläre Infiltrationen des Lidgewebes, an den Meibom Drüsen und an der Konjunktiva nicht mit in die Diagnosestellung fürs Einzeltier aufgenommen.

Die Befunde der einzelnen Gewebereiche wurden nach folgendem Schema fürs Einzeltier pro Auge (maximal sechs Gewebereiche) zusammengefasst.

Tabelle 14: Schema zur Zusammenfassung der einzelnen Befunde in den Gewebebereichen des Augenlides

Diagnose pro Tier und Auge	X von 6 Befunden
fok.	< 2/6 fok.
mfok.	≥ 2/6 fok. ≥ 1/6 mfok. < 6/6 diffus
diffus	= 6/6 fok. = 6/6 mfok. = 6/6 diffus
minimal	< 2/6 ggr.
ggr.	≥ 2/6 ggr. < 2/6 mgr. < 2/6 hgr.
mgr.	≥ 4/6 ggr. ≥ 2/6 mgr. = 2/6 hgr.
hgr.	= 6/6 ggr. ≥ 5/6 mgr. ≥ 3/6 hgr.

Abk.: fok. = fokal, mfok. = multifokal, ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig

Das bedeutete: Ein fokaler Befund in maximal einem Gewebereich blieb eine fokale Diagnose für das Einzeltier. Ab zwei fokalen, ab einem multifokalen oder bei unter fünf diffusen Befunden wurde für das Tier eine multifokale Diagnose gestellt. Als diffus wurde nur eine Diagnose bezeichnet, wenn alle sechs Gewebereiche fokal, multifokal oder diffus betroffen waren.

Minimal war eine Diagnose für das Einzeltier, wenn in maximal einem Gewebereich ein geringgradiger Befund vorlag. Bei zwei oder drei geringgradigen Befunden, bei einem mittelgradigen oder einem hochgradigen Befund wurde der Befund für das Einzeltier als geringgradig bewertet. Trat ein Befund vier- oder fünfmal geringgradig, zwei-, drei- oder viermal mittelgradig oder zweimal hochgradig auf lautete die Diagnose für das Einzeltier mittelgradig. Bei diesen Fällen hätte, bei entsprechender Verteilung der Veränderungen, fast ein gesamtes Lid betroffen sein können. Eine hochgradige Diagnose für das Einzeltier wurde gestellt, wenn eine Veränderung sechsmal geringgradig, fünf- oder sechsmal mittelgradig oder drei-, vier-, fünf- oder sechsmal hochgradig vorkam. In diesen Fällen hätten fast beide Lider und somit ein gesamtes Auge betroffen sein können.

Abschließend wurden die Tiere zusammenfassend betrachtet und zusätzlich eine Grenze festgelegt, nach der in wenigstens vier bis maximal sechs Gewebereichen pro Auge eines Tieres Veränderungen vorhanden waren. Bei diesen Tieren waren dadurch in über 60% Prozent des Lidgewebes pro Auge Veränderungen zu finden, welche auf eine eventuelle klinische Relevanz der Befunde für diese Hunde hätte schließen lassen können. Die betroffenen Einzeltiere wurden näher betrachtet (Ergebnisse siehe 5.2.6).

Aus humanophthalmologischen Studien ist bekannt, dass die Atrophie des Azinus (AzA), die Dilatation (AuD), die Hyperkeratose (AuH) und die Sekretretention (AuS) des Ausführungsganges histopathologische Anzeichen einer MGD darstellen (Gutgesell et al. 1982). Das kombinierte Vorkommen dieser vier Befunde in jeweils wenigstens einem Gewebereich innerhalb des Augenlides wurde bei den 56 Tieren untersucht, um so eine Antwort auf die Hypothese zu erhalten, ob es möglicherweise eine Meibomian Gland Dysfunction beim Hund gibt. Um Näheres über die Verteilung der Anzeichen, die für eine MGD sprechen, im Lidgewebe herauszufinden, wurde nach dem prozentualen Vorkommen der einzelnen Befunde geschaut. Diese Veränderungen umfassten am Azinus die Atrophie (AzA), die Dilatation (AzD), die Lipidretention (AzL) und die Entzündung (AzE); am Ausführungsgang die Dilatation (AuD), die Hyperkeratose (AuH), die Sekretretention (AuS) und die Entzündung (AuE). Aus der Literatur ist bekannt, dass bei bis zu 20- 40%

augengesunder Menschen eine Dysfunktion der Meibom Drüsen vorkommt (Hom et al. 1990; Mathers et al. 1991). Die Tiergruppe wurde für die weitere Betrachtung und Auswertung eingegrenzt. Aufgrund der Schnittebene und des Ergebnisses aus der Verteilung der Anzeichen für eine MGD im Lidgewebe wurden von den 56 Hunden die Tiere ausgewählt, bei denen im mittleren Gewebebereich in allen vier Lidern (A2, B2, C2 und D2) die Untersuchungsbereiche Azinus und Ausführungsgang vorhanden ($Az = 1$ und $Au = 1$) waren. Anschließend wurden diese Tiere in Bezug auf Alter, Geschlecht und das Auftreten von Entzündungen sowie auf das Vorkommen von weiteren Befunden näher betrachtet (Ergebnisse siehe 5.2.7).

4.4.6 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Excel Tabellen wurden in das Statistik Programm SPSS (Version 17) eingelesen.

Für jedes Tier wurden an allen vier Lidern jeweils drei Gewebebereiche auf verschiedene Auffälligkeiten, z.B. Azinus Atrophie, hin untersucht. In den Analysen sollten zum einen die Einzelbefunde der Lider, zum anderen die Einzelbefunde der Gewebebereiche miteinander verglichen werden. Für die Vergleiche auf Basis der Lider wurden die dichotom erhobenen Befunde über die drei Gewebebereiche summiert, für die Vergleiche auf Basis der Gewebebereiche wurde über die vier Lider summiert. Alle Analysen, die sich auf das Tier beziehen, wurden anhand der über Lider und Gewebebereiche aggregierten Daten durchgeführt. Es wurden die Funktionen von Häufigkeits-, Kreuztabellen und Case summaries angewendet.

Um abzuklären, ob Unterschiede zwischen den Einzelbefunden an den Augenlidern bestehen, wurden Ober- und Unterlid sowie linkes und rechtes Auge miteinander verglichen. Um Unterschiede zwischen den Einzelbefunden innerhalb der Gewebeabschnitte zu untersuchen, wurden die nasalen, mittleren und temporalen Gewebebereiche miteinander verglichen. Für diese Bewertung wurden Kreuztabellen für die Einzelbefunde mit Hilfe des McNemar-Bowker-Tests erstellt. Dieser Test berücksichtigt die Abhängigkeitsstruktur der Daten. Der p-Wert wurde mit 0,05 definiert und bei $p > 0,05$ als nicht signifikant bewertet, welches gegen Unterschiede zwischen den Einzelbefunden spricht. Der McNemar-Bowker-Test ist nur verwendbar, wenn in den zu vergleichenden Variablen dieselben Ausprägungen vorkommen. Bei Einzelbefunden bei denen der Wert $p < 0,05$ lag oder bei denen eine Ausprägung fehlte und dieser Test deshalb nicht funktionierte wurden die Prozentsätze der Übereinstimmungen der Einzelbefunde mit dem 95% Konfidenzintervall bewertet. Wenn die 95% Konfidenzintervalle sich nicht überschneiden, wurde von Unterschieden zwischen dem Auftreten der Einzelbefunde gesprochen. Zusätzlich wurden Einzelfälle betrachtet.

Um Abhängigkeiten zwischen dem Alter und dem Geschlecht der Tiere zu untersuchen, wurde ein Chi Quadrat Test für Kontingenz Tafel und ein Fisher's Exact Test durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant bewertet.

Die statistischen Tests wurden im Sinne der explorativen Statistik verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen

5.1.1 Finden einer geeigneten Schnittebene

Die Untersuchung von Probeschnitten der drei verschiedenen Schnittebenen zeigte, dass die Ebenen 2 und 3 (siehe Material und Methoden 4.1.1) die beste Möglichkeit zur Begutachtung des Lidgewebes bieten. Ihre zusätzliche Kombination beim Zuschneiden und Einbetten ermöglichte es, zwei Ebenen parallel zu untersuchen. Eine Schnittdicke von 3 μm war zur Beurteilung der Strukturen aussagekräftig. Es wurden für jedes Gewebe Schnitte in drei Stufen mit einem Abstand von etwa 70 μm angefertigt. Insgesamt erhielt man so pro Augenlid 12 Schnitte zur späteren Auswertung und Beurteilung.

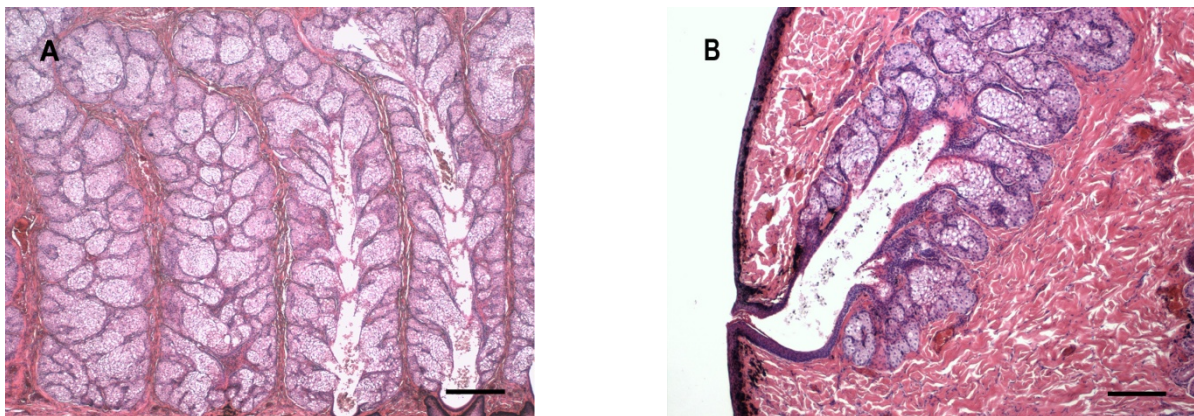


Abbildung 13: Ansicht der beiden kombinierten Schnittebenen (HE-Färbung)

A = Schnittebene 2, mittlerer Gewebebereich (Größenbalken = 500 μm)

B = Schnittebene 3, nasaler und temporaler Gewebebereich (Größenbalken = 500 μm)

5.1.2 Strukturelle Regelmäßigkeit der Meibom Drüsen

Es war zu erkennen, dass sich die Azini der Meibom Drüsen in Zahl und Größe (Volumen) unterscheiden. Hierfür könnte die Anschnittsebene verantwortlich sein. Die Unterschiede stellten für die zu untersuchenden Merkmale und die anschließende Auswertung keine Beeinträchtigung dar. Es konnten keine Bereiche mit offensichtlichen Unterschieden der Drüsenstruktur gefunden werden.

5.1.3 Postmortale Veränderungen der Meibom Drüsen

Ab einem Todeszeitpunkt von über etwa 36 Stunden wurden postmortale Veränderungen im Lidgewebe histologisch deutlich erkennbar. Diese zeigten sich in einem zunehmenden Detailverlust des untersuchten Gewebes und der einzelnen zellulären Strukturen. Daneben kam es zu einer vermehrten diffusen Eosinophilie der Kerne und Zellen. Trotzdem blieben die einzelnen anatomischen Strukturen, die in der späteren Arbeit anhand der erarbeiteten Untersuchungsbereiche beurteilt werden sollten, gut zu erkennen. Für die vorliegende Arbeit wurden nur Gewebeproben von Tieren entnommen, deren Todeszeitpunkt max. 48 Stunden zurücklag. Auf diese Weise sollte eine Beeinflussung der Untersuchung durch Autolyse weitestgehend ausgeschlossen werden.

5.1.4 Färbungen

Zur Bewertung der Schnitte wurden die folgenden Färbungen durchgeführt.

Die HE-Färbung diente als Übersichtsfärbung zur Darstellung der einzelnen Strukturen innerhalb des Lidgewebes.

Die PAS-Reaktion sollte die Basalmembran, keratinisiertes Material, Lipofuszin und einige Erregerstrukturen darstellen. Sie sollte dabei helfen, die Aussage von Obata (2002) zu bestätigen und es so ermöglichen, einen dilatierten Azinus von einem dilatierten Ausführungsgang über den Nachweis einer verdickten Basalmembran abzugrenzen. Insgesamt war die PAS Reaktion aber nicht aussagekräftig genug, um die Untersuchung von Obata (2002) damit zu belegen. Die Befunde der HE-Färbung waren dagegen zur Diagnostik eines dilatierten Drüsenausführungsganges aussagekräftig genug.

Eine Masson Goldner Trichrom Färbung wurde durchgeführt um das Gewebe, welches peri- und intraazinär an den Azini der Meibom Drüsen vorkam, zu differenzieren und eine Unterscheidung zwischen Muskelgewebe und kollagenen Fasern zu ermöglichen. Aufgrund der Ergebnisse der Masson Goldner Trichrom Färbung konnte das die Drüsenazini umgebende Gewebe als kollagene Fasern identifiziert werden. Diesem kann somit eine Funktion als physiologisches Stützgerüst für die Meibom Drüse zugeschrieben werden.

5.2 Ergebnisse der lichtmikroskopischen Untersuchung

Die Bewertung der Einzelbefunde innerhalb des Lidgewebes und an den Meibom Drüsen erfolgte anhand des im Abschnitt „Material und Methoden“ beschriebenen histologischen Bildes (siehe 4.4.4).

Um eine Übersicht über das Vorkommen der Einzelbefunde innerhalb der verschiedenen Ebenen zu geben, folgt im Abschnitt „Ergebnisse“ unter 5.2.4 eine Übersichtstabelle zur einheitlichen Betrachtung der Einzelbefunde.

Eine nähere Beschreibung der Entzündung sowie eine Zusammenfassung der pathohistologischen Befunde unter Abwägung und Einschätzung zur Relevanz für das Einzeltier erfolgt im Abschnitt „Ergebnisse“ unter 5.2.6 sowie in der Diskussion.

5.2.1 Vorkommen der einzelnen Befunde bei den 56 Hunden

Die folgenden histologischen Befunde wurden bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Augenlider von 56 Hunden in HE gefärbten Schnitten gefunden.

5.2.1.1 Der Drüsenazinus

Ein Drüsenazinus konnte bei $n_T = 56/56$ Tiere (100%) beurteilt werden. Eine Dilatation des Azinus (AzD) kam bei 13 der 56 Tieren (23,2%) vor. Von einer Atrophie des Azinus (AzA) waren insgesamt 48 der 56 Tiere (85,7%) betroffen. Eine Veränderung der Basalmembran des Azinus (AzB) konnte bei keinem der 56 Tiere belegt werden. Die Lipidretention im Azinus (AzL) trat bei insgesamt 36 der 56 Hunde (64,3%) auf. Eine Entzündung der Azini (AzE) zeigte sich bei insgesamt 35 der 56 Proben (62,5%). Ein Vorkommen von kollagenen Fasern am Azinus (AzF) wurde bei 56 der untersuchten Tiere (100,0%) festgestellt. Eine Pigmentspeicherung im Azinus (AzP) kam bei 5 der 56 Tiere (8,9%) vor. Eine Melanose der Azini (Mela) konnte bei allen 56 Hunden (100%) festgestellt werden.

Tabelle 15: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Azinus der Meibom Drüsen bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Tieranzahl

Befund	n_T = 56 Tiere	Prozent
Az Dilatation	13/56	23,2%
Az Atrophie	48/56	85,7%
Az Basalmembran	0/56	0,0
Az Lipidretention	36/56	64,3%
Az Entzündung	35/56	62,5%
Az kollagene Fasern	56/56	100,0%
Az Pigmentspeicherung	5/56	8,9%
Melanose	56/56	100,0%

Abk.: n_T = Tierebene, Az = Azinus

5.2.1.2 Der Ausführungsgang

Der Drüsenausführungsgang konnte bei n_T = 56/56 Tiere (100,0%) beurteilt werden. Der Ausführungsgang der Meibom Drüse zeigte eine Dilatation (AuD) bei 46 der 56 Tiere (82,1%). Eine Hyperkeratose des Ausführungsganges (AuH) kam bei 42 der 56 Hunde (75,0%) vor. Eine Sekretretention im Ausführungsgang (AuS) zeigte sich bei 45 der 56 Tiere (80,4%). Eine Entzündung des Ganges (AuE) war bei 4 der 56 Hunde (7,1%) vorhanden.

Tabelle 16: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Ausführungsgang der Meibom Drüsen bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Tieranzahl

Befund	n_T = 56 Tiere	Prozent
Au Dilatation	46/56	82,1%
Au Hyperkeratose	42/56	75,0%
Au Sekretretention	45/56	80,4%
Au Entzündung	4/56	7,1%

Abk.: n_T = Tierebene, Au = Ausführungsgang

5.2.1.3 Die Konjunktiva

Konjunktivales Gewebe konnte bei $n_T = 56/56$ Tieren (100%) beurteilt werden. Eine Entzündung im Bereich der Konjunktiva (KoE) wurde bei 24 der 56 Hunde (42,9%) gefunden. Degenerative Veränderungen in den Epithelzellen der Konjunktiva in vakuolärer bis ballonierender Form (KoDV) zeigten 2 der 56 Tiere (3,5%). Eine Regelmäßigkeit des konjunktivalen Gewebes (KoR) kam bei 56 der 56 (100,0%) Hunde vor. Intrazytoplasmatische Speicherung von Melanin in den Melanozyten und den Epithelzellen der Konjunktiva (KoP) fanden sich bei 30 der 56 Proben (53,5%).

Tabelle 17: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Bereich der palpebralen Konjunktiva bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Tieranzahl

Befund	$n_T = 56$ Tiere	Prozent
Konj Entzündung	24/56	42,9%
Konj Degenerative Veränderungen	2/56	3,5%
Konj Regelmäßigkeit	56/56	100,0%
Konj Pigmentierung	30/56	53,5%

Abk.: n_T = Tierebene, Konj = Konjunktiva

5.2.1.4 Der mukokutane Übergang

Der mukokutane Übergang konnte bei $n_T = 56/56$ Tiere (100,0%) beurteilt werden. Bei allen 56 (100,0%) Hunden war die Lage des mukokutanen Überganges distal hinter dem Ausführungsgang der Meibom Drüsen.

5.2.1.5 Weitere Befunde

Weitere Veränderungen konnten bei $n_T = 56/56$ Tiere (100,0%) beurteilt werden. Demodex Milben (Dem) konnten bei zwei der 56 Hunde (3,6%) gefunden werden. Eine Blepharitis / Lidrandentzündung (Ble) kam bei 23 der 56 Proben (41,1%) vor. Eine Follikulitis (Fol) trat bei sechs der 56 Tieren (10,7%) auf. Von einer Perifollikulitis (Pfol) waren 39 der 56 Hunde (69,6%) betroffen. Konkrementen in den Schweißdrüsen (Kon) zeigten 26 der 56 Hunde (46,4%). Eine Entzündung der Schweißdrüsen (SchwE) war bei vier der 56 Tiere (7,1%) vorhanden. Eine Drüsenduplikation (DrD) konnte bei einem der 56 Hunde (1,8%) befundet werden. Neoplasien (Neo) kamen bei fünf der 56 Tieren (8,9%) vor. Bei zwei Hunden handelte es sich dabei um dermale Melanozytome und bei drei Tieren konnten Adenome der Drüsenzellen des Azinus der Meibom Drüse gefunden werden.

Tabelle 18: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Lidgewebe makroskopisch lidgesunder Hunde ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Tieranzahl

Befund	$n_T = 56$ Tiere	Prozent
Demodex Milben	2/56	3,6%
Blepharitis	23/56	41,1%
Follikulitis	6/56	10,7%
Perifollikulitis	39/56	69,6%
Konkremente in den Schweißdrüsen	26/56	46,4%
Schweißdrüsen Entzündung	4/56	7,1%
Drüsenduplikation	1/56	1,8%
Neoplasien	5/56	8,9%

Abk.: n_T = Tierebene

5.2.2 Vorkommen der einzelnen Befunde in den 224 Augenlidern

Bei der histologischen Untersuchung der $n_L = 224$ Augenlider variierte die Beurteilbarkeit des Gewebes im Hinblick auf das Vorkommen der einzelnen Strukturen im Lidgewebe (Drüsenazinus, Drüsenausführungsgang, Konjunktiva und mukokutaner Übergang). Die Beurteilung in Abhängigkeit vom Vorkommen der einzelnen Strukturen war in einer Lidanzahl von 218 - 224 (97,3% - 100%) möglich. Diese Schwankungen wurden in der Beschreibung durch Angabe verschiedener n-Zahlen beachtet. Die Präparate mit fehlenden Strukturen entstammten drei Ober- und drei Unterlidern von sechs Tieren (V-Nr. 536/C, 538/D, 1063 B, 1064 B, 1065 C, 1280 A).

5.2.2.1 Der Drüsenazinus

Der Drüsenazinus konnte bei $n_L = 221/224$ Augenlidern (98,7%) beurteilt werden. Eine Dilatation des Azinus (AzD) kam bei 23 der 221 Lider (10,4%) vor. Von einer Atrophie des Azinus (AzA) waren insgesamt 143 der 221 Augenlider (64,7%) betroffen. Eine Veränderung der Basalmembran des Azinus (AzB) konnte in keinem der 221 Lider (0,0%) belegt werden. Die Lipidretention im Azinus (AzL) trat bei insgesamt 87 der 221 Lider (39,3%) auf. Eine Entzündung der Azini (AzE) zeigte sich bei insgesamt 92 der 221 Proben (41,6%). Ein Vorkommen von kollagenen Fasern am Azinus (AzF) wurde bei 220 der 221 Lider (99,5%) festgestellt. Eine Pigmentspeicherung im Azinus (AzP) kam bei 5 der 221 Lider (2,3%) vor. Eine Melanose der Azini (Mela) konnte bei 219 der 221 Lider (99,1%) festgestellt werden.

Tabelle 19: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Azinus der Meibom Drüsen bei lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Lidanzahl

Befund	$n_L = 221$ Lider	Prozent
Az Dilatation	23/221	10,4%
Az Atrophie	143/221	64,7%
Az Basalmembran	0/221	0,0%
Az Lipidretention	87/221	39,3%
Az Entzündung	92/221	41,6%
Az kollagene Fasern	220/221	99,5%
Az Pigmentspeicherung	5/221	2,3%
Melanose	219/221	99,1%

Abk.: n_L = Lidebene, Az = Azinus

5.2.2.2 Der Ausführungsgang

Der Drüsenausführungsgang konnte bei $n_L = 221/224$ Augenlidern (98,7%) beurteilt werden. Der Ausführungsgang der Meibom Drüse zeigte eine Dilatation (AuD) bei 147 der 221 Lider (66,5%). Eine Hyperkeratose des Ausführungsganges (AuH) kam in 94 der 221 Lider (42,5%) vor. Eine Sekretretention im Ausführungsgang (AuS) zeigte sich bei 123 der 221 Lider (55,7%). Eine Entzündung des Ganges (AuE) war in sechs der 221 Lider (2,7%) vorhanden.

Tabelle 20: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Ausführungsgang der Meibom Drüsen bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Lidanzahl

Befund	$n_L = 221$ Lider	Prozent
Au Dilatation	147/221	66,5%
Au Hyperkeratose	94/221	42,5%
Au Sekretretention	123/221	55,7%
Au Entzündung	6/221	2,7%

Abk.: n_L = Lidebene, Au = Ausführungsgang

5.2.2.3 Die Konjunktiva

Die Konjunktiva konnte bei $n_L = 218/224$ Augenlidern (97,3%) beurteilt werden. Eine Entzündung im Bereich der Konjunktiva (KoE) wurde bei 42 der 218 Lider (19,3%) gefunden. Degenerative Veränderungen in den Epithelzellen der Konjunktiva (KoDV) in vakuolärer bis ballonierender Form zeigten zwei der 218 Lidgewebe (0,9%). Eine Regelmäßigkeit des konjunktivalen Gewebes (KoR) kam in 217 der 218 Proben (99,5%) vor. Pigmentierungen der Konjunktiva (KoP) traten bei 76 der 218 Proben (34,9%) auf.

Tabelle 21: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Bereich der palpebralen Konjunktiva makroskopisch lidgesunder Hunde ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Lidanzahl

Befund	$n_L = 218$ Lider	Prozent
Konj Entzündung	42/218	19,3%
Konj Degenerative Veränderungen	2/218	0,9%
Konj Regelmäßigkeit	217/218	99,5%
Konj Pigmentierung	76/218	34,9%

Abk.: n_L = Lidebene, Konj = Konjunktiva

5.2.2.4 Der mukokutane Übergang

Der mukokutane Übergang konnte bei $n_L = 221/224$ Augenlidern (98,7%) beurteilt werden. In allen 221 Augenlidern (100,0%) war die Lage des mukokutanen Überganges distal hinter dem Ausführungsgang der Meibom Drüsen.

5.2.2.5 Weitere Befunde

Weitere Veränderungen konnten bei $n_L = 224/224$ Augenlidern (100,0%) beurteilt werden. Demodex Milben (Dem) konnten bei vier der 224 Lider (1,8%) gefunden werden. Eine Blepharitis/Lidrandentzündung (Ble) kam bei 44 der 224 Proben (19,6%) vor. Eine Follikulitis (Fol) trat bei sechs der 224 Lider (2,7%) auf. Von einer Perifollikulitis (Pfol) waren 83 der 224 Lider (37,1%) betroffen. Konkremete in den Schweißdrüsen (Kon) zeigten 58 der 224 Lider (25,9%). Eine Entzündung der Schweißdrüsen (SchweE) war in sieben der 224 Lider (3,1%) vorhanden. Eine Drüsenduplikation (DrD) konnte in einem der 224 Lider (0,4%) befundet werden. Die Neoplasien (Neo) kamen an fünf der 224 Lider (2,2%) vor. Bei zwei Hunden handelte es sich dabei um ein Melanozytom und bei drei Tieren konnten Adenome der Azinuszellen gefunden werden.

Tabelle 22: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Lidgewebe makroskopisch lidgesunder Hunde ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Lidanzahl

Befund	$n_L = 224$ Lider	Prozent
Demodex Milben	4/224	1,8%
Blepharitis	44/224	19,6%
Follikulitis	6/224	2,7%
Perifollikulitis	83/224	37,1%
Konkremente in den Schweißdrüsen	58/224	25,9%
Schweißdrüsen Entzündung	7/224	3,1%
Drüsenduplikation	1/224	0,4%
Neoplasien	5/224	2,2%

Abk.: n_L = Lidebene

5.2.2.6 Statistische Auswertung auf Lidebene

Bei der statistischen Auswertung auf Ebene der Augenlider wurden die Einzelbefunde im Lidgewebe miteinander verglichen. Dazu wurden die Befunde des oberen, des unteren, des linken und des rechten Augenlides miteinander verglichen (OR mit UR, OR mit OL, OL mit UL, UR mit UL). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des McNemar-Bowker-Tests anhand von Kreuztabellen. Der p-Wert wurde mit 0,05 definiert, Werte über 0,05 wurden als nicht signifikant bewertet und es wurde nicht von Unterschieden zwischen den Einzelbefunden gesprochen.

Bei manchen Einzelbefunden kam es vor, dass der p-Wert unter 0,05 lag oder dass der McNemar-Bowker-Test nicht funktionierte und kein Ergebnis lieferte. In diesen Fällen wurden die Prozentsätze der Übereinstimmungen mit dem 95% Konfidenzintervall bewertet. Berechnet wurden z.B. die Prozentsätze für die 95% Konfidenzintervalle für den Einzelbefund der Azinus Dilatation (AzD) im Vergleich zwischen dem Augenlid oben rechts und oben links:

1. AzD Werte OR sind höher als OL, Konfidenzintervall 2-18%
2. AzD Werte OR sind niedriger als OL, Konfidenzintervall 3- 20%

Wenn diese Intervalle sich nicht überschneiden (Ü nein), wurde von Unterschieden zwischen dem Auftreten des Einzelbefundes in den Augenlidern OR und OL gesprochen. Lag eine Überlappung der Intervalle vor (Ü ja), konnten für diese Fälle Unterschiede zwischen den Einzelbefunden ausgeschlossen werden.

Tabelle 23: Statistische Ergebnisse zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den Einzelbefunden im oberen, unteren, linken und rechten Augenlid

Einzelbefund	AzD	AzA	AzL	AzE	AuD	AuH
OR-UR	0,506	0,680	0,434	0,339	0,285	0,559
OR-OL	Ü ja	0,536	0,501	0,502	0,534	0,464
OL-UL	0,607	0,663	0,654	0,649	0,386	0,275
UR-UL	Ü ja	0,171	0,107	0,791	0,311	0,668
Einzelbefund	AuS	AuE	KoE	KoDV	KoR	KoP
OR-UR	Ü ja	1,000	0,112	Ü ja	Ü ja	0,596
OR-OL	Ü ja	Ü ja	0,788	Ü ja	Ü ja	0,849
OL-UL	0,530	Ü ja	0,324	Ü ja	Ü ja	0,167
UR-UL	0,809	Ü ja	0,350	Ü ja	Ü ja	0,598
Einzelbefund	Ble	Fol	Pfol	Kon	SchwE	-
OR-UR	0,211	Ü ja	0,446	0,673	Ü ja	-
OR-OL	0,678	Ü ja	Ü ja	0,343	Ü ja	-
OL-UL	0,306	Ü ja	0,758	0,228	Ü ja	-
UR-UL	0,228	Ü ja	Ü ja	0,649	Ü ja	-

Abk.: OR = Augenlid oben rechts, UR = Augenlid unten rechts, OL = Augenlid oben links, UL = Augenlid unten links, Ü ja = Überlappung der Intervalle, AzD = Azinus Dilatation, AzA = Azinus Atrophie, AzL = Azinus Lipidretention, AzE = Azinus Entzündung, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, AuE = Ausführungsgang Entzündung, KoE = Konjunktiva Entzündung, KoDV = Konjunktiva degenerative Veränderungen, KoR = Konjunktiva Regelmäßigkeit, KoP = Konjunktiva Pigmentierung, Ble = Blepharitis, Fol = Follikulitis, Pfol = Perifollikulitis, Kon = Konkremente in den Schweißdrüsen, SchwE = Schweißdrüsenentzündung

Auf Ebene der Augenlider bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Einzelbefunden des Ober- und Unterlides sowie zwischen linkem und rechtem Augenlid.

5.2.3 Vorkommen der einzelnen Befunde in den 672 Gewebebereichen

Bei der histologischen Untersuchung auf Ebene der Gewebebereiche variierte die Beurteilbarkeit des Gewebes mit dem Vorkommen der einzelnen Befunde in $n_{Gb1} = 672$ Gewebebereichen (Azinus, Ausführungsgang und weitere Veränderungen) und $n_{Gb2} = 448$ Gewebebereichen (Konjunktiva und mukokutaner Übergang). Diese Schwankungen wurden in der Beschreibung durch verschiedene n-Zahlen beachtet.

5.2.3.1 Der Drüsenazinus

Auf Ebene der Gewebebereiche $n_{Gb1} = 672$ konnte der Azinus in 649 Bereichen (96,6%) beurteilt werden. Eine Dilatation des Azinus (AzD) wurde in 33 der 649 Abschnitte (5,1%) gefunden. Eine Atrophie des Azinus (AzA) kam in 271 der 649 Lokalisationen (41,8%) vor. Eine Veränderung der Basalmembran am Azinus (AzB) war in keinem Bereich (0,0%) zu beurteilen. Die Lipidretention im Azinus (AzL) war in 174 der 649 Positionen (26,8%) vorhanden. Eine Entzündung des Azinus (AzE) kam in 167 der 649 Lokalisationen (25,7%) vor. Ein Vorkommen kollagener Fasern am Azinus (AzF) wurde in 640 der 649 Lokalisationen (98,6%) festgestellt. Eine Pigmentspeicherung im Azinus (AzP) kam bei fünf der 649 Positionen (0,8%) vor. Die Melanose der Azini (AzM) trat bei 625 der 649 Gewebeabschnitten (96,3%) auf.

Tabelle 24: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Azinus der Meibom Drüsen bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Gewebebereiche

Befund	$n_{Gb1} = 649$ Gewebebereiche	Prozent
Az Dilatation	33/649	5,1%
Az Atrophie	271/649	41,8%
Az Basalmembran	0/649	0,0%
Az Lipidretention	174/649	26,8%
Az Entzündung	167/649	25,7%
Az kollagene Fasern	640/649	98,6%
Az Pigmentspeicherung	5/649	0,8%
Melanose	625/649	96,3%

Abk.: n_{Gb1} = Gewebebereiche, Az = Azinus

5.2.3.2 Der Ausführungsgang

Auf Ebene der Gewebebereiche $n_{Gb1} = 610$ konnte der Ausführungsgang in 610 Bereichen (90,8%) beurteilt werden. Eine Dilatation des Ausführungsganges (AuD) kam in 278 der 610 Abschnitte (45,6%) vor. Eine Hyperkeratose des Ausführungsganges (AuH) wurde in 142 der 610 Bereiche (23,3%) gefunden. Die Sekretretention im Ausführungsgang (AuS) war in 194 der 610 Positionen (31,8%) vorhanden. Eine Entzündung des Ausführungsganges (AuE) kam in acht der 610 Lokalisationen (1,3%) vor.

Tabelle 25: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden am Ausführungsgang der Meibom Drüsen bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Gewebebereiche

Befund	$n_{Gb1} = 610$ Gewebebereiche	Prozent
Au Dilatation	278/610	45,6%
Au Hyperkeratose	142/610	23,3%
Au Sekretretention	194/610	31,8%
Au Entzündung	8/610	1,3%

Abk.: n_{Gb1} = Gewebebereiche, Au = Ausführungsgang

5.2.3.3 Die Konjunktiva

Auf Ebene der Gewebebereiche $n_{Gb2} = 448$ konnte die Konjunktiva in 408 Bereichen (91,0%) beurteilt werden. Eine Entzündung der Konjunktiva (KoE) kam in 61 Bereichen der 408 Lokalisationen (14,9%) vor. Degenerative Veränderungen in den Epithelzellen der Konjunktiva (KoDV) in vakuolärer bis ballonierender Form zeigten sich in zwei der 408 Lokalisationen (0,5%). Eine Regelmäßigkeit des konjunktivalen Gewebes (KoR) kam in 400 der 408 Positionen (98,0%) vor. Pigmentierungen der Konjunktiva (KoP) traten in 116 der 408 Lokalisationen (28,4%) auf.

Tabelle 26: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Bereich der palpebralen Konjunktiva bei makroskopisch lidgesunden Hunden ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Gewebebereiche

Befund	$n_{Gb2} = 408$ Gewebebereiche	Prozent
Konj Entzündung	61/408	14,9%
Konj Degenerative Veränderungen	2/408	0,5%
Konj Regelmäßigkeit	400/408	98,0%
Konj Pigmentierung	116/408	28,4%

Abk.: n_{Gb2} = Gewebebereiche ohne mittleren Abschnitt, Konj = Konjunktiva

5.2.3.4 Der mukokutane Übergang

Der mukokutane Übergang konnte bei $n_{Gb2} = 424$ von 448 Gewebebereichen (98,7%) beurteilt werden. Bei allen 424 Bereichen (100,0%) war die Lage des mukokutanen Überganges distal hinter dem Ausführungsgang der Meibom Drüsen.

5.2.3.5 Weitere Befunde

Auf Ebene der Gewebebereiche $n_{Gb1} = 672$ konnten die weiteren Veränderungen in 672 Abschnitten (100,0%) beurteilt werden. Demodex Milben (Dem) kamen in sechs der 672 Lokalisationen (0,9%) vor. Die Blepharitis/Lidrandentzündung (Ble) konnte in 80 der 672 Bereiche (11,9%) gefunden werden. Eine Follikulitis (Fol) trat in sechs der 672 Abschnitte (0,9%) auf. Eine Perifollikulitis (Pfol) wurde in 114 der 672 Bereiche (17,0%) gefunden. Konkremente in den Schweißdrüsen (Kon) kamen in 82 der 672 Lokalisationen (12,2%). Eine Entzündung der Schweißdrüsen (SchWE) kam in neun der 672 Positionen (1,3%) vor. Eine Drüsenduplikation (DrD) konnte in einer der 672 Positionen (0,1%) befundet werden. Neoplasien waren in fünf der 672 Positionen (0,7%) vorhanden. Bei zwei Hunden handelte es sich dabei um ein Melanozytom und bei drei Tieren konnten Adenome der Azinuszellen gefunden werden.

Tabelle 27: Vorkommen von ausgewählten histologischen Befunden im Lidgewebe makroskopisch lidgesunder Hunde ausgewertet in Anzahl und Prozent auf Ebene der Gewebebereiche

Befund	$n_{Gb1} = 672$ Gewebebereiche	Prozent
Demodex Milben	6/672	0,9%
Blepharitis	80/672	11,9%
Follikulitis	6/672	0,9%
Perifollikulitis	114/672	17,0%
Konkremente in den Schweißdrüsen	82/672	12,2%
Schweißdrüsen Entzündung	9/672	1,3%
Drüsenduplikation	1/672	0,1%
Neoplasien	5/672	0,7%

Abk.: n_{Gb1} = Gewebebereiche

5.2.3.6 Statistische Auswertung auf Ebene der Gewebebereiche

Bei der statistischen Auswertung auf Ebene der Gewebebereiche wurde nach Unterschieden zwischen den Einzelbefunden in den Gewebeabschnitten geschaut. Dazu wurden die Einzelbefunde der einzelnen Gewebeabschnitte miteinander verglichen: Nasal mit mittig, nasal mit temporal und mittig mit temporal (nas – mit, nas – tem, mit – tem). Dies erfolgte mit Hilfe des McNemar-Bowker-Tests. Der p-Wert wurde mit 0,05 definiert. Werte über 0,05 wurden als nicht signifikant bewertet, welches gegen Unterschiede zwischen den Einzelbefunden in den Gewebebereichen spricht. Bei p-Werten unter 0,05 oder in Fällen, bei denen der McNemar-Bowker-Test kein Ergebnis lieferte wurde eine Berechnung von Prozentsätzen der Übereinstimmungen mit dem 95% Konfidenzintervall für die Einzelbefunde durchgeführt und die Intervalle der Einzelbefunde ausgewertet (Ü ja oder Ü nein). An der Konjunktiva erfolgte aufgrund der Einbettungs- und Schnittebene nur eine Auswertung zwischen nasalem und temporalem Gewebeabschnitt.

Beim Vergleich der Einzelbefunde kam es bei der Berechnung der Prozentsätze mit Hilfe des 95% Konfidenzintervalles zwischen den nasalen und mittigen sowie zwischen den mittigen und temporalen Gewebeabschnitten bei AzD, AzA, AzE, AuD, AuH, AuS, AuE, Pfol und KoSchw zu keiner Überlappung der einzelnen Intervalle. Somit bestanden hier Unterschiede zwischen den Einzelbefunden.

Bei den übrigen Einzelbefunden lagen die p-Werte über einer Grenze von 0,05 oder es kam zu einer Überlappung der einzelnen Konfidenzintervalle (Ü ja). Das bedeutete, dass von keinem Unterschied zwischen den Einzelbefunden in den entsprechenden Gewebebereichen gesprochen werden konnte.

Tabelle 28: Statistische Ergebnisse zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den Einzelbefunden der nasalen, mittigen und temporalen Gewebebereiche der Augenlider

Einzelbefund	AzD	AzA	AzL	AzE	AuD	AuH	AuS
nas – mit	Ü nein	Ü nein	0,062	Ü nein	Ü nein	Ü nein	Ü nein
nas - tem	Ü ja	Ü ja	0,327	Ü ja	Ü ja	Ü ja	0,924
mit – tem	Ü nein	Ü nein	0,333	Ü nein	Ü nein	Ü nein	Ü nein
Einzelbefund	AuE	Ble	Fol	Pfol	Kon	Schwe	-
nas – mit	Ü nein	0,508	0,375	Ü nein	Ü nein	Ü ja	-
nas - tem	Ü ja	Ü ja	0,375	0,663	0,384	0,607	-
mit - tem	Ü nein	Ü ja	1,000	Ü nein	Ü nein	Ü ja	-
Einzelbefund	KoE	KoDV	KoP	KoR	-	-	-
nas – tem	Ü ja	Ü ja	0,504	0,411	-	-	-

Abk.: OR = Augenlid oben rechts, UR = Augenlid unten rechts, OL = Augenlid oben links, UL = Augenlid unten links, Ü ja = Überlappung der Intervalle, Ü nein = keine Überlappung der Intervalle, AzD = Azinus Dilatation, AzA = Azinus Atrophie, AzL = Azinus Lipidretention, AzE = Azinus Entzündung, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, AuE = Ausführungsgang Entzündung, KoE = Konjunktiva Entzündung, KoDV = Konjunktiva degenerative Veränderungen, KoR = Konjunktiva Regelmäßigkeit, KoP = Konjunktiva Pigmentierung, Ble = Blepharitis, Fol = Follikulitis, Pfol = Perifollikulitis, Kon = Konkrement in den Schweißdrüsen, Schwe = Schweißdrüsenentzündung

5.2.4 Einheitliche Betrachtung der Einzelbefunde

Dieser Abschnitt sollte eine einheitliche Übersicht über das Vorkommen der unterschiedlichen Einzelbefunde innerhalb der betrachteten Ebenen (Ergebnisse 5.2.1 – 5.2.3) geben.

Das Vorkommen der Einzelbefunde wurde dadurch von der Tier- zur Lid- und Gewebeebene immer detaillierter angegeben. Eine gesamte einheitliche Betrachtung der unterschiedlichen Arten von Entzündungen und eventuell bestehenden Zusammenhängen zu weiteren Befunden beim Einzeltier erfolgte in Kapitel 5.2.6.

Tabelle 29: Einheitliche Betrachtung des Auftretens der Einzelbefunde innerhalb der unterschiedlichen Ebenen (Tierebene, Lidebene und Ebene der Gewebebereiche)

Einzelbefunde am	n_T = 56	%	n_L = 221	%	n_{Gbl} = 649	%
Azinus	Tiere		Lider		Gewebebereiche	
Az Dilatation	13/56	23,2	23/221	10,4	33/649	5,1
Az Atrophie	48/56	85,7	143/221	64,7	271/649	41,8
Az Basalmembran	0/56	0,0	0/221	0,0	0/649	0,0
Az Lipidretention	36/56	64,3	87/221	39,3	174/649	26,8
Az Entzündung	35/56	62,5	92/221	41,6	167/649	25,7
Az kollagene Fasern	56/56	100,0	220/221	99,5	640/649	98,6
Az	5/56	8,9	5/221	2,3	5/649	0,8
Pigmentspeicherung						
Melanose	56/56	100,0	219/221	99,1	625/649	96,3
Einzelbefunde am	n_T = 56	%	n_L = 221	%	n_{Gbl} = 610	%
Ausführungsgang	Tiere		Lider		Gewebebereiche	
Au Dilatation	46/56	82,1	147/221	66,5	278/610	45,6
Au Hyperkeratose	42/56	75,0	94/221	42,5	142/610	23,3
Au Sekretretention	45/56	80,4	123/221	55,7	194/610	31,8
Au Entzündung	4/56	7,1	6/221	2,7	8/610	1,3

Fortsetzung Tabelle 29

Einzelbefunde an der Konjunktiva	n_T = 56 Tiere	%	n_L = 218 Lider	%	n_{Gb2} = 408 Gewebebereiche	%
Konj Entzündung	24/56	42,9	42/218	19,3	61/408	14,9
Konj Degenerative Veränderungen	2/56	3,5	2/218	0,9	2/408	0,5
Konj Regelmäßigkeit	56/56	100,0	217/218	99,5	400/408	98,0
Konj Pigmentierung	30/56	53,5	76/218	34,9	116/408	28,4
Weitere Befunde	n_T = 56 Tiere	%	n_L = 224 Lider	%	n_{Gb1} = 672 Gewebebereiche	%
Demodex Milben	2/56	3,6	4/224	1,8	6/672	0,9
Blepharitis	23/56	41,1	44/224	19,6	80/672	11,9
Follikulitis	6/56	10,7	6/224	2,7	6/672	0,9
Perifollikulitis	39/56	69,6	83/224	37,1	114/672	17,0
Kon	26/56	46,4	58/224	25,9	82/672	12,2
Schweißdrüsen Entz.	4/56	7,1	7/224	3,1	9/672	1,3
Drüsenduplikation	1/56	1,8	1/224	0,4	1/672	0,1
Neoplasien	5/56	8,9	5/224	2,2	5/672	0,7

Abk.: n_T = Tierebene, n_L = Lidebene, n_{Gb1} = Gewebebereiche, n_{Gb2} = Gewebebereiche ohne mittleren Abschnitt, Az = Azinus, Au = Ausführungsgang, Konj = Konjunktiva, Kon = Konkrement in den Schweißdrüsen, Entz. = Entzündung

Die Ergebnisse zeigten, dass es sich bei der Dilatation und Pigmentspeicherung am Azinus, bei der Entzündung des Ausführungsganges, bei den degenerativen Veränderungen an der Konjunktiva, bei den Demodex Milben, bei der Follikulitis und der Entzündung der Schweißdrüsen sowie bei den Neoplasien mit einem prozentualen Vorkommen von 0,1 – 5,1% auf Gewebeebene um seltene Befunde handelte.

Die Lipidretention und die Entzündung am Drüsenazinus, die Hyperkeratose und die Sekretretention des Ausführungsganges, die Entzündung und Pigmentierungen der Konjunktiva sowie die Blepharitis, die Perifollikulitis und die Konkrement in den Schweißdrüsen waren mit einem prozentualen Vorkommen von 11,9 – 31,8% auf Gewebeebene gering vorkommende Befunde.

Die Atrophie des Azinus und die Dilatation des Ausführungsganges kamen mit 41,8 und 45,6% auf Gewebeebene annähernd gleich häufig vor. Diese beiden Befunde könnten zusammenhängend betrachtet werden. Durch die Dilatation des Ausführungsganges kann es zu einer Druckatrophie der umliegenden Drüsenzini kommen.

Die Melanose musste aufgrund des hohen prozentualen Vorkommens und der Verteilung innerhalb des Lidgewebes als Normalbefund eingestuft werden und in Zusammenhang mit dem physiologisch häufig pigmentierten Lidgewebe bei Hunden gesehen werden.

Bei dem das die einzelnen Azini der Meibom Drüsen umgebende Gewebe handelte es sich nach Absicherung durch eine Masson Goldner Trichrom Färbung um kollagene Fasern. Das häufige Vorkommen auf den verschiedenen Ebenen legt eine Funktion als physiologisches Stützgerüst nahe. Auch hierbei handelt es sich folglich um einen Normalbefund.

Bei der Drüsenduplikation handelt es sich um einen Befund, der bei einem Tier in einem Gewebereich gefunden werden konnte. Ob es sich hierbei um ein schnittbedingtes Vorkommen oder eine Fehlbildung der Meibom Drüsen handelt bleibt fraglich.

5.2.5 Häufigkeit des Auftretens ausgewählter histologischer Befunde in den Augenlidern

In diesem Abschnitt wurde auf die Verteilung einzelner Befunde innerhalb der 12 Gewebebereiche im Augenlid (siehe Material und Methoden 4.4.3) geschaut und ein Bezug zur Tieranzahl hergestellt. Dadurch sollte gezeigt werden, wie oft die einzelnen Veränderungen bei wievielen Tieren ausgeprägt waren.

5.2.5.1 Der Drüsenazinus

Ein Drüsenazinus war bei 40 der 56 Hunde in allen zwölf Lokalisationen vorhanden. Die Häufigkeit der Befunde in diesen jeweils zwölf Lokalisationen verteilte sich folgendermaßen. Die Atrophie des Azinus (AzA) konnte bei 17,5% der 40 Tiere in keinem der zwölf Gewebebereiche festgestellt werden. Bei 12,5% waren eine oder fünf Gewebelokalisation betroffen. 10,0% der Hunde hatten in vier oder neun Abschnitten Veränderungen. 7,5% zeigten eine Atrophie in drei oder sechs Lokalisationen. 5,0% der Hunde hatten sieben, acht oder zehn betroffene Gewebeabschnitte. 2,5% wiesen Befunde in zwei, elf oder zwölf Bereichen auf. Die Dilatation der Düsensazini (AzD) kam bei 85,0% der Tiere in keiner Lokalisation vor. Bei 7,5% war ein Bereich betroffen. 2,5% der Tiere zeigten zwei, vier oder sieben veränderte Bereiche. Eine Lipidretention im Azinus (AzL) kam bei 37,5% der Hunde in keinem Bereich vor. Bei 17,5% kam sie in einer der zwölf Lokalisationen vor. 10,0% hatten zwei oder elf veränderte Gewebeabschnitte. 7,5% hatten drei oder vier veränderte Abschnitte. 5,0% der Hunde hatten sieben betroffene Abschnitte. Bei 2,5% zeigte sich die Lipidretention in acht oder zehn Positionen. Die Entzündung des Azinus (AzE) trat bei 42,5% in keinem Bereich auf. 15,0% der Tiere zeigten Veränderungen in einem Bereich. 10,0% hatten zwei betroffene Lokalisationen. Bei 7,5% waren acht Bereiche betroffen. 5,0% der Hunde hatten vier oder fünf befundete Lokalisationen. 2,5% hatten drei, sechs, neun, zehn, elf oder zwölf betroffene Abschnitte. Eine Melanose der Azini (AzM) war bei allen 40 Tieren ausgebildet. Bei 82,5% waren alle 12 Gewebeabschnitte betroffen. Bei 5,0% waren neun oder elf Bereiche betroffen. 2,5% hatten sechs, acht oder zehn veränderte Lokalisationen.

Tabelle 30: Absolute und Prozentangaben über die Verteilung der histologischen Befunde an den Drüsenzini der Meibom Drüse von 40 augengesunden Hunden

betr Gb		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ges
AzA	Tz	7	5	1	3	4	5	3	2	2	4	2	1	1	40
	%	17,5	12,5	2,5	7,5	10,0	12,5	7,5	5,0	5,0	10,0	5,0	2,5	2,5	100,0
AzD	Tz	34	3	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	40
	%	85,0	7,5	2,5	-	2,5	-	-	2,5	-	-	-	-	-	100,0
AzL	Tz	15	7	4	3	3	-	-	2	1	-	1	4	-	40
	%	37,5	17,5	10,0	7,5	7,5	-	-	5,0	2,5	-	2,5	10,0	-	100,0
AzE	Tz	17	6	4	1	2	2	1	-	3	1	1	1	1	40
	%	42,5	15,0	10,0	2,5	5,0	5,0	2,5	-	7,5	2,5	2,5	2,5	2,5	100,0
Mela	Tz	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2	1	2	33	40
	%	-	-	-	-	-	-	2,5	-	2,5	5,0	2,5	5,0	82,5	100,0

Abk.: betr Gb = Anzahl betroffener Gewebebereiche, 0 = keine betroffenen Gewebebereiche, Ges = gesamt, Tz = Tieranzahl, AzA = Azinus Atrophie, AzD = Azinus Dilatation, AzL = Azinus Lipidretention, AzE = Azinus Entzündung, Mela = Melanose

5.2.5.2 Der Ausführungsgang

Der Ausführungsgang konnte bei 20 der 56 Tiere in allen zwölf Gewebebereichen beurteilt werden. Die Häufigkeit der Befunde in diesen jeweils zwölf Lokalisationen verteilte sich wie folgt. Die Dilatation des Ausführungsganges (AuD) konnte bei 25,0% der Hunde in zehn Bereichen gefunden werden. 20,0% hatten in sechs Positionen Befunde. 15,0% hatten in keinem Gewebebereich eine Veränderung. 10,0% hatten Befunde in zwei oder fünf Lokalisationen. 5,0% hatten in vier, sieben, elf oder zwölf Bereichen veränderte Lidabschnitte. Eine Hyperkeratose des Ausführungsganges (AuH) konnte bei 25,0% in keinem oder in einem Bereich gefunden werden. Bei 20,0% waren drei Lokalisationen im Lid verändert. 10,0% hatten in zwei oder vier Bereichen eine Veränderung. 5,0% zeigten in sieben oder neun Positionen eine Hyperkeratose. Die Sekretretention des Ausführungsganges (AuS) kam bei 20,0% der Tiere in keinem oder in drei Bereichen vor. 10,0% hatten zwei, fünf, sieben, acht oder neun betroffene Bereiche. Bei 5,0% waren eine oder sechs Lokalisationen verändert. Eine Entzündung des Ausführungsganges (AzE) kam bei 100,0% der Tiere in keinem Bereich vor.

Tabelle 31: Absolute und Prozentangaben über die Verteilung der histologischen Befunde an den Ausführungsgängen der Meibom Drüse von 20 augengesunden Hunden

betr Gb		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ges
AuD	Tz	3	-	2	-	1	2	4	1	-	-	5	1	1	20
	%	15,0	-	10,0	-	5,0	10,0	20,0	5,0	-	-	25,0	5,0	5,0	100,0
AuH	Tz	5	5	2	4	2	-	-	1	-	1	-	-	-	20
	%	25,0	25,0	10,0	20,0	10,0	-	-	5,0	-	5,0	-	-	-	100,0
AuS	Tz	4	1	2	4	-	2	1	2	2	2	-	-	-	20
	%	20,0	5,0	10,0	20,0	-	10,0	5,0	10,0	10,0	10,0	-	-	-	100,0
AuE	Tz	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
	%	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0

Abk.: Betr Gb = Anzahl betroffener Gewebereiche, 0 = keine betroffenen Gewebereiche, Ges = gesamt, Tz = Tieranzahl, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, AuE = Ausführungsgang Entzündung

5.2.5.3 Die Konjunktiva

Die Konjunktiva konnte bei 30 der 56 Tiere in allen acht Gewebereichen beurteilt werden. Die Häufigkeit der Befunde in diesen acht Lokalisationen verteilte sich folgendermaßen. Bei 46,7% der Tiere waren keine Gewebereiche verändert. 23,4% zeigten eine Entzündung der Konjunktiva (KoE) in einer Lidlokalisation. 10,0% hatten Befunde in drei Lokalisationen. 6,7% hatten in acht Positionen Veränderungen. Bei 3,3% waren zwei, vier, fünf oder sechs Bereiche betroffen

Tabelle 32: Absolute und Prozentangaben über die Verteilung der histologischen Befunde an der Konjunktiva von 30 augengesunden Hunden

betr Gb		0	1	2	3	4	5	6	7	8	Ges
KoE	Tz	14	7	1	3	1	1	1	-	2	30
	%	46,7	23,4	3,3	10,0	3,3	3,3	3,3	-	6,7	100,0

Abk.: Betr Gb = Anzahl betroffener Gewebereiche, 0 = keine betroffenen Gewebereiche, Ges = gesamt, Tz = Tieranzahl, KoE = Konjunktiva Entzündung

5.2.5.4 Weitere Befunde

Die weiteren Veränderungen konnten bei 56 Tieren in allen zwölf Gewebereichen beurteilt werden. Die Häufigkeiten der Befunde in diesen zwölf Lokalisationen verteilten sich dabei folgendermaßen. Die Blepharitis / Lidrandentzündung (Ble) kam bei 58,9% der 56 Hunde in keinem Bereich des Lides vor. Bei 14,3% der Hunde war eine Position auffällig. 7,1% hatten an zwei Lokalisationen Entzündungen. 5,3% zeigten drei oder fünf betroffene Abschnitte. Bei 1,8% waren vier, sechs, sieben, elf oder zwölf Abschnitte betroffen. Die Follikulitis (Fol) kam bei 89,3% der Tiere in keiner Lokalisation vor. 10,7% hatten einen betroffenen Gewebeabschnitt. Die Perifollikulitis (Pfol) kam bei 30,4% der Tiere in keinem Lidabschnitt vor. 26,8% der Hunde hatten eine veränderte Lokalisation. Bei 12,5% waren zwei Bereiche betroffen. Bei 10,7% der Hunde waren drei Positionen im Lid verändert. 5,3% zeigten Veränderungen an sechs oder acht Lokalisationen. 3,6% der Tiere hatten vier oder fünf betroffene Stellen. 1,8% hatten sieben entzündete Gewebeabschnitte. Bei 91,1% der 56 Hunde waren in keinem Gewebeabschnitt Neoplasien (Neo) vorhanden. Bei 8,9% konnten neoplastische Veränderungen in einer Lokalisation gefunden werden. Demodex Milben (Dem) kamen bei 96,4% der 56 Hunde in keinem Lidabschnitt vor. Bei 1,8% konnten Milben in einem oder in fünf Bereichen gefunden werden.

Tabelle 33: Absolute und Prozentangaben über die Verteilung ausgewählter histologischer Befunde in den Lidern von 56 augengesunden Hunden

betr Gb		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ges
Ble	Tz	33	8	4	3	1	3	1	1	-	-	-	1	1	56
	%	58,9	14,3	7,1	5,3	1,8	5,3	1,8	1,8	-	-	-	1,8	1,8	100
Fol	Tz	50	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56
	%	89,3	10,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
Pfol	Tz	17	15	7	6	2	2	3	1	3	-	-	-	-	56
	%	30,4	26,8	12,5	10,7	3,6	3,6	5,3	1,8	5,3	-	-	-	-	100
Neo	Tz	51	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56
	%	91,1	8,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
Dem	Tz	54	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	56
	%	96,4	1,8	-	-	-	1,8	-	-	-	-	-	-	-	100

Abk.: Betr Gb = Anzahl betroffener Gewebereiche, 0 = keine betroffenen Gewebereiche, Ges = gesamt, Tz = Tieranzahl, Ble = Blepharitis, Fol = Follikulitis, Pfol = Perifollikulitis, Neo = Neoplasien, Dem = Demodex Milben

5.2.6 Histopathologische Diagnosen und weitere Befunde bei den 56 untersuchten Tieren

Aufgrund der zuvor im Material und Methoden Teil beschriebenen Vorgehensweise (siehe Material und Methoden 4.4.5) ergeben sich für das Einzeltier durch Zusammenfassung der Einzelbefunde in den Gewebebereichen verschiedene histopathologische Diagnosen (siehe Tabelle 42), welche im Folgenden zusammenhängend mit weiteren Befunden auf Tierebene betrachtet werden.

Tabelle 34: Übersicht zum Vorkommen von Veränderungen im Lidgewebe und weiteren Befunden bei den 56 untersuchten Tieren

	Lidveränderungen (n=56)		Keine Lidveränderungen (n=56)	
	Tz	%	Tz	%
Systemische Krankheit	13	23,2	8	14,3
Akute Todesursache oder Euthanasie	15	26,8	6	10,7
Tumoröse Erkrankungen	10	17,9	4	7,1

Abk.: Tz = Tieranzahl

Bei 13 Tieren (Nr. 5, 7, 9, 12, 14, 15, 19, 25, 27, 33, 39, 44, 55) konnten unterschiedliche entzündliche Veränderungen an den Strukturen im Lidgewebe diagnostiziert werden. Diese Tiere zeigten zusätzlich verschiedene chronische systemische und / oder virale Erkrankungen. Bei drei der 13 Tiere (7, 9, 15) wurde eine Parvovirose diagnostiziert, davon bei einem Tier als fraglich. Detaillierter betrachtet zeigten diese drei Tiere unterschiedliche Entzündungen in jeweils vier, sechs und sieben Gewebebereichen des Lides, bei Hund 7 war das gesamte rechte untere Augenlid von einer geringgradigen, subakuten, multifokalen, eitrigen Meibomitis betroffen. Bei den Entzündungen handelte es sich um minimale, gering- bis mittelgradige subakute, chronisch aktive und chronische, fokale und multifokal verteilte Meibomitiden, Blepharitiden, Follikulitiden und Perifollikulitiden vom eitrigem und eosinophilen Typ.

Bei zwei der 13 Hunde (19, 25) konnten Anzeichen für eine Leptospirose gefunden werden. Bei diesen Tieren konnten in jeweils drei Gewebebereichen unterschiedliche Entzündungen

diagnostiziert werden. Diese zeigten sich von einem minimalen bis geringen Grad, waren subakut, chronisch aktiv bis chronisch, traten fokal und multifokal auf und waren vom eitrigen, eosinophilen und granulomatösen Typ. Sie konnten an den Meibom Drüsen, an der Konjunktiva sowie an und um die einzelnen Haarfollikel gefunden werden.

Desweiteren fanden sich Tiere mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (27, 33, 44, 55) wie Myokarditis und Lungenfibrose (27), Kardiomyopathie (33) und Endokardiose (44, 55). Die Tiere 33 und 55 zeigten in ein bis zwei Gewebereichen entzündliche Veränderungen an den Meibom Drüsen vom geringgradigen, chronisch aktiven und chronischen, fokal und multifokal verteilten, eitrigen und eosinophilen Typ. Hund 44 hatte Veränderungen in zehn Abschnitten, dabei waren das rechte Unterlid und beide Oberlider vollständig betroffen. Bei Hund 27 waren 12 Gewebereiche, also beide Lider von beiden Augen, vollständig betroffen. Bei diesen beiden Tieren waren gering-, mittel- bis hochgradige, chronisch aktive und chronische, fokal, multifokal und diffus verteilte, eitrig und granulomatöse Entzündungen der Meibom Drüsen, eine geringgradige, chronische, multifokale, eosinophile Blepharitis und minimale bis geringgradige, chronisch aktive und chronische, eitrig und eosinophile Perifollikulitiden multifokal vorhanden. Bei Tier 44 konnte zusätzlich ein Adenom der Drüsenzellen der Meibom Drüsen im mittigen Bereich des rechten Unterlides gefunden werden. In diesem Bereich befand sich auch eine hochgradige, chronische, diffuse, granulomatöse Meibomitis.

Als weitere systemische Befunde bei Tieren mit verändertem Lidgewebe kamen die Tonsillitis, die Lymphadenitis, die Myositis und die Pannikulitis (5), die Polyarthrit (14), die Nocardiose und Streptotrichose (39) und Urämie (12) vor. Bei den Hunden 12 und 39 waren in einem und in fünf Lidbereichen minimale bis geringgradige, akute, chronisch aktive und chronische, fokal und multifokale, eitrig und eosinophile Meibomitiden, Blepharitiden und Perifollikulitiden zu finden. Bei den Tieren 5 und 14 fanden sich Befunde in jeweils neun und elf Abschnitten des Lides, dabei waren bei beiden Tieren das rechte Unterlid und beide gesamten Lider am linken Auge vollständig betroffen. Die Entzündungen waren minimal, gering- bis mittelgradig, chronisch aktiv und chronisch, multifokal und diffus verteilt von eitrigem, eosinophilem, mastzellulärem, granulomatösem und pyogranulomatösem Typ und an den Meibom Drüsen, im Lidgewebe und um die Haarfollikel vorhanden.

10 Tiere (Nr. 29, 31, 36, 40, 42, 47, 50, 52, 54, 56) wiesen entzündliche Veränderungen im Lidgewebe auf. Bei ihnen wurden zusätzlich unterschiedliche Neoplasien oder tumoröse Erkrankungen im oder am Körper gefunden. Zu diesen Befunden zählten die maligne

Histiozytose (29), ein Oligodendrogliom (31), ein malignes Ameloblastom (40), ein Meningiom und ein Adenom der Nebenniere (42), ein sublumbales Adenom (50), Mammatumore und Leiomyome (54), Sertolizelltumore (56), ein Bronchialadenokarzinom (52) sowie nicht weiter differenzierte Tumore in der Beckenhöhle (47) und im Gehirn (36). Bei diesen Tieren konnten unterschiedliche Entzündungen in einer verschiedenen Anzahl an Gewebereichen gefunden werden. Die Tiere 29, 31, 42, 47 hatten in ein bis zwei Abschnitten minimale und geringgradig, akute und chronische, multifokale, eitrig, eosinophile, granulomatöse Entzündungen an den Azini und am Ausführungsgang der Meibom Drüsen sowie an und um die Haarfollikel. Bei den Tieren 36, 52, 54, 56 waren vier bis sechs Abschnitte des Lides betroffen, dabei war pro Tier jeweils einmal ein gesamtes Lid verändert. Insgesamt betrachtet fanden sich minimale, gering- bis mittelgradige, akute, subakute, chronisch aktive und chronische, fokal und multifokal verteilte Entzündungen an den Meibom Drüsen, im Lidgewebe und am Lidrand, an den Schweißdrüsen sowie an und um die Haarfollikel. Dabei variierte der Typ von eitrig, eosinophil, granulomatös bis nekrotisch. Bei Tier 40 waren 10 Gewebereiche verändert, davon waren die beiden Oberlider vollständig betroffen. Bei den Befunden handelte es sich um minimale, gering- bis mittelgradige, akute bis subakute, multifokale, eitrig, nekrotische und ulzerative Meibomitiden, Konjunktivitiden und Blepharitiden. Außerdem war ein Adenom der Drüsenzellen der Meibom Drüsen im temporalen Abschnitt des linken Unterlides vorhanden, in diesem Abschnitt konnten keine Entzündungen diagnostiziert werden. Tier 50 hatte ein dermales Melanozytom am mittigen Bereich des rechten Oberlides, ebenfalls ohne weitere Befunde in diesem Gewebeabschnitt.

Bei 15 Tieren konnten entzündliche Veränderungen im Lidgewebe gefunden werden. Diese wurden euthanasiert oder verstarben in Verbindung mit einer akuten Ursache wie Herz-Kreislaufversagen (1, 2, 16, 41, 45, 46, 49), Schock (21, 30, 32), Cumarinintoxikation (28), Invagination des Colons (6), Bandscheibenvorfall (37), Ruptur eines Leberlappens (26) und Ruptur der Harnblase (51). Bei diesen Tieren konnten die Veränderungen in einer unterschiedlichen Anzahl betroffener Gewebereiche gefunden werden.

Von den Hunden mit einem Herz-Kreislaufversagen zeigten sich bei den Tieren 1 und 2 Befunde in einem, bei Tier 45 in zwei und bei Tier 16 in drei Lidabschnitten. Dabei handelte es sich um minimale bis geringgradige, chronisch aktive und chronische, fokal und multifokal verteilte, eitrig sowie eosinophile Entzündungen an der Meibom Drüsen und um die Haarfollikel. Tier 41 hatte in insgesamt sechs Lidabschnitten eine minimale bis geringgradige, akute und chronische, fokal und multifokal verteilte, eitrig und granulomatöse Meibomitis,

wobei das rechte Oberlid vollständig betroffen war. Die Hunde 46 und 49 hatten insgesamt je elf betroffene Lidabschnitte mit jeweils drei vollständig betroffenen Lidern. Es konnten gering-, mittel- bis hochgradige akute, chronisch aktive und chronische, multifokal und diffus verteilte Veränderungen vom eitrigen und eosinophilen Typ an den Meibom Drüsen, der Konjunktiva, im Lidgewebe und um die Haarfollikel gefunden werden. Tier 49 zeigte zusätzlich eine minimale, akute, multifokale, eitrige Follikulitis sowie eine minimale bis geringgradige, chronische, multifokale, granulomatöse und pyogranulomatöse Entzündung der Schweißdrüsen. Außerdem konnte ein dermales Melanozytom im mittigen Bereich des rechten Unterlides gefunden werden ohne weitere Veränderungen in diesem Bereich.

Bei den Hunden, die an einem Schock verstorben waren, konnten in jeweils fünf, sieben und neun Gewebereichen Veränderungen gefunden werden. Bei Tier 32 war das untere linke Lid vollständig und bei Tier 21 waren am rechten Auge beide Lider vollständig betroffen. Bei den Veränderungen handelte es sich um minimale, gering- bis mittelgradige, chronisch aktiv und chronische, multifokale, eitrige, eosinophile, granulomatöse und pyogranulomatöse Entzündungen an den Meibom Drüsen, an den Schweißdrüsen und um die Haarfollikel. Bei Tier 21 konnten im mittigen linken Unterlid in einem Bereich Demodex Milben gefunden werden. In dem gleichen Lidbereich war eine mittelgradige, chronische, multifokale, eosinophile Entzündung der Meibom Drüsen vorhanden. Tier 30 hatte außerdem ein Adenom der Drüsenzellen der Meibom Drüse im mittigen Bereich des linken Oberlides, in diesem Bereich konnte eine geringgradige, chronisch aktive, multifokale, eitrige Entzündung der Meibom Drüsen befundet werden.

Die Tiere 6, 26, 28, 37, 51 hatten Veränderungen in einem, drei, fünf und sieben Lidbereichen. Bei Tier 51 war das linke Oberlid vollständig betroffen. Die Befunde waren minimal, gering- bis mittelgradig, akut, chronisch aktiv und chronisch, fokal und multifokal vorhanden und von eitrigem, eosinophilem, granulomatösem und nekrotischem Typ an den Meibom Drüsen, im Lidgewebe und um die Haarfollikel vorhanden. Bei Tier 51 konnten zusätzlich Demodex Milben in fünf Lidbereichen gefunden werden. In den mit Milben betroffenen Bereichen waren auch geringgradige, chronisch aktive und chronische, multifokale, eitrige und granulomatöse Meibomitiden sowie eine mittelgradige, chronische, multifokale, eosinophile Perifollikulitis vorhanden.

Bei acht Tieren konnten keine besonderen Befunde am Auge bzw. im Lidgewebe gefunden werden. Bei diesen waren unterschiedliche systemische und / oder virale Erkrankungen vorhanden. Diese zeigten sich in Form von einer Septikämie (3), Omentitis und Hämor-

rhagien der Schleimhaut (4), Parvovirose (8), Vit. D3 Intoxikation und fraglicher Staupinfektion (11), Leukoenzephalomyelitis (17), Rhinitis und Bronchopneumonie (20), Peritonitis (23) und Kardiomyopathie (34).

Vier Hunde hatten ebenfalls keine besonderen Befunde am Lidgewebe aber verschiedene Neoplasien (18, 43, 48, 53).

Sechs Tiere (Nr. 10, 13, 22, 24, 35, 38) wiesen keine besonderen Befunde am Auge auf und verstarben vermutlich in Verbindung mit einer akuten Todesursache oder wurden euthanasiert.

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass von den 56 untersuchten Hunden 13 Tiere mit einer systemischen Erkrankung auch entzündliche Veränderungen im Lidgewebe aufwiesen. Dabei handelte es sich größtenteils um chronisch aktive und chronische Entzündungsprozesse. Demgegenüber standen acht Tiere mit systemischen Erkrankungen und keinen weiteren Veränderungen im Lidgewebe. Bei 15 Tieren, die an einer akuten Todesursache verstorben waren, konnten entzündliche Veränderungen gefunden werden. Diese waren ebenfalls vermehrt chronisch aktiv und chronisch. Ihnen standen sechs Tiere gegenüber, die ebenfalls akut verstorben waren und keine Veränderungen im Lidgewebe zeigten. Unter den Tieren mit neoplastischen Befunden waren zehn, die Veränderungen im Lidgewebe hatten gegenüber vier Tieren ohne besondere Auffälligkeiten im Lidgewebe. Bei diesen Hunden traten die Entzündungen relativ gleichmäßig verteilt akut, subakut, chronisch aktiv und chronisch auf.

Bei einem Großteil der Hunde (67,9%) waren Veränderungen im Lidgewebe vorhanden. Diese zeigten sich in Form von verschiedenen Entzündungsreaktionen wie Meibomitiden, Blepharitiden, Follikulitiden, Perifollikulitiden oder Konjunktivitiden. Ebenso konnte ein Befall mit Demodex Milben und nicht entzündliche Veränderungen wie Neoplasien gefunden werden.

Abschließend wurde für die 56 Hunde eine Grenze von wenigstens vier bis maximal sechs veränderten Lidbereichen pro Auge festgelegt. Nach dieser Grenzwertfestlegung blieben 15 Tiere übrig und wurden näher betrachtet (Tabelle 43). Von diesen 15 Tieren litten sieben unter einer chronischen Erkrankung, sechs verstarben an akuten Krankheiten oder wurden euthanasiert und zwei Tieren hatten tumoröse Erkrankungen.

Tabelle 35: Übersicht zum Vorkommen von Veränderungen im Lidgewebe und weiteren Befunden bei den Tieren nach Festlegung einer Grenze von wenigstens vier bis maximal sechs veränderten Bereichen pro Auge

	Lidveränderungen an beiden Augen (n=15)		Lidveränderungen am rechten Auge (n=15)		Lidveränderungen am linken Auge (n=15)	
	Tz	%	Tz	%	Tz	%
Systemische Krankheit	3	20,0	3	20,0	1	6,7
Akute Todesursache oder Euthanasie	2	13,3	2	13,3	2	13,3
Tumoröse Erkrankungen	1	6,7	1	6,7	0	0,0

Abk.: Tz = Tieranzahl

Bei sechs der 15 Hunde (14, 27, 40, 44, 46, 49) konnten Veränderungen in den Ober- und Unterlidern an beiden Augen gefunden werden. Von diesen sechs Tieren hatten drei (40, 46, 49) gering- bis hochgradige, akute, multifokale, eitrig- und ulzerative Veränderungen an der Konjunktiva. Zusätzlich kamen gering- bis hochgradige, akute, subakute, chronisch aktive und chronische, multifokale teils diffuse, eitrig- eosinophile, granulomatöse, pyogranulomatöse und nekrotische Entzündungen an den Meibom Drüsen, im Lidgewebe, an und um die Haarfollikel sowie an den Schweißdrüsen vor. Dagegen zeigten die drei anderen Tiere (14, 27, 44) auch entzündliche Veränderungen an beiden Augen in Form von gering- bis hochgradigen, chronisch aktiv und chronischen, multifokalen bis diffus, eitrig- eosinophilen, granulomatösen und pyogranulomatösen Meibomitiden, Blepharitiden und Perifollikulitiden. Diese Entzündungen waren allerdings insgesamt betrachtet im Vergleich zu

den Entzündungen der drei erstgenannten Tieren geringer ausgeprägt und waren nicht von einer Konjunktivitis begleitet.

Bei insgesamt neun der 15 Hunde fanden sich Befunde unilateral am rechten oder linken Auge. Von diesen neun Hunden hatten sechs Tiere (7, 12, 15, 21, 51, 52) die Veränderungen am rechten und drei Hunde (5, 30, 32) am linken Auge. Insgesamt konnten bei diesen Tieren Veränderungen in bis zu sechs Gewebebereichen pro Augenlid gefunden werden. Bei keinem dieser Tiere trat eine Konjunktivitis auf. Zwei Hunde (5, 21) hatten jeweils sechs veränderte Lidbereiche, also jeweils ein vollständig betroffenes Auge. In dem Lidgewebe konnten gering- bis mittelgradige, chronisch aktive und chronische, multifokal verteilte, eitrige, eosinophile und mastzelluläre Meibomitiden, Blepharitiden und Perifollikulitiden am jeweils rechten oder linken Auge gefunden werden. Bei den Tieren 7, 12, 15, 30, 32, 51, 52 waren Veränderungen in vier und fünf Lidbereichen vorhanden. Diese verteilten sich auf fünf rechte und zwei linke Augen. Bei jedem dieser Tiere konnte eine gering- bis mittelgradige, akute, subakute, chronisch aktive und chronische, multifokale, eitrige, eosinophile und granulomatöse Entzündung an den Meibom Drüsen und um die Haarfollikel gefunden werden. Bei zwei Hunden war jeweils zusätzlich eine geringgradige, akute und chronische, multifokale, eitrige und eosinophile Blepharitis vorhanden. Bei einem Tier konnte eine minimale, chronische, fokale, eosinophile Follikulitis und bei einem weiteren Tier eine minimal bis geringgradige, chronisch aktive und chronische, eitrige und pyogranulomatöse Entzündung der Schweißdrüsen gefunden werden.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zeigt, dass kein Zusammenhang zwischen einer Allgemeinerkrankung der Tiere und den Veränderungen im Lidgewebe hergestellt werden kann.

5.2.7 Erhebung von Befundkombinationen in Bezug auf eine mögliche MGD Erkrankung beim Hund

5.2.7.1 Anzeichen, die für eine MGD Erkrankung sprechen

Das kombinierte Vorkommen einer Atrophie des Azinus (AzA) sowie einer Dilatation (AuD), einer Hyperkeratose (AuH) und einer Sekretretention (AuS) des Ausführungsganges sind Anzeichen, die laut humanophthalmologischer Studien für eine MGD beim Menschen sprechen (Gutgesell et al. 1982). Die Kombination aller vier Kriterien in jeweils wenigstens einer der zwölf Lokalisationen im Lidgewebe konnte bei 32 (57,1%) der 56 Hunde gefunden werden. Bei 24 (42,9%) der 56 Hunde konnte kein kombiniertes Vorkommen der vier genannten Kriterien in wenigstens einer Lokalisation gefunden werden. Diese Tiere zeigten nicht die Anzeichen, die für eine mögliche MGD sprechen könnten (siehe Tabellen 42 und 43).

5.2.7.2 Verteilung der Anzeichen für einen Funktionsverlust der Meibom Drüsen

Auf Ebene der Augenlider konnten der Drüsenazinus (Az) und der Drüsenausführungsgang (Au) an $n_L = 221$ Lidern (110 Oberlider, 111 Unterlider) sicher beurteilt werden.

Im oberen Augenlid konnte an insgesamt 140 Lokalisationen eine Atrophie des Azinus (AzA) festgestellt werden. Betrachtet man das relative Vorkommen der Veränderung im Lid so waren nasal 40 (28,6%), mittig 63 (45,0%) und temporal 37 (26,4%) Lokalisationen betroffen. Im Unterlid kam die Atrophie des Azinus (AzA) in 131 Bereichen vor. Davon waren nasal 35 (26,7%), mittig 60 (45,8%) und temporal 36 (27,5%) Abschnitte betroffen. Die Dilatation des Azinus (AzD) kam im Oberlid in insgesamt 19 Bereichen vor. Ein Bereich (5,3%) war nasal, mittig waren 13 (68,4%) und temporal waren fünf (26,3%) Positionen verändert. Im Unterlid waren 14 Bereiche betroffen, davon nasal drei (21,4%), mittig neun (64,3%) und temporal zwei (14,3%). Eine Retention von Lipiden im Azinus (AzL) betraf im Oberlid 88 Positionen, davon nasal 20 (22,7%), mittig 40 (45,5%) und temporal 28 (31,8%) Gewebeabschnitte. Im Unterlid waren 86 Bereiche betroffen, nasal 23 (26,8%), mittig 34 (39,5%) und temporal 29 (33,7%). Die Azinus Entzündung (AzE) kam im Oberlid insgesamt 89mal vor, nasal waren 22 (24,7%), mittig 44 (49,4%) und temporal 23 (25,9%) Lokalisationen auffällig. Im Unterlid waren 78 Abschnitte betroffen, davon nasal 20 (25,6%), mittig 38 (48,7%) und temporal 20 (25,7%) Gewebeabschnitte.

Im Oberlid kam an insgesamt 143 Bereichen eine Dilatation des Ausführungsganges (AuD) vor. Davon nasal an 38 (26,5%), mittig an 68 (47,6%) und temporal an 37 (25,9%) Bereichen. Im Unterlid trat sie insgesamt 135mal auf, davon nasal in 31 (23,0%), mittig in 68 (50,4%) und temporal in 36 (26,6%) Positionen. Eine Hyperkeratose des Ausführungsganges (AuH) kam im Oberlid in 63 Bereichen vor, nasal in 14 (22,2%), mittig in 35 (55,6%) und temporal in 14 (22,2%). Im Unterlid konnte sie 79mal festgestellt werden, nasal an 14 (17,8%), mittig an 43 (54,4%) und temporal in 22 (27,8%) Bereichen. Die Sekretretention des Ausführungsganges (AuS) betraf im oberen Augenlid 86 Bereiche, davon nasal 18 (20,9%), mittig 53 (61,6%) und temporal 15 (17,5%). Im unteren Lid waren insgesamt 108 Lokalisationen verändert, nasal 25 (23,1%), mittig 58 (53,8%) und temporal 25 (23,1%). Entzündete Bereiche des Ausführungsganges (AuE) fanden sich im Oberlid an drei Lokalisationen, davon waren nasal eine (33,3%), mittig zwei (66,7%) und temporal keine (0,0%) Stelle verändert. Im Unterlid traten sie insgesamt fünfmal auf, davon nasal an einer (20,0%), mittig an drei (60,0%) und temporal an einer (20,0%) Lokalisation. Im mittleren Abschnitt des Augenlides waren prozentual die häufigsten Veränderungen an den Meibom Drüsen zu finden.

Tabelle 36: Relative Häufigkeit des Auftretens von histologischen Befunden an den Meibom Drüsen in den verschiedenen Gewebebereichen eines Lides

			Betroffene Gewebebereiche			Ges betroffene Gewebebereiche
			Nasal	Mittig	Temporal	
AzA	Oberlid	Anzahl	40	63	37	140
		% in Lid	28,6	45,0	26,4	100,0
	Unterlid	Anzahl	35	60	36	131
		% in Lid	26,7	45,8	27,5	100,0
AzD	Oberlid	Anzahl	1	13	5	19
		% in Lid	5,3	68,4	26,3	100,0
	Unterlid	Anzahl	3	9	2	14
		% in Lid	21,4	64,3	14,3	100,0
AzL	Oberlid	Anzahl	20	40	28	88
		% in Lid	22,7	45,5	31,8	100,0
	Unterlid	Anzahl	23	34	29	86
		% in Lid	26,8	39,5	33,7	100,0

Fortsetzung Tabelle 36

AzE	Oberlid	Anzahl	22	44	23	89
		% in Lid	24,7	49,4	25,9	100,0
	Unterland	Anzahl	20	38	20	78
		% in Lid	25,6	48,7	25,7	100,0
AuD	Oberlid	Anzahl	38	68	37	143
		% in Lid	26,5	47,6	25,9	100,0
	Unterland	Anzahl	31	68	36	135
		% in Lid	23,0	50,4	26,6	100,0
AuH	Oberlid	Anzahl	14	35	14	63
		% in Lid	22,2	55,6	22,2	100,0
	Unterland	Anzahl	14	43	22	79
		% in Lid	17,8	54,4	27,8	100,0
AuS	Oberlid	Anzahl	18	53	15	86
		% in Lid	20,9	61,6	17,5	100,0
	Unterland	Anzahl	25	58	25	108
		% in Lid	23,1	53,8	23,1	100,0
AuE	Oberlid	Anzahl	1	2	0	3
		% in Lid	33,3	66,7	0,0	100,0
	Unterland	Anzahl	1	3	1	5
		% in Lid	20,0	60,0	20,0	100,0

Abk.: Ges = Gesamt, AzA = Azinus Atrophie, AzD = Azinus Dilatation, AzL = Azinus Lipidretention, AzE = Azinus Entzündung, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, AuE = Ausführungsgang Entzündung

Abbildung 14: Histopathologische Veränderungen an den Meibom Drüsen, vereinbar mit den klinischen Kriterien einer Meibomian Gland Dysfunction (MGD) (HE-Färbung).

A: Dilatation des Ausführungsganges resultierend in einer Azinusatrophie (Balken = 100 μm).

B: Vergrößerung aus Abbildung A (Balken = 50 μm).

C: Hyperkeratose und Dilatation der Drüsengänge (Balken = 500 μm).

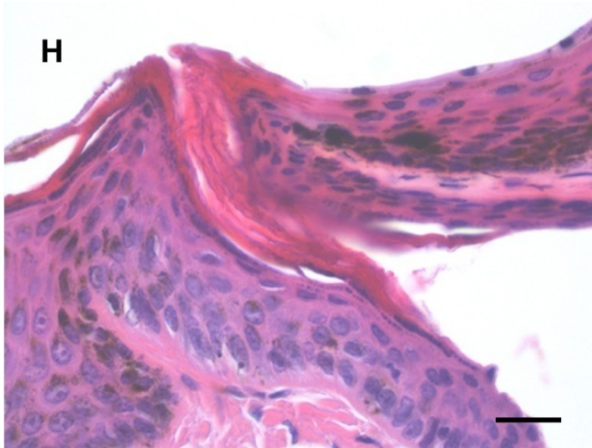
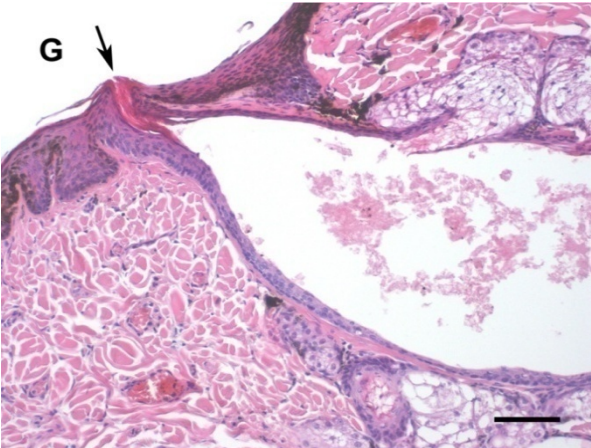
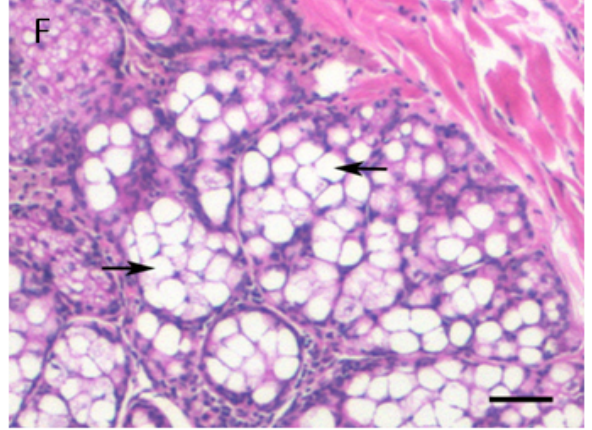
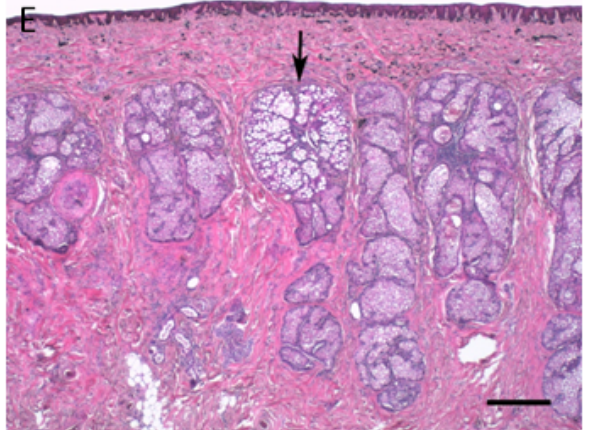
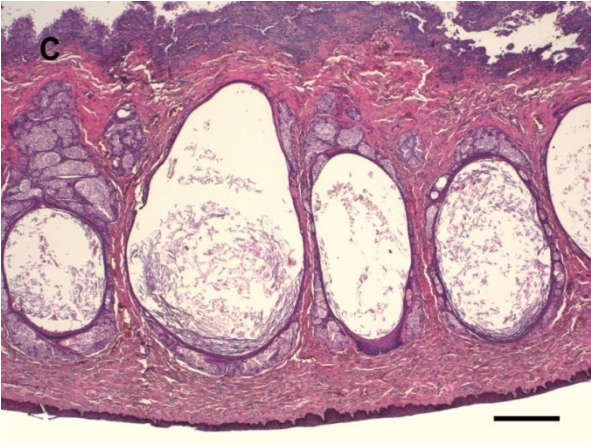
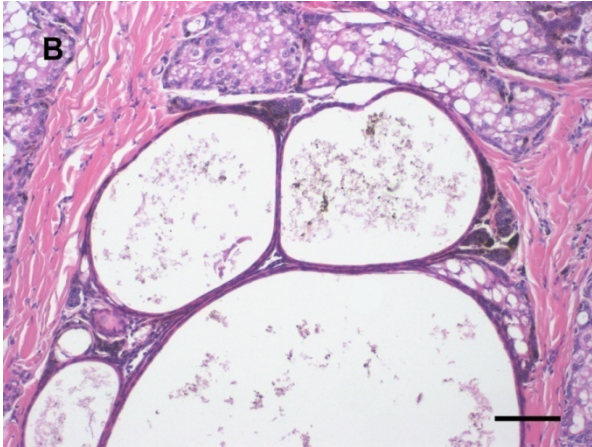
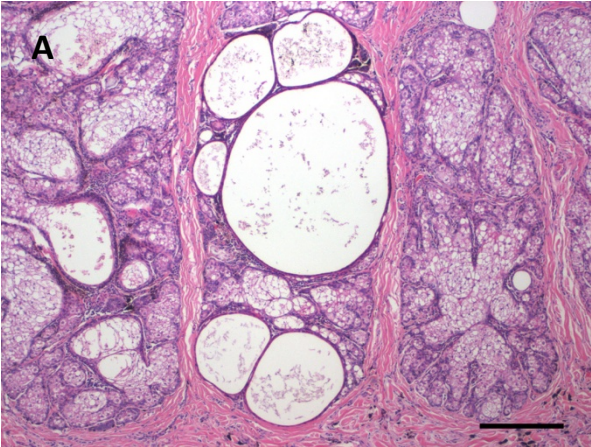
D: Die Pfeile zeigen auf die Ansammlung von Keratin im Drüsenausführungsgang (Balken = 500 μm).

E: Lipidretention in den Drüsenzellen des Azinus (Balken = 500 μm).

F: Vergrößerung aus Abbildung E (Balken = 80 μm).

G: Durch die Hyperkeratose verschlossener Ausführungsgang (Balken = 250 μm).

H: Vergrößerung aus Abbildung G (Balken = 50 μm).



5.2.7.3 Das Vorkommen einer MGD beim Hund

Aufgrund des Ergebnisses von 5.2.5.2 zeigte sich, dass im mittleren Abschnitt des Augenlides am häufigsten Befunde zu finden waren, die für eine mögliche MGD Erkrankung sprachen. Dies erklärt sich durch die gewählte Einbettung und Schnittebene. Im mittleren Abschnitt des Lidgewebes waren immer wenigstens fünf Drüsen getroffen und histologisch beurteilbar.

Es wurden die Hunde näher betrachtet, bei denen im mittlerem Lidgewebe (A2, B2, C2, D2) ein Drüsenazinus und ein Drüsenausführungsgang vorhanden waren ($Az = 1$ und $Au = 1$). Auf Ebene der Tiere waren dies $n_T = 48$ von 56 Tieren.

Die Kombination aus einer Atrophie des Azinus (AzA) sowie einer Dilatation (AuD), einer Hyperkeratose (AuH) und einer Sekretretention (AuS) des Ausführungsganges kam bei insgesamt 18 der 48 Tiere (37,5%) vor. Bei 22,9% der Tiere war ein Augenlid verändert, bei 8,3% waren zwei Lider und bei 6,3% waren drei Lider betroffen. Bei keinem der Tiere waren alle vier Lider betroffen. Bei 62,5% der Tiere waren in keinem Lid Anzeichen für eine MGD vorhanden.

Aufgrund möglicher Artefakte und Verluste durch Fixierung, Präparation, Einbettung, Entparaffinierung und Färbung wurden zusätzlich die folgenden Kombinationen betrachtet.

Eine Kombination von AzA und AuD kam bei 36 der 48 Tiere (75,0%) vor. Bei 22,9% waren ein Augenlid verändert, bei 8,3% zwei Lider, bei 12,5% drei Lider und bei 31,3% vier Lider betroffen. Bei 25,0% waren in keinem Lid die genannten Veränderungen vorhanden.

Eine Kombination von AzA, AuD und AuH kam bei 24 der 48 Tiere (50,0%) vor. Bei 27,0% war ein Augenlid verändert, bei 12,5% waren zwei Lider und bei 10,5% waren drei Lider betroffen. Bei 50,0% der Tiere waren in keinem Lid alle genannten Veränderungen vorhanden.

Eine Kombination von AzA, AuD und AuS kam bei 24 der 48 Tiere (50,0%) vor. Bei 14,6% der Tiere war ein Augenlid verändert, bei 12,5% waren zwei Lider, bei 18,7% waren drei Lider und bei 4,2% waren vier Lider betroffen. Bei 50,0% waren in keinem Lid alle genannten Veränderungen vorhanden.

Eine detaillierte Tabelle (46) befindet sich im Anhang.

Tabelle 37: Unterschiedliche Kombination der vier Kriterien (AzA, AuD, AuH, AuS), welche für eine Meibomian Gland Dysfunction sprechen in den vier mittigen Lidbereichen makroskopisch lidgesunder Hunde

Kombinationen der Kriterien (n= 48Hunde)	AzA+ AuD+ AuH+ AuS	AzA + AuD	AzA+ AuD+ AuH	AzA+ AuD+ AuS
In keinem Lid	30 (62,5%)	12 (25,0%)	24 (50,0%)	24 (50,0%)
In \geq 1 Lid	18 (37,5%)	36 (75,0%)	24 (50,0%)	24 (50,0%)
In einem Lid	11 (22,9%)	11 (22,9%)	13 (27,0%)	7 (14,6%)
In zwei Lidern	4 (8,3%)	4 (8,3%)	6 (12,5%)	6 (12,5%)
In drei Lidern	3 (6,3%)	6 (12,5%)	5 (10,5%)	9 (18,7%)
In vier Lidern	-	15 (31,3%)	-	2 (4,2%)

Abk.: AzA = Azinus Atrophie, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention

5.2.7.4 Nicht MGD- und MGD-verdächtige Tiere

Aus den Ergebnissen von 5.2.5.3 zeigte sich, dass eine Kombination der vier Kriterien (AzA, AuD, AuH, AuS), welche für eine MGD Erkrankung beim Menschen spricht (Gutgesell et al. 1982), bei 18 der 48 (37,5%) Tiere gefunden werden konnten. Diese 18 Tiere wurden deshalb als MGD-verdächtige Tiere bezeichnet und mit den 30 Hunden verglichen, die nicht die kombinierten Anzeichen für eine möglicherweise bestehende MGD zeigten und somit Nicht MGD-verdächtig waren.

5.2.7.4.1 Altersverteilung der Nicht MGD- und der MGD-verdächtigen Tiere

In der Gruppe der 0 bis unter 2 Jahre alten Tiere waren 11,1% MGD-verdächtig und 30,0% Nicht MGD-verdächtig. In der Gruppe der 2 bis unter 5 Jahre alten Hunde befanden sich 22,2% mit und 20,0% ohne Anzeichen für eine mögliche MGD Erkrankung. In der dritten Gruppe mit den 5 bis unter 8 Jahre alten Tieren befanden sich 27,8% möglicherweise erkrankte und 13,3% gesunde Tiere. In der Gruppe der 8 bis unter 11 Jahre alten Tiere waren 11,1% wahrscheinlich erkrankt und 23,3% gesund. Die letzte Gruppe umfasste die über 11 Jahre alten Hunde. Hier waren 27,8% MGD-verdächtig und 13,3% Nicht MGD-verdächtig.

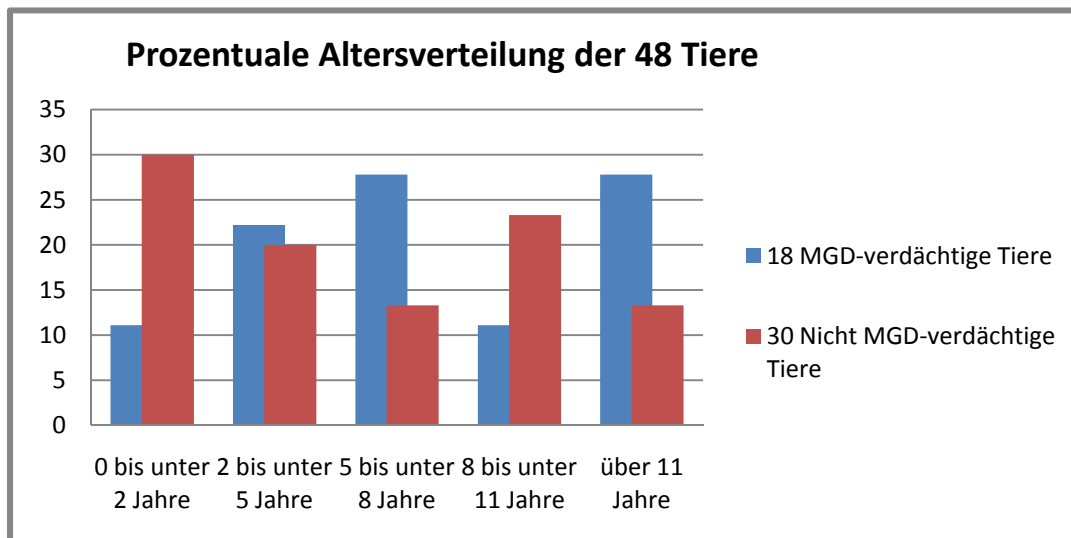


Abbildung 15: Balkendiagramm zur prozentualen Altersverteilung der Tiere mit und ohne Anzeichen für das Vorliegen einer möglichen Meibomian Gland Dysfunction (MGD) beim Hund.

Das Vorliegen einer Abhängigkeit zwischen dem Alter und dem Vorkommen der Erkrankung wurde statistisch durch die Auswertung einer Kontingenztafel mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Es ergab sich ein p-Wert von 0,27. Somit liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Erkrankung vor.

5.2.7.4.2 Geschlechterverteilung der Nicht MGD- und der MGD-verdächtigen Tiere

Bezogen auf das Geschlecht verteilten sich die 18 Tiere wie folgt. 55,6% der 18 Tiere waren männlich, davon waren 16,7% kastriert. 44,4% der 18 Tiere waren weiblichen Geschlechts, davon waren 11,1% kastriert. Von den 30 Nicht MGD-verdächtigen Tieren waren 56,7% weiblich, davon waren 10,0% kastriert, 43,3% waren männlichen Geschlechts, davon waren 6,6% kastriert.

Das Vorliegen einer Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und dem Vorkommen einer möglichen Erkrankung wurde statistisch mit dem Fischer's Exact Test überprüft. Es ergab sich ein p-Wert von 0,55. Es liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer Erkrankung vor.

5.2.7.4.3 Das Vorkommen verschiedener Befunde im Lidgewebe bei den Nicht MGD- und den MGD-verdächtigen Tieren

Bei den insgesamt 48 Hunden wurde das Vorkommen von verschiedenen Veränderungen anhand der erstellten Befunde (Tabelle 42) innerhalb der einzelnen anatomischen Strukturen im Lidgewebe näher betrachtet. Dazu wurden die Tiere vergleichend als Nicht MGD- und MGD-verdächtige Tiere einander gegenübergestellt, um das mögliche Vorkommen einer MGD Erkrankungen beim Hund abzuwägen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse.

Bei 14 (77,8%) der 18 MGD- verdächtigen Hunde, also Tiere die histologisch sowohl eine Atrophie des Drüsenazinus als auch eine Dialtation, Hyperkeratose und Sekretretention des Ausführungsganges in Kombination aufwiesen, konnten verschiedene Entzündungen im Lidgewebe gefunden werden. Bei vier (22,2%) der 18 Tiere konnten keine Anzeichen für eine Entzündung gefunden werden. Von den 30 Hunden, die Nicht MGD-verdächtig waren, also die charakteristischen histologischen Kriterien nicht aufwiesen, hatten 17 Tiere (56,7%) verschiedene entzündliche Bereiche, 13 (43,3%) zeigten keine Entzündungen im Lidgewebe.

Tabelle 38: Vorkommen ausgewählter histologischer Befunde im Vergleich zwischen den 18 Hunden, die Anzeichen für eine mögliche Meibomian Gland Dysfunction zeigten und den 30 Tieren, die diese nicht aufwiesen. Innerhalb der Verteilung bei den in der Tabelle aufgezählten Befunden waren Mehrfachnennungen der einzelnen Tiere möglich.

	MGD-verdächtige Tiere (n = 18)		Nicht MGD-verdächtige Tiere (n = 30)	
	Tieranzahl	%	Tieranzahl	%
Keine Entzündungen	4	22,2	13	43,3
Entzündungen	14	77,8	17	56,7
M	4	22,2	5	16,7
Pfol	1	5,6	2	6,7
Ble	0	0,0	1	3,3
M+Pfol	4	22,2	5	16,7
M+Pfol+Ble	2	11,1	3	10,0
K	3	16,7	1	3,3
AzL	10	55,6	16	53,4
Dermales Melanom	1	5,6	1	3,3
Adenom der Drüsenzellen	0	0,0	3	10,0
Demodex Milben	1	5,6	0	0,0

Abk.: MGD = Meibomian Gland Dysfunction, M = Meibomitis, Pfol = Perifollikulitis, K = Konjunktivitis, Ble = Blepharitis, AzL = Lipidretention in den Drüsenazini

Die unterschiedlichen Entzündungsformen verteilten sich bei den 14 der 18 MGD-verdächtigen Tiere wie folgt.

Vier Tiere (22,2%) zeigten eine Infiltration verschiedener Entzündungszellen an über einem Drittel der Azini der Meibom Drüsen im Lidgewebe. Es traten neben Lymphozyten und Plasmazellen auch neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und vereinzelt mehrkernige Riesenzellen auf. Deshalb lauteten die Diagnosen gering- bis mittelgradige, akute und chronische, multifokale, eitrig, eosinophile und granulomatöse Meibomitis. Bei einem dieser Tiere lag zusätzlich eine geringgradige, akute, multifokale, eitrig Entzündung des Ausführungsganges vor. Bei einem weiteren Tier konnte außerdem eine geringgradige,

chronisch aktive, multifokale, eitrige Entzündung an den vereinzelt im Lidgewebe vorkommenden Schweißdrüsen gefunden werden.

Bei einem Tier (5,6%) konnten um die Haarfollikel eine erhöhte Anzahl von über ca. 30 Entzündungszellen gefunden werden. Dabei waren zu einem großen Anteil eosinophile Granulozyten vorhanden. Es konnte somit eine geringgradige, chronische, multifokale, eosinophile Perifollikulitis diagnostiziert werden.

Bei vier Hunden (22,2%) waren an den Meibom Drüsen und im Bereich um die Haarfollikel Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und vereinzelt mehrkernige Riesenzellen zu finden. Es wurden geringgradige, chronisch aktive bis chronische, multifokale, eitrige, eosinophile, granulomatöse und pyogranulomatöse Meibomitiden und Perifollikulitiden befundet. Ein Tier hatte zusätzlich eine minimale, chronisch aktive, multifokale, eitrige Follikulitis und ein anderes Tier zusätzlich Demodex Milben. Im Bereich des Lides, in dem die Milben vorkamen, lag eine mittelgradige, chronische, multifokale, eosinophile Meibomitis vor, welche als entzündliche Reaktion auf die Parasiten gewertet werden kann.

Zwei Tiere (11,1%) hatten Infiltrationen mit Entzündungszellen an den Meibom Drüsen, um die Haarfollikel sowie in dem die Meibom Drüsen umgebenden Lidgewebe und am Lidrand. Neben Lymphozyten und Plasmazellen kamen neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und vereinzelt mehrkernige Riesenzellen vor. Es wurden minimal, gering- bis mittelgradige, subakute, chronisch aktive und chronische, eitrige, eosinophile und granulomatöse Meibomitiden, Perifollikulitiden und Blepharitiden diagnostiziert.

Bei drei Hunden (16,7%) konnten Entzündungszellinfiltrationen mit neutrophilen Granulozyten an über einem Drittel des konjunktivalen Gewebes gefunden werden. Für diese Tiere wurden minimale, mittel- bis hochgradige, akute, multifokale, eitrige Konjunktivitiden befundet. Daneben konnten bei diesen Tieren weitere Entzündungsformen gefunden werden. Infiltrationen an den Azini der Meibom Drüsen, in und um die Haarfollikel, im Lidgewebe und am Lidrand sowie an den Schweißdrüsen waren minimal, gering-, mittel- bis hochgradig, akut, chronisch aktiv und chronisch, fokal und multifokal, teilweise diffus vorhanden und vom eitrigem, eosinophilen, granulomatösen und pyogranulomatösen Typ. Bei einem dieser Tiere konnte außerdem ein dermales Melanozytom ohne weitere Veränderungen dieses Lidbereiches gefunden werden.

Bei den 17 der 30 Nicht MGD-verdächtigen Tieren konnten folgende Entzündungen gefunden werden.

Bei fünf Tieren (16,7%) konnte an über einem Drittel der Meibom Drüsen im Lidgewebe eine Infiltration mit Entzündungszellen gefunden werden. Dabei handelte es sich um Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophile Granulozyten, Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen. Zusätzlich war bei einem Tier die Meibom Drüse nekrotisch verändert. Für diese Tiere wurden minimale, gering-, mittel- bis hochgradige, akute, chronisch aktive und chronische, fokale, multifokale und diffuse, eitrige, granulomatöse und nekrotische Meibomitiden diagnostiziert. Bei einem Tier konnte zusätzlich ein Adenom der Drüsenzellen gefunden werden. In diesem Gewebereich lag gleichzeitig eine hochgradige, chronische, diffuse, granulomatöse Meibomitis vor.

Zwei Tiere (6,7%) zeigten um die im Lidgewebe vorkommenden Haarfollikel Infiltrationen des Gewebes mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Es wurden minimale, chronisch aktive und chronische, multifokale, eitrige und eosinophile Perifollikulitiden diagnostiziert.

Bei einem Tier (3,3%) konnten in über einem Drittel des die Meibom Drüsen umgebenden Lidgewebes sowie am Lidrand Infiltrationen mit Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten gefunden werden. Deshalb wurde eine minimale, chronische, fokale, eosinophile Blepharitis diagnostiziert.

Bei fünf Hunden (16,7%) konnten Entzündungszellinfiltrationen an den Meibom Drüsen und um die Haarfollikel gefunden werden. Es wurde eine minimale, gering- und mittelgradige, subakute, chronisch aktive und chronische, fokale und multifokale, eitrige, eosinophile, granulomatöse und pyogranulomatöse Meibomitiden und Perifollikulitiden gefunden. Ein Tier hatte zusätzlich eine minimale, chronisch aktive, multifokale, eitrige Entzündung des Ausführungsganges in Verbindung mit einer minimalen, chronisch aktiven, multifokalen, eitrigem Meibomitis. Ein weiteres Tier hatte außerdem ein Adenom der Drüsenzellen mit begleitender geringgradiger, chronisch aktiver, multifokaler, eitrigem Meibomitis. Ein drittes Tier hatte eine minimal bis geringgradige, chronisch aktiv und chronische, multifokale, eitrige und pyogranulomatöse Entzündung der Schweißdrüsen.

Drei Tiere (10,0%) zeigten Infiltrationen des Gewebes mit Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen an den Meibom Drüsen, um die Haarfollikel und im Lidgewebe sowie am Lidrand. Diese waren minimal bis geringgradig, akut, chronisch aktiv und chronisch, traten multifokal auf und waren von eitrigem, eosinophilem und granulomatösem Typ. Bei einem Tier lag außerdem eine Duplikation der Meibom Drüse und bei einem weiteren Tier eine minimale, chronische, fokale, eosinophile Follikulitis vor.

Bei einem Tier (3,3%) lag ein Epithelverlust des konjunktivale Gewebes vor. Es wurde eine geringgradige, akute, multifokale, ulzerative Konjunktivitis diagnostiziert. Außerdem waren bei diesem Tier die Meibom Drüsen nekrotisch verändert und das Lidgewebe mit Entzündungszellen infiltriert. Das Tier hatte also begleitend zur Konjunktivitis eine minimale und mittelgradige, multifokale, nekrotische und eitrig Meibomitis und Blepharitis. Zusätzlich war in einem separaten Gewebereich ein Adenom der Drüsenzellen vorhanden.

Eine Lipidretention in den Zellen der Drüsenzini kam bei 10 (55,6%) der 18 MGD-verdächtigen Tiere vor. Davon konnte bei fünf Tieren zusätzlich eine gering- bis mittelgradige, akute, chronisch aktive und chronische, multifokale bis diffuse, eitrig, eosinophile und granulomatöse Meibomitis befundet werden. Von den 30 Tieren ohne Anzeichen für eine MGD zeigten 16 (53,4%) eine Lipidretention. Von den 16 Tieren hatten sieben zusätzlich eine minimale, gering- bis mittelgradige, akute, chronisch aktive und chronische, fokale bis multifokale sogar diffuse Entzündungen an den Meibom Drüsen vom eitrigem, eosinophilen, granulomatösen, pyogranulomatösen und nekrotischem Typ. Diese Befunde kamen gleichmäßig in beiden Gruppen vor. Es konnte also nicht von einem Zusammenhang zwischen einer Retention von Lipiden und der Entwicklung einer Meibomitis und einer sich daraus entwickelnden MGD gesprochen werden

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass bei den MGD-verdächtigen Tieren im Vergleich zu den Nicht MGD-verdächtigen Tieren mehr Tiere entzündliche Veränderungen im Lidgewebe hatten. Ein Zusammenhang zum Auftreten der Entzündungen und den für eine MGD Erkrankung sprechenden histologischen Befunden bleibt zu diskutieren.

Unter den 30 Nicht MGD-verdächtigen Tieren, die nicht die Anzeichen für eine mögliche MGD Erkrankung zeigten sind 13 Tiere, die keine Entzündungen oder weitere Befunde im Lidgewebe aufwiesen. Diese Tiere könnten aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als lidgesunde Hunde eingestuft werden.

Abbildung 16: Unterschiedliche Entzündungen an den Meibom Drüsen und im Lidgewebe (HE- Färbung).

A: Lipogranulomatöse Meibomitis: mehrere Drüsenausführungsgänge sind dilatiert und die umgebenden Drüsenazini sind durch Granulome ersetzt. Die Pfeile kennzeichnen die Lipogranulome (Balken = 500 μm).

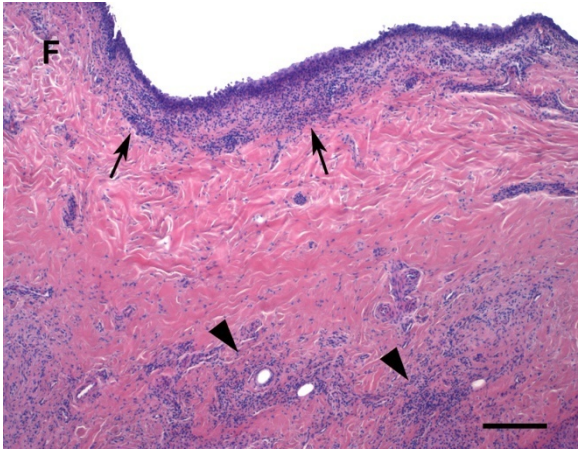
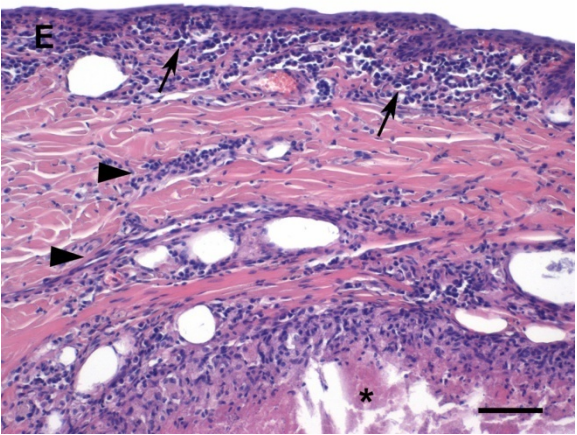
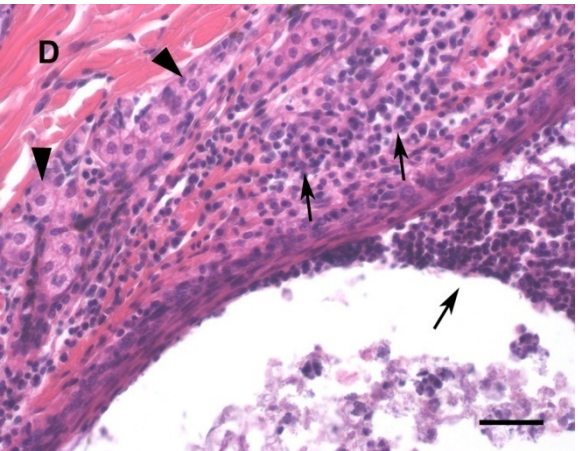
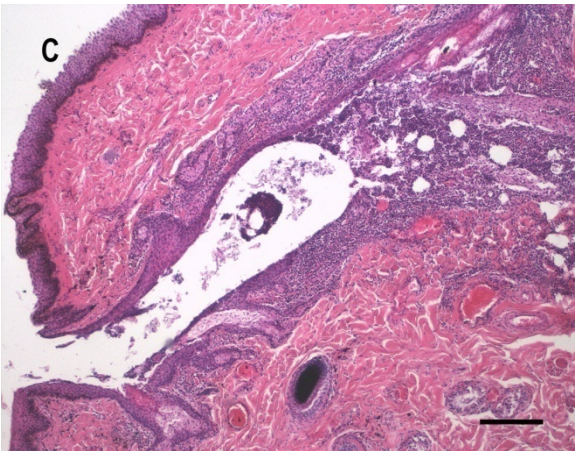
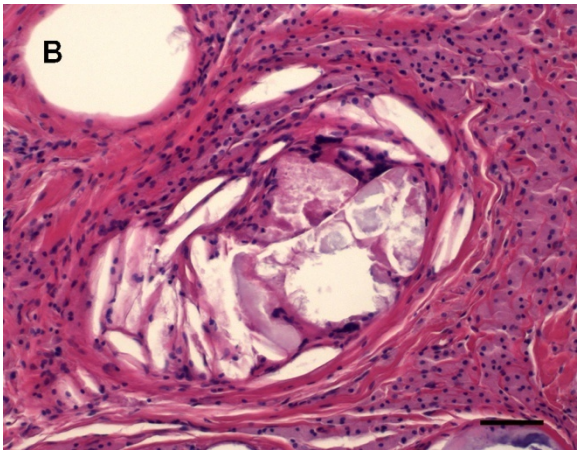
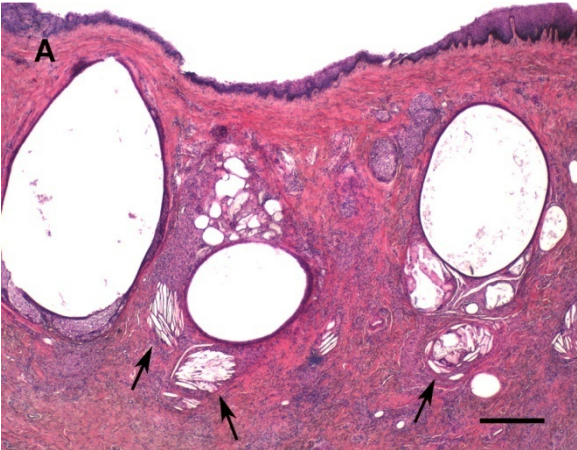
B: Vergrößerung eines Lipogranuloms aus Abbildung A (Balken = 100 μm).

C: Pyogranulomatöse Meibomitis: der Drüsenausführungsgang ist dilatiert, die umgebenden Drüsenazini sind nicht mehr zu erkennen und durch Entzündungszellinfiltrationen ersetzt (Balken = 500 μm).

D: Vergrößerung des entzündeten Bereiches aus Abbildung C. Die Pfeilspitzen zeigen auf einige restliche verbliebene Drüsenzellen des Azinus. Die Pfeile markieren die Infiltration mit Makrophagen, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen (Balken = 100 μm).

E: Pyogranulomatöse Meibomitis: die Drüse am unteren Bildrand ist nekrotisch verändert (Stern) und von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen umgeben. In der darüberliegenden Dermis (Pfeilspitzen) und an der Konjunktiva (Pfeile) befinden sich entzündlich veränderte Bereiche (Balken = 100 μm).

F: Blepharitis und Konjunktivitis: im Lidgewebe (Pfeilspitzen) und an der Konjunktiva (Pfeile) befinden sich Bereiche, die durch Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrationen auffallen (Balken = 1000 μm).



6 Diskussion

Die Meibom Drüsen produzieren den Lipidanteil des Tränenfilms und leisten somit einen wichtigen Beitrag für die Augengesundheit (Mathers 2004). Eine Fehlfunktion kann zu unterschiedlichen Erkrankungen führen, welche in der Humanmedizin in verschiedenen Arbeiten bereits beschrieben wurden (Bron et al. 1991; Jester et al. 1981). Im Bereich der Tiermedizin gewinnt die Rolle der Erkrankungen der Meibom Drüsen im Zusammenhang mit der Augengesundheit immer mehr an Bedeutung. Es existieren verschiedene Studien zu Untersuchungen an den Meibom Drüsen bei unterschiedlichen Tierarten (Bron et al. 2004; Greiner et al. 1998; Jester et al. 1981; Kozak et al. 2007; Leeson 1963; Miraglia u. Gomes 1969; Tiffany 1995). Arbeiten, die die Morphologie und die Zusammenhänge mit Erkrankungen beim Hund aufgreifen, konnten darunter auch im Verlauf der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. Ein Ziel dieser Studie war es daher erstens, einen grundsätzlichen Einblick in die Lidanatomie des Hundes, mit Schwerpunkt auf die Meibom Drüsen zu geben und zweitens, weitere Befunde sowie eventuell bestehende Erkrankungen an den Drüsen zu beschreiben. Daneben soll die Hypothese über das Vorkommen der Meibomian Gland Dysfunction (MGD), einer bedeutenden Erkrankung am Augenlid des Menschen, beim Hund überprüft werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden jeweils vier Augenlider von insgesamt 56 aus verschiedenen und teilweise unbekanntem Gründen verstorbenen und euthanasierten Hunden aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin und dem Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin, gesammelt. Ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Entnahme der Proben war das Alter der Tiere. Um Alterszusammenhänge mit der Drüsengesundheit, wie sie bereits beim Menschen (Den et al. 2006; Driver u. Lemp 1996; Hom et al. 1990; Hykin u. Bron 1992; Joffre et al. 2008; Obata 2002) und bei der Ratte (Jester et al. 1988) beschrieben worden sind, zu untersuchen, wurden die Gewebeproben gezielt nach fünf Altersgruppen gesammelt. Aus der gezielten altersabhängigen Sammlung der Gewebeproben ergab sich eine zufällige, der normalen Hundepopulation entsprechende Verteilung der Rasse und der Tieranzahl innerhalb des Geschlechtes, die sehr ungleich ausfiel.

Um eine standardisierte und möglichst einheitliche Untersuchung des Lidgewebes zu gewährleisten, wurden verschiedene Voruntersuchungen durchgeführt. Insgesamt erhielt man pro Augenlid 12 Schnitte (3 von je drei Stufen für die HE-Färbung, 3 von je drei Stufen für

die PAS-Reaktion, 6 von je drei Stufen als Reserveschnitte) zur späteren Auswertung und Beurteilung. Auf diese Weise sollte eine möglichst detaillierte Untersuchung des Lidgewebes erreicht werden.

In der Literatur wurden Unterschiede der Größe und des Volumens zwischen den einzelnen Meibom Drüsen innerhalb eines Augenlides beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten erwähnt (Greiner et al. 1998; Kozak et al. 2007; Miraglia u. Gomes 1969). Somit ergab sich die Frage, ob es einen repräsentativen Bereich am Lid gäbe, der gezielt bei der Untersuchung des Gewebes berücksichtigt werden müsste. Greiner et al. (1998) kamen aufgrund von Volumenmessungen des Meibom Drüsensekretes zu dem Ergebnis, dass sich beim Menschen Unterschiede in der Größe der Drüsen zwischen Ober- und Unterlid ergeben. Miraglia et al. (1969) haben die Drüsen beim Seidenäffchen untersucht und festgestellt, dass sich die Zellen der einzelnen Azini zum Zentrum der Drüse hin vergrößern. In den genannten Arbeiten wurde zur objektiven Bestimmung der Größe der einzelnen Drüsenläppchen zunächst eine histometrische Untersuchung durchgeführt, mit deren Hilfe eine umfangreiche Berechnung des Volumens und Rückschlüsse auf die tatsächliche Größe der multilobulierten Drüsen möglich waren. Kozak et al. (2007) führten Volumen- und Größenberechnungen durch und konnten keine Größenunterschiede zwischen den einzelnen Drüsen am Unterlid feststellen. In der vorliegenden Arbeit konnten bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der angefertigten Probeschnitte keine markanten Größenunterschiede zwischen den einzelnen Drüsen in den drei Gewebebereichen eines Lides sowie zwischen allen vier Lidern festgestellt werden. Volumenmessungen wurden nicht durchgeführt.

Da es sich bei den gesammelten Gewebeproben um Material verstorbener Hunde handelte, sollte das Auftreten autolytischer Veränderungen untersucht werden. Bei den untersuchten Proben konnten histologisch ab einem Todeszeitpunkt von 36 Stunden geringe autolytische Veränderungen im Gewebe gesehen werden, welche eine Bewertung der Lidstrukturen aber nicht beeinträchtigten. Für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden nur Proben von Tieren entnommen, deren Todeszeitpunkt maximal 48 Stunden zurücklag.

In der Literatur wurden bereits verschiedene Befunde, die bei der Untersuchung der Meibom Drüsen auftraten beschrieben. Hierzu gehörten die Dilatation, die Atrophie und die Entzündung des Drüsenazinus sowie die Dilatation, die Hyperkeratose und die Sekretretention des Ausführungsganges beim Menschen, dem Kaninchen und der Maus (Gutgesell et al. 1982; Jester et al. 1988; Jester et al. 1982; Obata 2002; Straatsma 1959). In der Humanmedizin sind die Basalmembranverdickung (Obata 2002) und das Vorkommen von

fibrosiertem Gewebe um und zwischen den Drüsenazini beschrieben worden (Kozak et al. 2007; Milz et al. 2005).

Es existieren Studien zum Vorkommen von Neoplasien am Augenlid des Hundes (Krehbiel u. Langham 1975; McGavin 2009; Roberts et al. 1986; Yuksel 2005). Beschreibungen zur Position des mukokutanen Überganges bestehen bei Mensch und Kaninchen (Bron et al. 1991; Hykin u. Bron 1992; Jester et al. 1982; Straatsma 1959). Desweiteren ist das Vorkommen von Parasiten im Lidgewebe bei Mensch und Tier beschrieben worden (Gutgesell et al. 1982; Naranjo et al. 2005; Pena et al. 2008). Beim Menschen wird das Auftreten der Blepharitis sowie von entzündlichen Veränderungen der Konjunktiva erwähnt (Bron et al. 1991; Kaercher u. Brewitt 2004; Knop u. Knop 2005b, 2000; Mathers et al. 1994; Mathers et al. 1991; McCulley u. Shine 1998; Papier et al. 2007). Anhand dieser Kriterien wurde eine Tabelle erstellt und alle Schnitte in der HE- Färbung einmal schematisch untersucht, ohne detailliertere Angaben zu Alter, Geschlecht oder Rasse des untersuchten Tieres zu kennen. Im Laufe dieser ersten Untersuchung zeigte sich, dass mehr Veränderungen zu finden waren als in der vorhandenen Literatur beschrieben. Die Tabelle mit den Untersuchungsbefunden (siehe Anhang 10.4) wurde um die Punkte Lipidretention der Zellen des Drüsenazinus, Pigmentspeicherung und Melanose, Entzündung des Ausführungsganges, Follikulitis und Perifollikulitis, Konkreme und Entzündung der Schweißdrüsen sowie Drüsen duplication erweitert. Anschließend wurde eine zweite lichtmikroskopische Kontrolluntersuchung der Schnitte durchgeführt, wiederum ohne Kenntnis des Alters, Geschlechts oder der Rasse des Tieres.

Durch die detaillierten Untersuchungen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für eine aussagekräftige Bewertung des Lidgewebes mit Schwerpunkt auf den Meibom Drüsen eine gerade Einbettung des mittigen Gewebebereiches des Augenlides, parallel zur Konjunktiva (nach Schnittebene 2), vorteilhaft ist. Dies kann zusätzlich durch das statistische Ergebnis der vorliegenden Arbeit aus 5.2.3.6 belegt werden, welches zeigt, dass Unterschiede in der Verteilung der Befunde zwischen nasalem und temporalem, im Vergleich zum mittigen Bereich bestehen. Ebenso zeigen die Ergebnisse aus 5.2.5, dass die Anzeichen, die für einen Drüsenfunktionsverlust sprechen, am häufigsten im mittigen Abschnitt des Lidgewebes zu finden sind, denn im mittigen Gewebebereich werden mindestens fünf Meibom Drüsen getroffen, im nasalen und temporalen Bereich ist es eine einzelne Drüse. Hochgerechnet bedeutet dies für den mittigen Bereich, dass bei der Untersuchung von vier Lidern mindestens 20 Drüsen pro Tier untersucht werden können. Beim Hund befinden sich 20-50 Meibom Drüsen im Augenlid (Walde 2008), beim Menschen sind es 20 bis 40 (Bron et al. 1991;

Straatsma 1959). Wenn man von einer durchschnittlichen Anzahl von 30 Drüsen je Lid ausgeht, sind das ca. 120 Drüsen in allen vier Augenlidern. Durch die Untersuchung des mittleren Gewebebereiches werden in der vorliegenden Arbeit ca. 24% der gesamten Drüsen an beiden Augen pro Tier bewertet. Die dadurch resultierende Datenfülle der vorliegenden Arbeit (jeweils drei Schnittstufen von drei untersuchten Gewebeabschnitten pro Lid, an je vier Lidern von insgesamt 56 Hunden) zeigt sich im Vergleich zu der Menge des Untersuchungsmaterials anderer Studien. Obata (2002) hatte für seine Untersuchung den zentralen Gewebeabschnitt beider Oberlider von 83 Menschen untersucht. In der Studie von Gutgesell (1982) wurden partielle Anteile des Lidgewebes von sieben Menschen untersucht. Kozak (2007) führte seine Untersuchungen am linken unteren Lid von neun Menschen durch. Bei Jester (1982, 1988) wurde das Lidgewebe von zehn Kaninchen und neun Mäusen studiert. Leeson (1963) bewertete die oberen Augenlider von sieben Ratten.

Ein grundsätzliches Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin zu untersuchen, mit welcher Häufigkeit die unterschiedlichen Veränderungen im Lidgewebe von Hunden gefunden werden konnten. Aufgrund der Sammlung und der Bearbeitung der Proben ergaben sich für die Auswertung der Ergebnisse drei verschiedene Ebenen, auf die das Vorkommen der Befunde bezogen werden konnte. Dies sind die Tierebene, die Lidebene und die Ebene der einzelnen Gewebebereiche (siehe Ergebnisse 5.2.1 – 5.2.4). Die Häufigkeiten des Auftretens der Befunde konnte dadurch immer genauer, vom Groben (der Anzahl betroffener Tiere) bis ins Detail (der Anzahl betroffener Gewebebereiche) ausgewertet werden. Für die Bewertung wurden zusätzlich verschiedene n-Werte angegeben, da durch die Schnittebene, die Einbettung und die Färbungen nicht immer jede Struktur in jedem Schnitt vorhanden und somit zu beurteilen war. Die vorliegende Arbeit liefert eine sehr große Datenmenge, durch die eine möglichst detaillierte Auswertung des Gewebes erreicht werden sollte.

Straatsma (Straatsma 1959) konnte in seiner Studie beim Menschen eine zystische Degeneration der Meibom Drüsen nach einem Verschluss der Drüsenausführungsgänge, verursacht von Tumoren oder anderen Erkrankungen feststellen. Die Ausführungsgänge dahinter waren dilatiert und die Azini zystisch vergrößert, begrenzt von zwei bis drei Zellreihen. Auch Obata (2002) spricht von einer zystischen Dilatation der Azini. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Dilatation der Ausführungsgänge mit an den Rand verdrängten Azinuszellen (Gutgesell et al. 1982) bei 46 der 56 Hunde (82,1%), in 147 der 221 Lider (66,5%) und in 278 der 610 Gewebebereiche (45,6%) gefunden werden. Eine zystische Veränderung der Drüsenzellen, wie von Straatsma (1959) und Obata (2002) beschrieben, konnte nicht gefunden werden. Die

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich mit den Befunden der Untersuchungen von Gutgesell et al. (1982). Fraglich ist, ob es sich bei den in Straatsmas (1959) und Obatas (2002) Arbeit gefundenen dilatierten Strukturen tatsächlich um erweiterte Drüsenzellen oder ebenfalls um kleine, angeschnittene Gänge handelt. Letztere konnten in der vorliegenden Arbeit bei 13 der 56 Hunde (23,2%), in 23 der 221 Lider (10,4%) und 33 der 649 Gewebereiche (5,1%) gefunden werden. Die einzelnen Drüsenazini münden über kleine, sehr feine Gänge in einen großen Hauptausführungsgang. Je nachdem, auf welcher Ebene das Gewebe geschnitten wurde, kann so ein Teil der angeschnittenen kleinen Gänge den Anschein von dilatierten Drüsenzellen erwecken. Es zeigte sich im Nachhinein, dass die Bezeichnung einer Dilatation / zystischen Erweiterung des Azinus irreführend ist und die Untersuchungen von Straatsma (1959) und Obata (2002) zu diesem Befund kritisch betrachtet werden müssen. Die zitierten Arbeiten nennen keine Zahlen, um einen Vergleich zur Menge der Befunde herstellen zu können.

Die Atrophie des Azinus spielt eine entscheidende Rolle, da dadurch die Funktion der Meibom Drüse beeinträchtigt wird und es zu einer verminderten Lipidproduktion kommt. Die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit ändert sich und es kann sich eine KCS, ein sogenanntes „trockenes Auge“, entwickeln. Zur Absicherung der Diagnose einer Atrophie des Azinus wurde von Jester et al. (1988) eine Beurteilung der Atrophie anhand einer HE-Färbung durchgeführt, Obata (2002) führte zusätzlich zur HE-Färbung eine PAS-Reaktion durch. Eine Atrophie der Drüsenazini konnte in der vorliegenden Arbeit bei 48 der 56 Hunde (85,7%), in 143 der 221 Lider (64,7%) und in 271 der 649 Gewebereiche (41,8%) gefunden werden. Hierbei war die Bewertung des Vorkommens einer Atrophie der Drüsenazini anhand der HE-Färbung bereits aussagekräftig genug. Aufgrund bereits vorhandener Literatur (Obata 2002) wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls zusätzlich eine PAS-Reaktion durchgeführt. Zur Diagnosesicherung der Verdickung einer Basalmembran war sie allerdings nicht ausreichend und es hätte sich eine histometrische Vermessung der Membranstärke anschließen müssen auf die allerdings, aufgrund des bereits vorhandenen Datenumfangs dieser Arbeit, verzichtet wurde.

Ein ebenfalls wichtiger Untersuchungspunkt an den Meibom Drüsen war die Lipidretention in den Drüsenzellen. Sie konnte in dieser Arbeit bei 36 der 56 Hunde (64,3%), in 87 der 221 Lider (39,3%) und in 174 der 649 Gewebereiche (26,8%) gefunden werden. Gilbard et al. stellten sie in einen engen Zusammenhang mit der Entwicklung entzündlicher Veränderungen im Lidgewebe untersuchter Kaninchen (Gilbard et al. 1989). Vergleichszahlen und Literatur aus der Humanmedizin fehlen. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann kein

Zusammenhang zwischen der Lipidretention in den Drüsenzellen und dem Auftreten entzündlicher Veränderungen hergestellt werden.

Zu den wichtigen Befunden am Drüsenausführungsgang, in der Literatur bereits beschrieben, zählen die Dilatation (Gutgesell et al. 1982), die Hyperkeratose und die Sekretretention des Ausführungsganges (Jester et al. 1982) sowie ein Verschluss der Drüsenöffnung (Gutgesell et al. 1982; Jester et al. 1988; Jester et al. 1982). Sie spielen im Zusammenhang mit Erkrankungen am Auge eine ebenso wichtige Rolle wie die Atrophie der Drüsenzellen (Gutgesell et al. 1982). Diese Befunde konnten ebenfalls in der vorliegenden Arbeit in unterschiedlichem Vorkommen auf den einzelnen Ebenen (siehe Ergebnisse 5.2.1-5.2.3) gefunden werden. Ihr kombiniertes Auftreten spielt für die Meibomian Gland Dysfunction (MGD) eine wichtige Rolle, auf die später detaillierter eingegangen wird.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung des Lidgewebes konnten um und zwischen den einzelnen Drüsenzellen bei allen 56 Hunden (100,0%), in 220 der 221 Lider (99,5%) und in 640 der 649 Gewebereiche (98,6%) kollagene Fasern gefunden werden. Zur Diagnoseabsicherung wurde eine Masson Goldner Trichrom Färbung durchgeführt, um somit eine Differenzierung zu muskulösen Ausläufern der Tarsalplatte vorzunehmen. Aufgrund der hohen Anzahl des Vorkommens und der Verteilung dieser Befunde kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um ein physiologisches Vorkommen handelt. Kozak et al. (2007) haben in ihrer Studie Lidgewebe von älteren Menschen untersucht und festgestellt, dass die Drüsen in eine zylindrische, Bindegewebsmatrix eingebettet sind. In deren Studie wurde zusätzlich eine van Gieson Färbung durchgeführt. Die Bedeutung des Vorkommens des Gewebes bleibt dabei jedoch unklar. Gezielte Analysen zu diesem Gewebe wurden von Milz et al. (2005) vorgenommen. Sie untersuchten das rechte oder das linke Oberlid von 14 Menschen mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern gegen kollagene Fasern, Glukosamino- und Proteoglykane. Deren Ergebnisse bestätigen die Rolle des Gewebes als ein mechanisches Phänomen zur physiologischen Stabilisierung der Drüsenarchitektur. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Aussage der letztgenannten Studie.

Eine Speicherung von Melanin in den Melanozyten und im Zytoplasma der Zellen des Drüsenazinus konnte bei allen 56 Hunden (100,0%), in 219 der 221 Lider (99,1%) und in 625 der 649 Gewebereichen (96,3%) gefunden werden. Die Melanose kann somit aufgrund der Häufigkeit ebenfalls als ein Normalbefund eingestuft werden. Ein Ergebnis, das durch eine nähere Betrachtung der Verteilung in den Gewebereichen pro Tier und somit über die Stärke des Auftretens bestätigt werden kann. Vergleichsliteratur zum Vorkommen des Melanins an der Meibom Drüse fehlt. Ein Grund könnte darin liegen, dass in den bestehenden

Studien Untersuchungen an Gewebe von Menschen und Labortieren durchgeführt wurde. Die meisten Menschen besitzen eine unpigmentierte Lidhaut, bei den Labortieren handelt es sich oft um Albino Rassen, bei welchen der Lidrand dann ebenfalls unpigmentiert ist.

Die Lage des mukokutanen Überganges konnte in dieser Arbeit ausschließlich distal des Ausführungsganges der Meibom Drüsen und somit vor dem Beginn konjunktivalen Gewebes festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Straatsma (Straatsma 1959) und Jester (Jester et al. 1982). Veränderungen der Positionen, wie sie in verschiedenen Arbeiten in Zusammenhang mit Erkrankungen am Auge beim Menschen (Bron et al. 1991; Hykin u. Bron 1992) beschrieben wurden, konnten in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. Eine Erklärung liegt darin, dass die entnommenen Proben der vorliegenden Arbeit nicht nur von lidkranken Tieren entnommen wurden. Interessant wäre es, die Lage des mukokutanen Überganges gezielt von augen- und lidkranken Tieren zu studieren, um zu sehen, ob sich die beschriebenen Veränderungen der Position auch beim Tier finden lassen.

Eine wie von Korb (2005) und von Knop (2008) an humaner Konjunktiva gefundene spezialisierte und als Lidwiper bezeichnete Zone konnte in den Gewebeuntersuchungen der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. Die genauere Untersuchung des Vorkommens dieser besonderen Gewebeschicht beim Hund sollte Ziel weiterer Studien werden.

Bei zwei der 56 Hunde (3,6%), in vier der 224 Lider (1,8%) und in sechs der 672 Gewebebereichen (0,9%) konnten parasitäre Strukturen gefunden werden. Bei einem Tier war ein und bei dem zweiten Tier waren fünf Gewebebereiche betroffen. Die Parasiten befanden sich in den Haarfollikeln des Lidgewebes und konnten als Demox Milben diagnostiziert werden. Das Vorkommen von Demodex Milben innerhalb der Ausführungsgänge der Meibom Drüsen wurde von Gutgesell et al. beschrieben (Gutgesell et al. 1982). Auch Messmer (2005) beschreibt in seiner in vivo Studie am Menschen das Vorkommen von Demodex Milben innerhalb des Lidgewebes. Andere Untersuchungen sehen in dem Vorkommen der Milben beim Menschen einen engen Zusammenhang mit der Entstehung einer chronischen Blepharitis (Czepita et al. 2005). Turk et al. (2007) untersuchten vergleichend das Vorkommen von Demodex Milben beim Menschen und konnten zeigen, dass die Milben bei Patienten mit einer Blepharitis vorkommen (Turk et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit hatten die zwei Hunde, bei denen Demodex Milben im Lidgewebe vorkamen, keine Anzeichen einer Blepharitis. Dem Vorkommen von Demodex Milben kann somit im Zusammenhang mit der Lidgesundheit des Hundes aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine geringere Bedeutung beigemessen werden.

Neoplastische Gewebeeränderungen konnten in der vorliegenden Arbeit bei fünf (8,9%) der 56 Hunde, in fünf (2,2%) der 224 Lider und in fünf (0,7%) der 672 Gewebereiche festgestellt werden. Bei zwei Tieren handelte es sich dabei um ein dermales Melanozytom, bei drei Tieren um Adenome der Drüsenzellen der Meibom Drüsen. In der Tiermedizin gibt es eine Fallbeschreibung über ein Kalb, bei dem das parallele Vorkommen eines Adenoms der Meibom und der Mollschen Drüse am Augenlid beschrieben wurde (Yuksel 2005). Adenome der Meibom Drüsen sind die häufigsten Tumoren der Augenlider bei Hunden, Melanozytome die zweithäufigsten (McGavin 2009). Roberts (1986) untersuchte palpebrale Neoplasien bei 200 Hunden und konnte zeigen, dass bei dieser Tierart Adenome der Meibom Drüsen und gutartige Melanome gehäuft vorkommen. Ein Ergebnis, das sich ebenfalls mit den Untersuchungen von Krehbiel (1975) an Augenlidern von 202 Hunden deckt. Letzterer konnte zusätzlich zeigen, dass die Neoplasien gehäuft am Oberlid auftraten und dass es sich dabei um ältere Tiere mit einem durchschnittlichen Alter von 8 Jahren handelte. In der vorliegenden Arbeit traten die Neoplasien bei zwei Tieren am Oberlid und bei drei Tieren am Unterlid auf. Das Alter der fünf Hunde lag bei über sieben Jahren (ein Tier in Altersgruppe 3 und jeweils zwei Tiere in der Altersgruppe 4 und 5).

Weiteren Befunde konnten bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit gefunden werden: die Follikulitis, die Perifollikulitis, Entzündungen an sowie Konkrementen in den Schweißdrüsen und eine Drüsenduplikation. Vergleichsdaten zum Vorkommen dieser genannten Befunde fehlen. Durch immunhistochemische Untersuchungen beim Menschen konnte gezeigt werden, dass die Mollschen Drüsen eine wichtige Funktion in einer lokalen Immunabwehr besitzen (Stoeckelhuber et al. 2003). Nähere Untersuchungen könnten also sinnvoll erscheinen und in einen Zusammenhang mit der Beurteilung der Lidgesundheit und einer Erklärung für die Erkrankungen der Meibom Drüsen rücken.

Für die vorliegende Arbeit ergab sich das grundsätzliche Problem, ab wann eine Infiltration des untersuchten Gewebes mit Entzündungszellen als Entzündung bezeichnet werden konnte. Da es sich um Schleimhautgewebe handelte, welches in näherem Kontakt zu Umwelt steht als andere Gewebearten und somit einem ständigen Kontakt mit Fremdstoffen exponiert ist, muss ein gewisses Maß an Entzündungszellinfiltrationen als physiologisch angesehen und als Teil der normalen Immunabwehr betrachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb erst eine Entzündung als vorhanden diagnostiziert, wenn über ca. 30 Entzündungszellen auftraten bzw. wenn über ca. ein Drittel der untersuchten Struktur von der Infiltration

betroffen war. Anschließend erfolgte dann eine Differenzierung nach Grad, Alter, Verteilung und Typ der Entzündung.

Durch die Untersuchung von 12 Gewebebereichen pro Tier erhielt man teilweise sehr viele Ergebnisse zu den Einzelbefunden pro Gewebeabschnitt. Es wurde eine Graduierung erstellt und auf die Bewertung von Entzündungszellinfiltrationen in bereits vorhandener Literatur verwiesen, um eine Kompensation der Einzelbefunde zu erreichen und eine Gesamtdiagnose für das Einzeltier zu erstellen. Die Diagnosen wurden in Zusammenhang mit weiteren Befunden und Todesursachen gestellt und bewertet. Auf diese Weise sollte ein einheitlicher Überblick zum Gesundheitszustand der 56 Tiere vermittelt werden.

Grundsätzlich zeigte sich, dass Tiere mit einer chronischen systemischen Erkrankung auch entzündliche Veränderungen im Lidgewebe hatten. Ebenso zeigten Tiere mit Neoplasien Veränderungen im Lidgewebe, die dort in solch einem Zusammenhang nicht vermutet worden wären. In der vorliegenden Arbeit konnten allerdings auch Tiere gefunden werden, die unter chronischen systemischen Erkrankungen litten und keine Auffälligkeiten im Lidgewebe zeigten. Über eine klinische Relevanz der Lidveränderungen für das Einzeltier kann nur schwer eine Aussage gemacht werden, da klinische Bezugsdaten in der vorliegenden Arbeit fehlen.

Zusätzlich wurde für die 56 Tiere eine Grenze von wenigstens vier veränderten Gewebebereichen pro Auge festgelegt und Einzeltiere näher betrachtet. Dadurch konnte bei 15 Hunden ein Vorkommen von entzündlichen Veränderungen in vier bis sechs Bereichen pro Auge bewertet werden.

Bei sechs der 15 Hunde konnten Veränderungen an den Lidern beider Augen gefunden werden. Bei drei dieser sechs Tiere waren an beiden Augen die Lider stark entzündlich verändert, diese zeigten auch Entzündungen an der Konjunktiva. Die drei anderen Tiere hatten entzündliche Veränderungen an beiden Augen ohne dass die Konjunktiva mitbetroffen war. Im Vergleich zeigte sich, dass die drei Tiere mit eitrigen und ulzerativen Entzündungen an der Konjunktiva weitere eitrig-eosinophile, eosinophile, granulomatöse, pyogranulomatöse und nekrotische Entzündungen an den Meibom Drüsen, im Lidgewebe, an und um die Haarfollikel und an den Schweißdrüsen hatten. Dagegen zeigten die drei anderen Tiere zwar auch eitrig-eosinophile, eosinophile, granulomatöse und pyogranulomatöse entzündliche Veränderungen im Lidgewebe beider Augen, allerdings nur in Form von Meibomitiden, Blepharitiden und Perifollikulitiden und ohne das Auftreten einer Konjunktivitis. Bei letztgenannten Hunden kann somit vermutet werden, dass die entzündlichen Veränderungen im Lidgewebe nicht stark genug waren um auf die Konjunktiva überzugreifen oder der gesamte Ent-

zündungsprozess einfach am Abklingen war. Umgekehrt betrachtet konnten bei den Tieren mit einer Konjunktivitis diese Entzündungen so stark gewesen sein, dass dementsprechend das umliegende Lidgewebe in den Gesamtprozess miteinbezogen wurde und folglich stärker verändert war.

Bei neun der 15 Hunde war unilateral das rechte oder linke Auge von unterschiedlichen Veränderungen betroffen. Bei zwei dieser neun Hunde waren jeweils sechs Lidbereiche verändert. Eins dieser Tiere war chronisch erkrankt, die Befunde im Lidgewebe in Form einer mastzellulären und eosinophilen Blepharitis und Perifollikulitis können somit in Zusammenhang mit diesem Erkrankungsgeschehen gestellt werden und auf einer immunologischen Auseinandersetzung des Körpers beruhen. Bei dem anderen im Schock verstorbenen Tier waren allerdings ebenfalls eitrige und eosinophile Meibomitiden und Perifollikulitiden vorhanden. Die anderen sieben der neun Hunde hatten Veränderungen in vier und fünf Lidbereichen. Bei allen diesen sieben Tieren konnten gering- bis mittelgradige, eitrige, eosinophile und granulomatöse Entzündungen an den Meibom Drüsen und um die Haarfollikel gefunden werden. Zwei Hunde hatten zusätzlich eine geringgradige, eitrige oder eosinophile Blepharitis entwickelt. Ein Tier hatte zusätzlich eine geringgradige, eosinophile Follikulitis und ein weiteres Tier eine geringgradige, eitrige und pyogranulomatöse Entzündung der Schweißdrüsen. Unter diesen Tieren sind sowohl chronisch erkrankte als auch akut verstorbene. Es kann somit kein Zusammenhang zu Allgemeinerkrankungen und den Lidbefunden hergestellt werden. Eines der Tiere hatte Demodex Milben im Lidgewebe, wodurch sich die gering- bis mittelgradige, eitrige, eosinophile und granulomatöse Meibomitis und Perifollikulitis erklären lässt. Grundsätzlich scheint aber ein Zusammenhang zwischen Entzündungen an der Meibom Drüse und Befunden an den Haarfollikeln zu bestehen. Ob Erreger über die Haarfollikel ins Gewebe gelangen und Entzündungen hervorrufen, die dann auf die Meibom Drüsen übergehen, bleibt eine Vermutung.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Hypothese über ein mögliches Vorkommen der beim Menschen bereits beschriebenen Meibomian Gland Dysfunction (MGD) beim Hund zu untersuchen. Für das Krankheitsbild sprechen vier charakteristische Kriterien (Gutgesell et al. 1982). Zu diesen Kriterien zählen die Atrophie der Drüsenazini sowie die Dilatation, die Hyperkeratose und die Sekretretention der Drüsenausführungsgänge. In der Tiermedizin fand diese Erkrankung bisher keine Beachtung. Wie es zu den Funktionsverlusten und Veränderungen an den Meibom Drüsen des Menschen kommt, ist bisher noch unklar. Derzeit gibt es verschiedene Erklärungsmodelle für die

Entstehung der MGD. Anhand von Tiermodellen wurde versucht, die Entstehung der Dysfunktion der Meibom Drüsen und der sich daraus entwickelnden Krankheiten zu untersuchen. Jester et al. (1982) konnten nach der Verabreichung von Epinephrin an Kaninchen einen Verschluss der Drüsenöffnung, verbunden mit einer Hyperkeratose des Ausführungsgangepithels, beobachten. Die gleichen Rückschlüsse ziehen Gilbard et al. (1989), die ebenfalls durch mechanischen Verschluss der Drüsenöffnungen bei Kaninchen eine Erhöhung der Tränenfilmosmolarität messen konnten und darin die Ursache für die deshalb entstandenen Krankheiten sahen. In einer weiteren Studie zieht Jester et al. (1988) ebenfalls die Hyperkeratose des Gangepithels als Ursache für die Drüsendysfunktionen in Betracht. Diese resultiert in einem Verschluss der Drüsenöffnung, es kommt zur Stagnation des gebildeten Sekretes. Der Sekretstau führt zu einer Veränderung der Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit (Jester et al. 1988). In den genannten Studien wird die Hyperkeratose als Ursache für die Erkrankung der Meibom Drüsen in Betracht gezogen. In der vorliegenden Arbeit konnten sowohl verschlossene Drüsenausführungsgänge als auch eine Hyperkeratose des Gangepithels beobachtet werden. Verschlossene Gangöffnungen waren aufgrund der Feinheit der Meibom Drüsen technisch bedingt selten zu treffen. Zusätzlich musste die Möglichkeit kritisch miteinbezogen werden, dass es durch die technische Bearbeitung der Gewebeproben zu einem Verlust von Gangmaterial kommen konnte und die Zahlen für das Vorkommen der Hyperkeratose sogar höher liegen könnten. Die Hyperkeratose als eine Ursache für Erkrankungen der Meibom Drüsen beim Hund in Betracht zu ziehen muss deshalb kritisch betrachtet werden.

Gutgesell et al. (1982) sahen die Ursache für die Fehlfunktion der Drüsen in einer vermehrten Sekretretention, wodurch es zu einem Verschluss der Ausführungsgänge kam. Das gebildete Sekret konnte nicht abfließen, staute sich an und der Ausführungsgang dilatierte. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Druckatrophie der umliegenden Drüsenazini bis hin zu einem Untergang der gesamten Meibom Drüse (Gutgesell et al. 1982). Die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit veränderte sich, da die Lipidkomponente, welche von den Meibom Drüsen gebildet wird, reduziert war. Es entwickelten sich die für ein „trockenes Auge“ typischen Symptome. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Sekretretention gefunden werden. Auch bei der Auswertung dieses Befundes musste das Ergebnis kritisch betrachtet werden, da es durch die Bearbeitung des Gewebes zu einem Sekretverlust kommen konnte und Zahlen zu diesem Ergebniss sogar höher hätten ausfallen können.

Unter Abwägung der Aspekte der vorhergenannten Punkte wurden in der vorliegenden Arbeit das kombinierte Auftreten einer Atrophie des Drüsenazinus sowie die Dilatation, die

Sekretretention und die Hyperkeratose des Drüsenausführungsganges für das Bestehen einer möglichen Meibomian Gland Dysfunction (MGD) beim Hund zugrunde gelegt. Diese Befunde konnten zunächst bei 32 der 56 untersuchten Tiere (57,1%) in Kombination gefunden werden. Um eine detaillierte Aussage zum Vorkommen der Erkrankung machen zu können, wurde in einem nächsten Schritt die Verteilung der Befunde innerhalb der einzelnen Gewebeabschnitte betrachtet. Aufgrund dieser Daten stellte sich der mittige Abschnitt als ein Bereich dar, indem die Veränderungen gehäuft auftraten. Um ein möglichst genaues Ergebnis zu erhalten, wurden nun nur die mittigen Gewebebereiche ausgewertet, bei denen der Drüsenazinus und der Drüsenausführungsgang sicher im Schnitt vorhanden waren. Dies war bei 48 Tieren der Fall. Bei 18 der 48 Tiere (37,5%) waren deutliche Anzeichen zu finden, die für das Krankheitsbild einer Meibomian Gland Dysfunction beim Menschen beschrieben wurden. Diese Zahl deckt sich mit Ergebnissen humanmedizinischer Literatur (Hom et al. 1990; Mathers et al. 1991).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten also zeigen, dass bei 18 der 48 untersuchten Hunde kombinierte histologische Anzeichen an den Meibom Drüsen im Lidgewebe gefunden werden konnten, die beim Menschen für das Bestehen einer Meibomian Gland Dysfunction sprechen. Ob bei diesen 18 Tieren von einer MGD Erkrankung gesprochen werden kann muss kritisch abgewogen werden. Zum Vergleich wurden sie den übrigen 30 Tieren gegenübergestellt, die diese kombinierten Anzeichen für eine mögliche MGD nicht zeigten.

Statistisch lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Geschlecht in Bezug auf eine möglicherweise beim Hund bestehende MGD Erkrankung vor. Ein Ergebnis, welches sich mit den Untersuchungen von Kozak et al. (Kozak et al. 2007) am Menschen deckt. Andererseits widerspricht es aber den Untersuchungsergebnissen von Den et al. (2006), Hom et al. (1990), Hykin et al. (1992) beim Menschen und Jester et al. (1988) an gendefekten Mäusen, die eine eindeutige Altersabhängigkeit finden konnten. In der vorliegenden Arbeit kann das Fehlen einer Altersabhängigkeit als ein Nichtbestehen dieses Erkrankungsbildes bei den 18 MGD-verdächtigen Tieren gewertet werden. Ein bestehender Alterszusammenhang hätte das Vorkommen einer Dysfunktion der Meibom Drüsen bekräftigen können, da die Untersuchungen beim Menschen zeigten, dass die Erkrankung bei älteren Individuen auftrat. Andererseits muss bedacht werden, dass die Lebenserwartung bei den Haustieren nicht annähernd so hoch ist wie beim Menschen. Altersrelevante Vergleiche haben hierbei also einen deutlichen Nachteil und können nicht als ein entkräftendes Kriterium für das mögliche Auftreten dieser Erkrankung betrachtet werden. Deshalb muss weiter kritisch hinterfragt

werden, ob bei den untersuchten Tieren von einer MGD Erkrankung gesprochen werden kann.

Auch die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer MGD und einer Geschlechtsabhängigkeit, wie sie in Studien bei Menschen beschrieben wurden (Bron et al. 2004; Chew et al. 1993; Den et al. 2006; Joffre et al. 2008; Krenzer et al. 2000; Perra et al. 1990; Rocha et al. 2000; Wickham et al. 2000), konnten in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. In der vorliegenden Studie sind mehr männliche Tiere von der Krankheit betroffen, was den Ergebnissen der Untersuchung von Den et. al. beim Menschen entspricht (Den et al. 2006). Eine Erklärung dafür könnte im Zusammenhang mit der Sammlung der Proben gesehen werden. Es wurde eine Gewebeentnahme gezielt nach Altersgruppen durchgeführt, woraus sich eine ungleichmäßige Geschlechtsverteilung ergab, was kritisch betrachtet werden muss. Andererseits kann eine Erklärung in den hormonellen Einflüssen gesucht werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass an den Meibom Drüsen Androgenrezeptoren ausgebildet sind und sie somit einer hormonellen Steuerung unterliegen (Krenzer et al. 2000; Rocha et al. 2000; Schirra et al. 2006; Sullivan et al. 2000; Suzuki et al. 2002; Wickham et al. 2000). Inwieweit die Bedeutung einzelner Kastrationen der Hunde zum Tragen kommt und sich dadurch Auswirkungen auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben, bleibt offen. In zukünftigen Studien sollte deshalb bei der Probensammlung ebenfalls gezielt auf die gleichmäßige Verteilung innerhalb des Geschlechts geachtet werden, um so Vergleiche zum Vorkommen von Drüsenveränderungen herstellen zu können.

Es wurden verschiedene Befunde des Lidgewebs zwischen den Nicht MGD- und den MGD-verdächtigen Tieren verglichen, um auf diese Weise zu versuchen, die histologischen Anzeichen, die den Verdacht auf eine eventuelle bestehende MGD beim Hund aufkommen ließen, zu erklären.

Beim Vergleich zum Auftreten der verschiedenen Entzündungen bei den Nicht MGD- und den MGD-verdächtigen Tieren zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass bei den MGD-verdächtigen Tieren (77,8%) im Vergleich zu den Nicht MGD-verdächtigen Tieren (56,7%) prozentual mehr Hunde Entzündungen im Lidgewebe hatten. Detaillierter betrachtet zeigten sich diese Befunde verstärkt an den Meibom Drüsen und an der Konjunktiva bei MGD-verdächtigen Tieren. Da es sich bei der MGD um eine Erkrankung der Meibom Drüsen handelt, die im Verlauf zu einem Funktionsverlust der Drüsen und somit zu einem „trockenen Auge“ und einer KCS führt, könnten diese Befunde wiederum für ein Bestehen einer möglichen Erkrankung bei den 18 Tieren angesehen werden.

Entzündliche Veränderungen an den Meibom Drüsen in Form einer Meibomitis wurden von Gilbard et al. (1989) als Ursache für die Drüsendiffunktion beschrieben und zusätzlich in einen Zusammenhang mit der Retention von Lipiden gesetzt. In der vorliegenden Arbeit verteilten sich die Hunde mit einer Lipidretention gleichmäßig innerhalb der Nicht MGD- und der MGD-verdächtigen Tiere. Jeweils die Hälfte der Tiere in diesen beiden Gruppen hatte auch eine Entzündung an den Meibom Drüsen. Aufgrund dieser gleichmäßigen Verteilung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte die Aussage von Gilbard (1989) nicht bestätigt werden und kann nicht als eine Ursache für eine mögliche MGD Erkrankung in Betracht gezogen werden. Ebenso konnte nicht gezeigt werden, dass bei Bestehen einer MGD eine Blepharitis vorhanden ist (Mathers et al. 1991). Diese kann somit in der vorliegenden Arbeit nicht als Ursache für eine MGD in Betracht gezogen werden. Inwieweit Parasiten und Bakterien im Lidgewebe entzündliche Veränderungen hervorrufen, bleibt offen (Naranjo et al. 2005; Pena et al. 2008). Beim Vergleich der weiteren Befunde fällt auf, dass die MGD-verdächtigen Tiere prozentual mehr Entzündungen an den Schweißdrüsen in Verbindung mit einer Meibomitis zeigen. Ein Zusammenhang zwischen den Befunden an den Meibom Drüsen und den Schweißdrüsen bleibt ungeklärt und könnte ebenfalls in folgenden Studien als ein Untersuchungspunkt miteinbezogen werden. Vielleicht bestehen Zusammenhänge zu verschiedenen Allgemein- oder Hauterkrankungen?

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann also nicht mit Sicherheit von einer bestehenden MGD Erkrankung bei den untersuchten Tieren gesprochen werden.

Unabhängig davon, ob bei den untersuchten Tieren in dieser Arbeit von einer MGD Erkrankung gesprochen werden kann oder nicht, konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei einem Großteil der untersuchten Tiere Veränderungen im Lidgewebe zu finden sind, deren Ursache sich nicht eindeutig erklären lässt. Inwieweit sich für die Tiere durch die gefundenen Veränderungen eine klinische Relevanz ergibt bleibt abzuklären und sollte Ziel weitere Untersuchungen werden.

Die Frage nach Auswirkungen der MGD-Befunde auf die Augengesundheit kann nicht beantwortet werden. In der vorliegenden Arbeit fehlen klinische Daten zum okulären Gesundheitsstatus der untersuchten Tiere. Ein Punkt, der aber im Vergleich zur durchgeführten umfangreichen Probengewinnung von insgesamt vier vollständigen Augenlidern in den Hintergrund tritt. Am lebenden Tier hätten zwar klinische Daten erhoben, aber eine gesamte Lidgewebegewinnung beider Augen in diesem Umfang nicht durchgeführt werden können. Auf diese Weise konnte eine repräsentative Studie der gesamten Lidstruktur durch-

geführt werden. Die gewählten Schnittebenen sollten es ermöglichen, konjunktivales Gewebe parallel zu dem Lidgewebe zu beurteilen und somit einen Einblick in den aktuellen Gesundheitsstand der Augenoberfläche des Tieres erlauben. Dadurch sollte versucht werden, die Lücke, die sich durch die fehlenden klinischen Daten ergab, zu schließen. Dieser Idee waren aber Grenzen gesetzt, da nur ein Teilausschnitt der Konjunktiva beurteilbar war. Ein gewisser Anteil von Entzündungszellinfiltrationen muss als physiologisch angesehen werden, da die Konjunktiva eine Verbindung zur Außenwelt hat und dem direkten Kontakt von Umwelteinflüssen ausgesetzt ist. Dies macht ein Vorkommen einer gewissen Anzahl an Entzündungszellinfiltrationen physiologisch, welches durch Untersuchungen zum Vorkommen des CALT, dem Konjunktiva-assoziiertem lymphatischen Gewebe von Knop et al. (2000) bekräftigt wird. Somit wurden der Idee, auf diesem Weg einen Bezug zur momentanen Lidgesundheit des Tieres herzustellen und einen klinischen Bezug zu erreichen, Grenzen gesetzt.

Zukünftige Arbeiten sollten versuchen, die Ursache für das anscheinend häufige Vorkommen von Veränderungen im Lidgewebe, und hier speziell an den Meibom Drüsen, aufzuklären. Hierzu sollten bei Hunden, möglichst gleichmäßig verteilt nach Alters- und Geschlechtsgruppen, klinische Daten zum aktuellen Gesundheitsstatus an den Augen erhoben werden. Dabei sollte folgendermaßen vorgegangen werden. Als erstes sollte eine Messung der Osmolarität des Tränenfilms erfolgen. Ein anschließender Schirmer Tränen Test (STT) dient zur Messung der Menge der wässrigen Anteils der Tränenflüssigkeit. In einem dritten Schritt wird die makroskopische Untersuchung sowie eine Durchleuchtung des Lidgewebes mittels Meibographie (Jester et al. 1982) durchgeführt. Als vierter Untersuchungspunkt sollte gezielter, aufgrund von Ergebnissen laufender Arbeiten, eine Gewinnung und Analyse des Meibom Sekretes mittels Meibometrie und HPLC-Verfahren erfolgen. Als ein abschließender Schritt der Untersuchung könnte, aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, eine Biopsie des mittigen Lidbereiches mit anschließender Bearbeitung und lichtmikroskopischer Untersuchung anhand der hierbei erarbeiteten Kriterien erfolgen. Somit würde eine optimale Untersuchung zur Lidgesundheit beim Hund durchgeführt werden und eventuell bestehende Zusammenhänge zur Ursache von Veränderungen geklärt werden. Weitere Studien könnten die Beantwortung interessanter Fragen als Ziel haben, die sich im Verlauf der vorliegenden Arbeit ergeben haben. Inwieweit spielt das Alter der Tiere bei den Drüsenbefunden eine Rolle? Gibt es Androgenrezeptoren im Lidgewebe an den Drüsenzellen der Meibom Drüsen beim Hund? Lassen sich dadurch hormonelle, sogar rassebedingte Zusammenhänge in

Verbindung zur Drüsengesundheit erklären? Existiert die beim Menschen beschriebene Lidwiper auch an der Konjunktiva des Hundes? Kann die Ernährung oder die Verabreichung von verschiedenen Medikamenten Auswirkungen auf die Struktur der Meibom Drüsen haben? Spielt die Innervation der Drüsen eine Rolle bei Veränderungen der Drüsenanatomie und -funktion?

7 Zusammenfassung

Lichtmikroskopische Untersuchung des Lidgewebes von Hunden mit Schwerpunkt auf den Meibom Drüsen

Anastasia Schleicher-Przytarski

Die Augenlider haben eine vielseitige Funktion für das Auge: sie schützen vor Sonnenlicht, Wind, Staub, infektiösen Noxen und Traumata und sie verteilen den Tränenfilm gleichmäßig über der Augenoberfläche. Die Meibom Drüsen, welche in die Tarsalplatte der Augenlider eingebettet sind, produzieren die Lipidschicht des Tränenfilmes und leisten somit zusätzlich einen wichtigen Beitrag zur Stabilität des Tränenfilms und zur Augengesundheit.

Es gibt nur eine geringe Anzahl an Studien, die strukturelle Veränderungen an Lidern und Meibom Drüsen mit den daraus resultierenden Erkrankungen bei einzelnen Tierarten untersucht haben. Arbeiten, die das Lidgewebe von Hunden histologisch bewertet haben, finden sich darunter nicht.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, einen grundsätzlichen Einblick zum Gesundheitszustand des Lidgewebes mit Schwerpunkt auf die Meibom Drüsen bei Hunden zu geben und eventuell auftretende Veränderungen zu beschreiben. Durch verschiedene Voruntersuchungen wurde eine geeignete Schnitttechnik gefunden, anhand von in der Literatur bereits beschriebenen und neu etablierten Kriterien eine Untersuchungstabelle zur Befundung des Lidgewebes erstellt und die Gewebeproben aller vier Augenlidern von 56 Hunden systematisch lichtmikroskopisch untersucht.

Grundsätzlich konnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei einem Großteil der Hunde (67,9%) Veränderungen im Lidgewebe zu finden sind. Dieses sind verschiedene Entzündungsformen wie Meibomitiden, Blepharitiden, Follikulitiden, Perifollikulitiden oder Konjunktivitiden sowie der Befall mit Demodex Milben und nicht entzündliche Veränderungen wie Neoplasien.

Eine wichtige Erkrankung im Bereich des Lidrandes beim Menschen ist die Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Sie ist durch das Auftreten charakteristischer histologischer Veränderungen an den Meibom Drüsen, wie der Atrophie des Drüsenazinus und der Dilatation, der Hyperkeratose und der Sekretretention des Ausführungsganges definiert. In der Tiermedizin ist die Erkrankung bisher unbekannt. Aus diesem Grunde bestand ein zweites

Ziel der Arbeit in der Beantwortung der Frage, ob es Hinweise auf ein Vorliegen dieser Meibomian Gland Dysfunction (MGD) auch beim Hund gibt. Im Verlauf der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die genannten Kriterien, die für eine MGD beim Menschen charakteristisch sind, auch im Lidgewebe von 37,5% der untersuchten Hunde zu finden waren. Es besteht der histologische Verdacht, dass diese Tiere eine MGD haben, da sie alle histologischen Anzeichen aufweisen, die beim Menschen mit für eine MGD definiert sind.

Über Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Erkrankungen innerhalb des Lidgewebes und den Befunden an den Meibom Drüsen konnten in der Literatur bisher keine zufriedenstellende Erklärung geliefert werden. Ebenso können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht vollständig zur Erklärung der Entwicklung von Veränderungen an den Meibom Drüsen und einer möglicherweise auch beim Hund vorkommenden MGD beitragen. Zusammenhänge zwischen Alter und Geschlecht in Bezug auf die Erkrankung, wie in der Humanmedizin beschrieben, konnten im Untersuchungsgut nicht gefunden werden. Die vorliegende Arbeit liefert jedoch eine detaillierte und umfangreiche histologische Bewertung des Lidgewebes, auf der in Zukunft weitere Arbeiten aufbauen könnten.

Nachfolgende Studien sollten versuchen, Zusammenhänge zwischen klinischem Gesundheitsstatus hinsichtlich Alter, Rasse, Geschlecht, Ernährungs- und Stoffwechselsituation und bestehenden Lidkrankungen aufzudecken, um so eine mögliche Ursache für Erkrankungen der Meibom Drüsen zu finden. Umfangreiche klinische Diagnostik, biochemische Analysen des Tränenfilms und des Meibom Sekrets parallel mit histologischen Untersuchungen von Lidrandbiopsien könnten Hinweise auf Funktion und Funktionsverlust der Drüsen geben. Immunhistochemische Untersuchungen sollten folgen, um die Steuerung und das Vorkommen von Hormonrezeptoren in den Drüsenzellen der Meibom Drüse beim Hund näher zu untersuchen. Ebenso sollte das Vorkommen der beim Menschen beschriebenen Lidwiper näher untersucht werden.

8 Summary

The histological examination of the eyelids of dogs with focus on the meibomian glands

Anastasia Schleicher-Przytarski

Eyelids have multiple functions: they protect the ocular surface from sunlight, wind, dust, infectious agents and trauma and they distribute the tear film evenly above the eye. The Meibomian glands, which are embedded in the tarsal plate of the eyelid, produce the lipid layer of the tear film and thus make an important contribution to the stability of the pre-ocular tear film and ocular surface health. So far, there are only a small number of studies concerning the histopathology of the eyelids and especially changes of the Meibomian glands available. Detailed reports, which study canine tissues are lacking.

Thus, one aim of this study was to define appropriate research methodology and criteria to judge the eyelid tissue of dogs having macroscopic healthy eyelids. The focus was set on morphologic and histopathological changes of the Meibomian glands. To clarify this problem the eyelids of 56 dogs were examined post mortem and evaluated under the light microscope. Using relevant literature in conjunction with new criteria established in this study, a specific grading system was formed and all tissues were adjudged systematically using this grading system.

The results of this survey obtained that a large number of these 56 dogs (67,9%) displayed histologic changes, like inflammations (meibomitis, blepharitis, folliculitis, perifolliculitis, conjunctivitis or demodocosis) and non-inflammatory changes like neoplasia.

In humans a disease called the Meibomian Gland Dysfunction (MGD) plays an important role at the eyelid margin. It is characterized by histological findings, represented in atrophy of the Meibomian gland acini, dilatation, hyperkeratinization and retention of secretion within the Meibomian gland ducts. In veterinary medicine, however, this disease is not described yet. Therefore the second aim of the study was to figure out whether there are signs for Meibomian Gland Dysfunction (MGD) also in dogs. Within the course of the present study it becomes clear that these characteristic histological findings arise in the eyelids of the dogs as well. 37,5 % of the animals investigated displayed all the criteria defined for MDG in

humans. Thus, the study demonstrates histologically that the Meibomian Gland Dysfunction (MGD) may also occur in dogs.

In human ophthalmology interactions between the different inflammatory diseases of the eyelids and the changes at the meibomian glands seen with MDG are poorly understood. Although the present study gives a detailed histopathologic evaluation of the canine eyelid tissue, the results do not allow an explanation for the pathogenesis of the meibomian gland dysfunction. Correlations between age and gender in relation to the disease, as described in human medicine, could not be found in the present study.

Future work should attempt to examine correlations between clinical health status concerning age, breed, gender, hormonal and metabolomic status and existing eyelid diseases in order to find a possible cause of the Meibomian gland dysfunction. Thorough clinical examinations, biochemical analysis of the tear film and meibomian secretions combined with histological examination of eyelid biopsies could help understanding meibomian gland function and dysfunction. Immunohistochemical studies should be made to examine the regulation of and the existence of hormone receptors within the Meibomian glands.

9 Literatur

Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G (2002) Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 86:181-184

Asbell PA, Lemp MA (2006) *Dry Eye Disease*. Thieme 16-23

Bayón A, Almela RM, Talavera J (2007) Avian ophthalmology. *EJCAP* 17: 253-265

Brewitt H, Sistani F (2001) Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 45 Suppl 2:S199-202

Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR (1991) Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 5 (Pt 4):395-411

Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW (2004) Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 78:347-360

Budras KD, Fricke W, Richter R (2000) *Atlas der Anatomie des Hundes*. Lehrbuch für Tierärzte und Studierende. Schlüter 198-199

Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ (1993) The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 12:255-259

Chung CW, Tigges M, Stone RA (1996) Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:238-245

Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM (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

Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D (2005) [Demodex as an etiological factor in chronic blepharitis]. *Klin Oczna* 107:722-724

Davidson HJ, Kuonen VJ (2004) The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol* 7:71-77

Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J (2006) Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 25:651-655

Dilly PN (1985) Contribution of the epithelium to the stability of the tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K* 104 (Pt 4):381-389

Doane MG (1994) Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film. *Adv Exp Med Biol* 350:489-493

Driver PJ, Lemp MA (1996) Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 40:343-367

- Foulks GN (2007) The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 52:369-374
- Foulks GN, Bron AJ (2003) Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 1:107-126
- Gelatt, Kirk N (1999) *Veterinary ophthalmology*. Lippincott 559-560
- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG (1989) Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 96:1180-1186
- Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K (2003) Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:533-539
- Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Booth R, Leahy CD (1996) Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic Res* 28:44-49
- Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Whalen AC, Hebert E, Hearn SL, Esway JE, Leahy CD (1998) Volume of the human and rabbit meibomian gland system. *Adv Exp Med Biol* 438:339-343
- Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI (1982) Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 94:383-387
- Haynes RJ, Tighe PJ, Dua HS (1999) Antimicrobial defensin peptides of the human ocular surface. *Br J Ophthalmol* 83:737-741
- Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR (1990) Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 67:710-712
- Hykin PG, Bron AJ (1992) Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 11:334-342
- Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE (1989a) Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:936-945
- Jester JV, Nicolaides N, Smith RE (1989b) Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:927-935
- Jester JV, Nicolaides N, Smith RE (1981) Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20:537-547
- Jester JV, Rajagopalan S, Rodrigues M (1988) Meibomian gland changes in the rhino (hrrhrrh) mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1190-1194

- Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE (1982) In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:660-667
- Joffe C, Souchier M, Gregoire S, Viau S, Bretillon L, Acar N, Bron AM, Creuzot-Garcher C (2008) Differences in meibomian fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 92:116-119
- Kaercher T, Brewitt H (2004) [Blepharitis.]. *Ophthalmologe* 101:1135-1147; quiz 1148
- Kirch W, Horneber M, Tamm ER (1996) Characterization of Meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Anat Embryol (Berl)* 193:365-375
- Kitt E (1990) *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie*. Ferdinand Enke Verlag 275-328
- Knop E, Knop N (2005a) The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat* 206:271-285
- Knop E, Knop N (2003) [Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system]. *Ophthalmologe* 100:929-942
- Knop E, Knop N, Brewitt H (2003) [Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New concepts for understanding dry eye disease]. *Ophthalmologe* 100:917-928
- Knop E, Knop N, Claus P (2008) Local production of secretory IgA in the eye-associated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2322-2329
- Knop N, Knop E (2005b) Ultrastructural anatomy of CALT follicles in the rabbit reveals characteristics of M-cells, germinal centres and high endothelial venules. *J Anat* 207:409-426
- Knop N, Knop E (2000) Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1270-1279
- Korb DR, Greiner JV (1994) Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 350:293-298
- Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA, Douglass T (2005) Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 31:2-8
- Kozak I, Bron AJ, Kucharova K, Kluchova D, Marsala M, Heichel CW, Tiffany JM (2007) Morphologic and volumetric studies of the meibomian glands in elderly human eyelids. *Cornea* 26:610-614
- Krehbiel JD, Langham RF (1975) Eyelid neoplasms of dogs. *Am J Vet Res* 36:115-119

- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, Sullivan DA (2000) Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4874-4882
- Kruse FE (1994) Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye (Lond)* 8 (Pt 2):170-183
- LeDoux MS, Zhou Q, Murphy RB, Greene ML, Ryan P (2001) Parasympathetic innervation of the meibomian glands in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2434-2441
- Leeson TS (1963) Tarsal (Meibomian) Glands of the Rat. *Br J Ophthalmol* 47:222-231
- Mathers W (2004) Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 78:389-394
- Mathers WD (1993) Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100:347-351
- Mathers WD, Daley T, Verdick R (1994) Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 112:448-449
- Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV (1991) Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 10:277-285
- Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ishida R, Kojima T, Onguchi T, Yagi Y, Shimazaki J, Tsubota K (2006) Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea* 25:644-650
- McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG (1982) Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 89:1173-1180
- McCulley JP, Sciallis GF (1983) Meibomian keratoconjunctivitis: oculo-dermal correlates. *CLAO J* 9:130-132
- McCulley JP, Shine WE (2004) The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res* 78:361-365
- McCulley JP, Shine WE (2002) Meibomian gland and tear film lipids: structure, function and control. *Adv Exp Med Biol* 506:373-378
- McCulley JP, Shine WE (2001) The lipid layer: the outer surface of the ocular surface tear film. *Biosci Rep* 21:407-418
- McCulley JP, Shine WE (1998) Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol* 438:319-326
- McGavin, Donald M (2009) Pathologie der Haustiere. Urban & Fischer in Elsevier 1408-1409
- McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM (2000) Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:703-708

- Messmer EM, Torres Suarez E, Mackert MI, Zapp DM, Kampik A (2005) [In vivo confocal microscopy in blepharitis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222:894-900
- Milz S, Neufang J, Higashiyama I, Putz R, Benjamin M (2005) An immunohistochemical study of the extracellular matrix of the tarsal plate in the upper eyelid in human beings. *J Anat* 206:37-45
- Miraglia T, Gomes NF (1969) The meibomian glands of the marmoset (*Callithrix jacchus*). *Acta Anat (Basel)* 74:104-113
- Moore CP (1999) *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia
- Naranjo C, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Pena T (2005) Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. *Vet Parasitol* 133:37-47
- Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB (2007) Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:34-39
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1992) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Parey 423-435
- Nicolaides N, Santos EC, Smith RE, Jester JV (1989) Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:946-951
- Obata H (2002) Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea* 21:S70-74
- Ofri R, Orgad K, Kass PH, Dikstein S (2007) Canine meibometry: establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *Vet J* 174:536-540
- Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K (2006) Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta* 369:17-28
- Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, Ishida N, Nakata K, Takeuchi T, Tsubota K (2003) Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 136:291-299
- Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J (2001) Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. *Ophthalmic Res* 33:170-175
- Osgood JK, Dougherty JM, McCulley JP (1989) The role of wax and sterol esters of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:1958-1961
- Papier A, Tuttle DJ, Mahar TJ (2007) Differential diagnosis of the swollen red eyelid. *Am Fam Physician* 76:1815-1824
- Pena MT, Naranjo C, Klauss G, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Davidson MG, Dubielzig RR (2008) Histopathological features of ocular leishmaniosis in the dog. *J Comp Pathol* 138:32-39

- Perra MT, Lantini MS, Serra A, Cossu M, De Martini G, Sirigu P (1990) Human meibomian glands: a histochemical study for androgen metabolic enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:771-775
- Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, Chuchovski PT, Pereira IC, Tseng SC (1990) Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 97:985-991
- Read RA, Lucas J (2001) Lipogranulomatous conjunctivitis: clinical findings from 21 eyes in 13 cats. *Vet Ophthalmol* 4:93-98
- Roberts SM, Severin GA, Lavach JD (1986) Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog: 200 cases (1975-1983). *J Am Vet Med Assoc* 189:1355-1359
- Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, Sullivan BD, Sullivan DA (2000) Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 84:76-84
- Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR (1983) Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 101:557-558
- Royle L, Matthews E, Corfield A, Berry M, Rudd PM, Dwek RA, Carrington SD (2008) Glycan structures of ocular surface mucins in man, rabbit and dog display species differences. *Glycoconj J* 25:763-773
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR (2001) Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 286:2114-2119
- Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA (2006) Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res* 83:291-296
- Schirra F, Ruprecht KW (2004) [Dry eye. An update on epidemiology, diagnosis, therapy and new concepts.]. *Ophthalmologie* 101:10-18
- Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, Rowley P, Treister NS, Sullivan DA (2005) Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3666-3675
- Seifert P, Spitznas M (1996) Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234:648-656
- Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K (1995) Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113:1266-1270
- Shine WE, McCulley JP (2004) Meibomianitis: polar lipid abnormalities. *Cornea* 23:781-783
- Shine WE, McCulley JP (1998) Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 116:849-852

Shine WE, McCulley JP, Pandya AG (2003) Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 76:417-420

Sirigu P, Shen RL, Pinto da Silva P (1992) Human meibomian glands: the ultrastructure of acinar cells as viewed by thin section and freeze-fracture transmission electron microscopies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:2284-2292

Stoeckelhuber M, Stoeckelhuber BM, Welsch U (2003) Human glands of Moll: histochemical and ultrastructural characterization of the glands of Moll in the human eyelid. *J Invest Dermatol* 121:28-36

Straatsma BR (1959) Cystic degeneration of the meibomian glands. *AMA Arch Ophthalmol* 61:918-927

Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, Toda I, Doane MG, Evans JE, Wickham LA (2000) Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3732-3742

Suzuki T, Sullivan BD, Liu M, Schirra F, Richards SM, Yamagami H, Sullivan DA (2002) Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 506:483-488

Tiffany JM (1995) Physiological Functions of the Meibomian Glands. *Progress in Retinal and Eye Research* 14

Tiffany JM (1985) The role of meibomian secretion in the tears. *Trans Ophthalmol Soc U K* 104 (Pt 4):396-401

Turk M, Ozturk I, Sener AG, Kucukbay S, Afsar I, Maden A (2007) Comparison of incidence of Demodex folliculorum on the eyelash follicule in normal people and blepharitis patients. *Turkiye Parazit Derg* 31:296-297

Walde I (2008) Augenheilkunde. Lehrbuch und Atlas; Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen. Schattauer 31-36

Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA (2000) Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 78:146-153

Wolff (1946) The muco- cutaneous junction of the lidmargin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK* 66:291-308

Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T, Ermis SS, Yilmazer M, Cevrioglu S, Aktepe F, Kose S (2008) Meibomian gland alterations in polycystic ovary syndrome. *Curr Eye Res* 33:133-138

Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ (1999) Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 117:723-729

Yuksel (2005) Congenital synchronous adenomas of meibomian and moll glands of the eyelid in a calf.

10 Anhang

10.1 Anhang zum Kapitel Material und Methoden

10.1.1 Reagenzien und Verbrauchsmaterialien für die Gewebeentnahme und Formalin

Fixierung

- Formalin 4% (Fa. SAV Liquid Production, Deutschland)
- Latexhandschuhe (Fa. Softline, Deutschland)
- Einbettkassetten (Fa. Engelbrecht, Deutschland)
- Filterpapier

10.1.2 Geräte für die Herstellung von Paraffinschnitten

- Gewebentwässerungs- und Einbettautomat Tissue- Tec V.I.P. 5 (Fa. Vogel, Deutschland)
- Paraffinausgießstation PA/5,9 (Fa. Chirurgie und Elektromechnik GmbH, Deutschland) mit Paraffindispenser, Vorwärmeinheit und Kühlplatte
- Rotationsmikrotom HM 325 (Fa. MICROM GmbH, Deutschland)
- Paraffinstreckbad (Fa. Medax Nagel GmbH, Deutschland)
- Wärmeplatte Typ SP12
- Brutschrank Typ A (Fa. Melag, Deutschland)
- Färbegerät Auto Stainer XL (Fa. Leica, Deutschland)
- Eindeckautomat CV5030 (Fa. Leica, Deutschland)

10.1.3 Verbrauchsmaterialien für die Herstellung von Paraffinschnitten

- Paraffin (Fa. Engelbrecht, Deutschland)
- Mikrotom Klingen (Fa. Microm SEC 35)
- Objektträger Super Frost (Fa. Langenbrinck, Deutschland)
- Deckgläser (Fa. Langenbrinck, Deutschland)

10.1.4 Färbelösungen

- Hämalaum nach Mayr (Fa. Roth)
- wässriges Eosin 1% (Fa. Waldeck)
- Schiff'sches Reagenz (Fa. Merck)
- Perjodsäure 1% (Fa. Merck)

10.2 Tabelle des Untersuchungsmaterials

Tabelle 39: Detaillierte Daten zu den 56 Hunden, von denen die Augenlider entnommen und untersucht wurden. Definition der Zahlen siehe Legende Tabelle 38.

Tier-Nr.	V-Nr.	S-Nr.	Rasse	Alter	Absolutes Alter	Geschlecht	Zeitspanne zwischen Tod und Probennahme
1	1123/07	KKL	21	1	1 Jahr	1	1
2	1139/07	517/07	3	1	2 Monate	3	2
3	523/08	119/08	1	1	1,3 Jahre	3	2
4	526/08	72/08	44	1	1,5 Jahre	1	3
5	527/08	105/08	7	1	1,5 Monate	1	3
6	533/08	110/08	1	1	3 Monate	1	2
7	537/08	51/08	24	1	3 Monate	1	1
8	538/08	52/08	24	1	10 Wochen	1	2
9	547/08	687/07	44	1	9 Monate	3	3
10	552/08	201/08	14	1	1 Jahr	2	2
11	923/08	357/08	25	1	1 Monat	1	2
12	936/08	270/08	18	1	2,5 Monate	1	2
13	1098/07	KKL	8	2	2 Jahre	3	1
14	1117/07	KKL	22	2	4 Jahre	2	1
15	463/08	556/07	16	2	2,5 Jahre	1	1
16	465/08	566/07	18	2	2 Jahre	1	2
17	522/08	104/08	30	2	2,4 Jahre	1	2
18	544/08	786/07	8	2	3 Jahre	3	2
19	553/08	654/07	21	2	2 Jahre	1	3
20	558/08	179/08	2	2	4 Jahre	1	3
21	932/08	344/08	1	2	4 Jahre	1	2
22	933/08	309/08	30	2	2 Jahre	1	3
23	1062/08	440/08	7	2	2 Jahre	2	2
24	1143/07	536/07	31	3	6 Jahre	3	2

Fortsetzung Tabelle 39

25	466/08	590/07	1	3	6 Jahre	3	2
26	524/08	87/08	28	3	7 Jahre	3	3
27	529/08	133/08	5	3	5 Jahre	2	3
28	530/08	83/08	27	3	6 Jahre	3	2
29	542/08	754/07	22	3	6 Jahre	3	3
30	927/08	301/08	42	3	7 Jahre	4	2
31	937/08	262/08	18	3	6 Jahre	3	3
32	1066/08	415/08	18	3	6 Jahre	2	2
33	1088/08	525/08	1	3	5 Jahre	1	3
34	1089/08	533/08	42	3	6 Jahre	1	3
35	1095/07	KKL	12	4	8 Jahre	3	2
36	1118/07	KKL	40	4	10 Jahre	3	1
37	1124/07	KKL	38	4	10 Jahre	1	1
38	1129/07	KKL	39	4	10 Jahre	3	3
39	1138/07	436/07	44	4	10 Jahre	4	1
40	528/08	86/08	49	4	9 Jahre	1	2
41	940/08	271/08	8	4	8 Jahre	3	2
42	1065/08	444/08	41	4	10 Jahre	2	3
43	1064/08	473/08	8	4	10 Jahre	1	2
44	1087/08	509/08	44	4	10 Jahre	3	3
45	1092/07	KKL	1	5	11 Jahre	4	1
46	1096/07	KKL	3	5	19 Jahre	4	2
47	1113/07	KKL	46	5	11 Jahre	4	1
48	1114/07	KKL	47	5	12 Jahre	2	1
49	1115/07	KKL	37	5	14 Jahre	3	1
50	1119/07	KKL	45	5	13 Jahre	3	1
51	1280/07	618/07	20	5	14,5 Jahre	1	2
52	520/08	73/08	1	5	11 Jahre	3	2
53	532/08	106/08	50	5	13 Jahre	3	2
54	540/08	182/08	10	5	13 Jahre	1	3
55	543/08	26/08	45	5	11 Jahre	1	2
56	1063/08	482/08	9	5	12 Jahre	3	3

Abk.: Tier-Nr. = Tier-Nummer, V-Nr. = Versuchs-Nummer, S-Nr. = Sektions-Nummer, KKL
= Kleintierklinik

10.3 Legende zur Tabelle des Untersuchungsmaterials

Tabelle 40: Legende zu den Abkürzungen der Daten der 56 Hunde, von denen Augenlider entnommen und untersucht wurden

Rasse	1 = Schäferhund, 2 = Chihuahua Mix, 3 = Shih Tzu, 5 = Boxer, 7 = Terrier Mix, 8 = Mischling, 9 = Mittelschnauzer Mix, 10 = Cocker, 12 = Husky, 14 = Dogge, 16 = Cavalier King Charles, 18 = Englische Bulldogge, 20 = Collie, 21 = Beagle, 22 = Berner Sennenhund, 24 = Staffordshire Mix, 25 = Pudel, 27 = Deutsch Kurzhaar, 28 = Schweizer Sennenhund, 30 = Rehpinscher, 31 = Labrador, 37 = Tibet Spaniel, 38 = WHWT, 39 = Tibet Terrier, 40 = Französische Bulldogge, 41 = Spitz Mix, 42 = Mittelschnauzer, 44 = Schäferhund Mix, 45 = Rauhaardackel, 46 = Labrador Mix, 47 = Border Collie, 49 = Yorcki Mix, 50 = Cocker Mix
Alter	1 = von 0 – unter 2 Jahren 2 = von 2 – unter 5 Jahren 3 = von 5 – unter 8 Jahren 4 = von 8 – unter 11 Jahren 5 = über 11 Jahre
Geschlecht	1 = weiblich nicht kastriert 2 = weiblich kastriert 3 = männlich nicht kastriert 4 = männlich kastriert
Zeitspanne zwischen Tot und Probennahme	1 = Entnahme am Tag des Todes 2 = Abstand zw. Todeszeitpunkt und Entnahme ein Tag (max. 24h) 3 = Abstand zw. Todeszeitpunkt und Entnahme zwei Tage (max. 48h)

Abk.: zw. = zwischen, max. = maximal

10.4 Liste mit Untersuchungsbereichen der lichtmikroskopischen Beurteilung

Untersuchungsbereiche zur histologischen Untersuchung und Bewertung des Lidgewebes und der Meibom Drüsen im Augenlid des Hundes

1. **Azinus** (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 1.1. Dilatation / Zyste (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 1.2. Atrophie (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 1.3. Basalmembran (0= keine Verdickung, 1= Verdickung)
 - 1.4. Retention von Lipiden (0= nein, 1= ja)
 - 1.5. Entzündung (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 1.5.1. Typ (1= eitrig, 2= granulomatös, 3= Granulationsgewebe, 4= lymphoplasmazellulär, 5= fibrinös, 6= serös, 7= eosinophil, 8= folliculär, 9= pyogranulomatös, 10= ulzerativ, 11= nekrotisierend, 12= mastzellulär)
 - 1.5.2. Grad (1= geringgradig, 2= mittelgradig, 3= hochgradig, 4= massiv)
 - 1.5.3. Alter (1= akut, 2= chronisch, 3= subakut, 4= chronisch aktiv)
 - 1.5.4. Verteilung (1= fokal, 2= multifokal, 3= diffus)
 - 1.6. Kollagene Fasern (0= nicht vorhanden, 1= periazinär, 2= intraazinär, 3= peri- + intraazinär)
 - 1.7. Neoplasie (0= nicht vorhanden, 1= Adenom, 2= Adenokarzinom, 3= Epitheliom)
 - 1.8. Pigmentspeicherung, Lipofuszin (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 1.9. Melanose (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
2. **Ausführungsgang** (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 2.1. Dilatation (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 2.2. Hyperkeratose (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 2.3. Sekretretention des Ausführungsganges (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 2.4. Entzündung (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)

Typ (siehe 1.5.1), Grad (siehe 1.5.2), Alter (siehe 1.5.3), Verteilung (siehe 1.5.4)
3. **Lidrand** (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 3.1. Makroskopische Veränderungen (0= nicht vorhanden, 1= Umfangsvermehrung:
 - 1.1 Melanozytom, 1.2 Malignes Melanom, 1.3 Plattenepithelkarzinom, 1.4 Papillom, 1.5 Adenom, 2= Narbe)
 - 3.2. Mikroskopische Veränderungen (0= nicht vorhanden, 1= Umfangsvermehrung:
 - 1.1 Melanozytom, 1.2 Malignes Melanom, 1.3 Plattenepithelkarzinom, 1.4 Papillom, 1.5 Adenom, 2= Narbe)

4. **Konjunktiva** (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)
 - 4.1. Entzündung (0= nicht vorhanden, 1= vorhanden)

Typ (siehe 1.5.1), Grad (siehe 1.5.2), Alter (siehe 1.5.3), Verteilung (siehe 1.5.4)
 - 4.2. Degenerative Veränderungen (0 =nicht vorhanden, 1= vakuolär bis ballonierend, 2= Hyperkeratose)
 - 4.3. Regelmäßigkeit (0= nein, 1= ja)
 - 4.4. Pigmentierung (0= nein, 1= Ja, ohne melanozytäre Inkontinenz, 2= Ja, mit melanozytärer Inkontinenz)
5. **Mukokutaner Übergang** (0= nicht vorhanden, 1= Lage am Wimpernsaum, 2= vor, 3= hinter dem Ausführungsgang der Meibom Drüsen)
6. **Allgemeine Veränderungen** (0= nicht vorhanden, 1= Chalazion, Hagelkorn, 2= Leishmanien, 3= Demodex, 4= Blepharitis, 5= Follikulitis, 6= Perifollikulitis, 7= Lidrandentzündung, 8= Konkremente in der Schweißdrüse, 9= Schweißdrüsenentzündung, 10= Drüsenduplikation)

10.5 Übersichtstabelle zu 10.4

Tabelle 41: Übersichtstabelle zu den Untersuchungsbereichen der Lichtmikroskopischen Beurteilung

Nr.	Ras	Alt	Ge	1. Azinus	2. Ausf.gang	3. Lidrand	4. Konj.	5. Mk-Überg.	6. Allg. Veränd.
① nasal				1.1.	2.1.	3.1.	4.1.	5.1.	
				1.2.	2.2.	1.	1.		
				1.3.	2.3.	2.	2.		
				1.4.	2.4.	3.2.	3.		
				1.5.	1.	1.	4.2.		
				1.	2.	2.	4.3.		
				2.	3.		4.4.		
				3.	4.				
				4.					
1.6.									
1.7.									
1.8.									
② medial				1.1.	2.1.	3.1.	4.1.	5.1.	
				1.2.	2.2.	1.	1.		
				1.3.	2.3.	2.	2.		
				1.4.	2.4.	3.2.	3.		
				1.5.	1.	1.	4.2.		
				1.	2.	2.	4.3.		
				2.	3.		4.4.		
				3.	4.				
				4.					
1.6.									
1.7.									
1.8.									
③ temporal				1.1.	2.1.	3.1.	4.1.	5.1.	
				1.2.	2.2.	1.	1.		
				1.3.	2.3.	2.	2.		
				1.4.	2.4.	3.2.	3.		
				1.5.	1.	1.	4.2.		
				1.	2.	2.	4.3.		
				2.	3.		4.4.		
				3.	4.				
				4.					
1.6.									
1.7.									
1.8.									

10.6 Anhang zum Kapitel Ergebnisse

10.6.1 Übersicht der unterschiedlichen Befunde bei den 56 Tieren

Tabelle 42: Histopathologische Diagnosen und weitere Befunde der 56 Hunde

Nr.	Histopathologische Diagnose	Betroffener Gewebereich		Weitere Befunde	MGD verdächtig
		OD	OS		
1	minimale chron. aktive fok. eitrige M		C3	Herz-Kreislaufversagen	Nein
2	minimale chron. aktive mfok. eitrige Pfol	A1		Herz-Kreislaufversagen, Lungenödem	Nein
3	obB	obB		Septikämie	Nein
4	obB	obB		Omentitis, Hämorrhagien in der Schleimhaut	Nein
5	a. ggr. chron. mfok. mastzell. Ble b. mgr. chron. mfok. mastzell. Ble c. ggr. chron. mfok. eosin. Pfol	a. B1,2,3	b. C1,2,3, D1,3 c. D2	Tonsillitis, Lymphadenitis, Myositis, Pannikulitis	Nein
6	minimale akute mfok. nekrotische M		C2	Invagination des Colons	Nein
7	a. ggr. subakute mfok. eosin. M b. ggr. subakute mfok. eitrige M c. minimale subakute fok. eitrige Pfol	a. A2 b. B1,2,3 c. B2	b. C2, D2	Parvovirose	Nein
8	obB	obB		Parvovirose	Ja
9	a. ggr. subakute mfok. eosin. M b. ggr. subakute mfok. eosin. Ble c. minimale subakute mfok. eosin. Pfol	b. A3	a. C2, D2 c. C3	Parvovirose	Ja
10	obB	obB		Kardiogener Schock	Nein
11	obB	obB		Vit. D3 Intoxikation, fragliche Staupeinfektion	Nein

Fortsetzung Tabelle 42

12	a. ggr. akute mfok. eitrig M b. ggr. chron. mfok. eosin. Ble c. minimale chron. mfok. eosin. Ble d. ggr. chron. aktive mfok. eitrig Ble e. minimale chron. aktive mfok. eitrig Pfol	a. A2, B2 b. A2, B3 d. A3, B2 e. B3	c. D2	Tonsillitis Urämie, Exogene Intoxikation	Nein
13	obB	obB		Unfalltier, traumatische Peritonitis	Nein
14	a. ggr. chron. mfok. pyogran. M b. ggr. chron. mfok. granulo. M c. mgr. chron. diffuse granulo. M d. minimale chron. aktive mfok. eitrig Pfol	a. A3 b. B1,2,3, d. A1	c. C1,2,3, D1,2,3	Polyarthritis, HD, ED	Ja
15	a. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M b. ggr. chron. mfok. eosin. Ble c. minimale chron. fok. eosin. Fol d. mgr. chron. mfok. eosin. Pfol e. ggr. chron. mfok. eosin. Pfol	a. A2,3, B1 c. B3 d. B1,3	b. C1,2 e. D2	Parvovirose fraglich, Enteritis	Nein
16	a. minimale chron. aktive mfok. eitrig M mit Entz. des Au b. minimale chron. mfok. eosin. Pfol c. minimale chron. aktive mfok. eitrig Pfol	a. B1 b. B1	b. C1 c. D1	Herz- Kreislaufversagen, Zwerchfellshochstand	Nein
17	obB	obB		Leukoenzepha- lomyelitis	Nein
18	obB	obB		malignes Lymphom, osteorenales und/oder paraneoplastisches Syndrom, Nephritis	Ja
19	a. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M b. minimale chron. aktive mfok. eitrig Fol c. minimale chron. mfok. eosin. Pfol	b. B2	a. C2, D2 c. C2	Leptospirose	Ja

Fortsetzung Tabelle 42

20	obB	obB		Rhinitis, Bronchopneumonie, Schädelhirntrauma	Nein
21	a. mgr. chron. mfok. eosin. M b. ggr. chron. aktive mfok. eitriges Pfol c. mgr. chron. mfok. eosin. Pfol d. Demodex Milben	a. A1,2,3, B1,2 b. A1,B3	a. C2,D2,3 c. D3 d. D2	Schock	Ja
22	obB	obB		Herz- Kreislaufversagen	Nein
23	obB	obB		Peritonitis, Striktur Magenausgang	Nein
24	obB	obB		Herz- Kreislaufversagen	Nein
25	a. ggr. chron. fok. granulo. M b. minimale akute mfok. eitriges K c. minimale chron. aktive fok. eitriges Pfol	a. A2 b. A1	c. C3	Leptospirose	Ja
26	a. ggr. chron. mfok. eosin. M b. ggr. chron. mfok. eosin. Pfol		a. D2 b. C3,D2,3	Nekrose und Ruptur eines Leberlappens	Ja
27	a. ggr. chron. aktive fok. eitriges M b. mgr. chron. mfok. granulo. M c. mgr. chron. diffuse granulo. M d. ggr. chron. mfok. eosin. Ble e. minimale chron. aktive mfok. eitriges Pfol f. ggr. chron. mfok. eosin. Pfol	a. A1,B3 b. A2,3, B1,2 e. A1 f. A2	c. C1,2,3, D1,2,3 d. C3 e. D3 f. D2	Myokarditis, Lungenfibrose, Herz- Kreislaufversagen	Ja

Fortsetzung Tabelle 42

28	a. mgr. chron. aktive mfok. eitrig M b. ggr. chron. mfok. granulo. M	a. A2,3	b. C2,D1,2	Cumarinintoxikation	Nein
29	ggr. akute mfok. eitrig M	A1,2		Maligne Histiozytose	Ja
30	a. minimale chron. aktive mfok. eitrig M b. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M c. ggr. chron. mfok. granulo. M d. ggr. chron. mfok. eosin. Pfol e. Adenom der Drüsenzellen	a. B2	b. C2 c. D2 d. C3,D1 e. C2	Schock	Nein
31	minimale chron. mfok. eosin. Pfol		C1	Oligodendrogliom	Nein
32	a. mgr. chron. mfok. pyogran. M b. ggr. chron. mfok. eosin. M c. minimale chron. aktive mfok. eitrig M d. ggr. chron. aktive mfok. eitrig Pfol e. minimale chron. aktive mfok. eitrig SchwE f. ggr. chron. mfok. pyogran. SchwE	a. B1,2	b. D2 c. D3 d. C3, D1 e. C1 f. D1,3	Schock	Nein
33	ggr. chron. mfok. eosin. M	A2, B2		Kardiomyopathie, Leberverfettung	Ja
34	obB	obB		Kardiomyopathie, Lungenfibrose	Nein
35	obB	obB		Rupturierter Milztumor	Ja
36	a. ggr. subakute fok. eitrig M b. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M c. minimale chron. fok. eosin. M d. minimale chron. mfok. eosin. Pfol	a. B1 d. B1	b. C1,3 c. C2	Tumor im Gehirn, Epilepsie	Nein
37	minimale chron. fok. eosin. Ble		A1	Bandscheibenvorfall	Nein
38	obB	obB		Herz- Kreislaufversagen	Nein

Fortsetzung Tabelle 42

39	minimale chron. aktive fok. eitrig M	A2		Nocardiose/ Streptotrichose	Nein
40	a. mgr. akute mfok. nekrot. M b. ggr. akute mfok. ulzerative K c. minimale subakute mfok. eitrig Ble d. Adenom der Drüsenzellen	a.A1,2,3, B2 b. A1, B3 c. B2	a.C1,2,3, D2 b.C1 d. D3	Malignes Ameloblastom, Rindenadenom, Hyperadrenokortizismus, Magenulzera	Nein
41	a. ggr. akute mfok. eitrig M b. minimale akute fok. eitrig M c. ggr. chron. fok. granulo. M	a.A1,2,3, B2	b. D3 c. C1	Herz-Kreislaufversagen, Karzinom der Speicheldrüse	Nein
42	minimale chron. mfok. eosin. Fol	A1		Meningiom, Adenom der Nebeniere, Endokardiose, Leberzirrhose	Nein
43	obB	obB		Spindelzelltumor im Bauchraum	Ja
44	a. hgr. chron. diffuse granulo. M b. mgr. chron. mfok. granulo. M c. Adenom der Drüsenzellen	a. A1,2,3, B1,2,3 c. B2	b.C1,2,3, D2	Endokardiose, Pankreas Atrophie und Fibrosierung	Nein
45	ggr. chron. mfok. eosin. Pfol	A1,3		Herz-Kreislaufversagen	Ja
46	a. hgr. chron. aktive mfok. eitrig M b. hgr. chron. aktive diffuse eitrig M c. ggr. chron. aktive mfok. eitrig Entz. des Au d. hgr. akute mfok. eitrig K e. ggr. chron. aktive mfok. eitrig Ble f. mgr. chron. aktive mfok. eitrig Pfol g. ggr. chron. aktive mfok. eitrig Pfol	a.A1,2,3, B2,3 c.A1,2, B2,3 d.A1,3,B3 e. A1,B2 f. A1,3	b.C1,2,3, D1,2,3 c.D2 e.C2,D1,2 g. D1	Herz-Kreislaufversagen	Ja
47	a. ggr. akute mfok. eitrig M und Entz des Ausfg b. ggr. chron. mfok. granulo. M	a. A2	b. C2	Tumor in der Beckenhöhle	Ja

Fortsetzung Tabelle 42

48	obB	obB		Darmtumor	Nein
49	a. mgr. akute mfok. eitrig K b. ggr. akute mfok. eitrig Ble c. ggr. chron. mfok. eosin. Ble d. minimale akute mfok. eitrig Fol e. minimale chron. mfok. pyogran. SchwE f. ggr. chron. mfok. granulo. SchwE g. dermales Melanozytom	a. A1,3, B1,3 b. A2 d. A1 e. A3 g. B2	a. C1,3, D1,3 c. C1,2 f. C3, D1	Herz-Kreislaufversagen	Ja
50	dermales Melanozytom	A2		Sublumbales Adenokarzinom	Nein
51	a. ggr. chron. mfok. granulo. M b. minimale chron. aktive mfok. eitrig M c. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M d. mgr. chron. mfok. eosin. Pfol e. Demodex Milben	a. B1 b. B2 d. A3, B1 e. A1, B1	c. C3 d. C1,2,3 e. C1,2,3	Ruptur der Harnblase	Nein
52	a. ggr. chron. aktive mfok. eitrig M b. ggr. akute mfok. eitrig Ble c. ggr. akute mfok. eitrig Pfol d. minimale chron. mfok. granulo. Pfol	a. A2 b. A2, B3 c. A1,3	b. C2 d. B1	Bronchialadenokarzinom, Endokardiose, Kardiomyopathie, Nephritis	Nein
53	obB	obB		Leiomyom, gutartige Hodentumore, Endokardiose, Lungenödem, Nephritis	Nein
54	a. mgr. chron. mfok. granulo. M b. ggr. chron. mfok. granulo. M c. ggr. chron. aktive mfok. eitrig SchwE	a. A2,3	b. D1,2,3 c. D2,3	Benigne Mammatumore, Leiomyome, Nephritis, Leberzirrhose	Ja
55	ggr. chron. aktive fok. eitrig Entzündung des Ausf		D2	Endokardiose, Myelomalazie	Nein
56	a. ggr. chron. mfok. granulo. M b. mgr. akute mfok. nekrot. M c. ggr. akute fok. nekrot. Fol	a. A1,2,3	b. C1,2 c. C1	Sertolizelltumor, Hyperadrenokortizismus, Retinaatrophie	Nein

Abk.: Nr. = Tier-Nummer, ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, chron. = chronisch, fok. = fokal, mfok. = multifokal, eosin. = eosinophil, granulo. = granulomatös, lympl. = lymphoplasmazellulär, mastzell. = mastzellulär, nekrot. = nekrotisierend, pyogran. = pyogranulomatös, Ble = Blepharitis, K = Konjunktivitis, Kon = Konkreme in den Schweißdrüsen, M = Meibomitis, Pfol = Perifollikulitis, SchwE = Schweißdrüsenentzündung, MGD = Meibomian Gland Dysfunction, A = oberes rechtes Augenlid, B = unteres rechtes Augenlid, C = oberes linkes Augenlid, D = unteres linkes Augenlid, 1 = nasaler Abschnitt, 2 = mittiger Abschnitt, 3 = temporaler Abschnitt, obB = ohne besonderen Befund, OD = Oculus dexter, OS = Oculus sinister

10.6.2 Gesamtdiagnosen pro Auge

Tabelle 43: Histopathologische Diagnosen und weitere Befunde bei Tieren pro Auge mit wenigstens vier bis sechs betroffenen Gewebereichen

Nr.	Histopathologische Diagnose	Gewebe Anzahl	Ort	Weitere Befunde	MGD ver- dächtig
5	ggr. bis mgr. chron. mfok. mastzell. und eosin. Ble, Pfol	6	OS	Tonsillitis, Lymphadenitis, Myositis, Pannikulitis	Nein
7	ggr. subakute mfok. eosin. und eitrig M und Pfol	4	OD	Parvovirose	Nein
12	ggr. akute, chron. aktiv bis chron. mfok. eitrig und eosin. M, Ble, Pfol	4	OD	Tonsillitis Urämie, Exogene Intoxikation	Nein
14	ggr. chron. aktiv bis chron. mfok. eitrig, granulo. und pyogran. M, Pfol	5	OD	Polyarthrit, HD, ED	Ja
	mgr. chron. diffuse granulo. M	6	OS		
15	ggr. bis mgr. chron. aktiv und chron. mfok. eitrig und eosin. M, Fol, Pfol	4	OD	Parvovirose fraglich, Enteritis	Nein
21	ggr. bis mgr. chron. aktiv und chron. mfok. eitrig und eosin. M, Pfol	6	OD	Schock	Ja
27	ggr. bis mgr. chron. aktiv bis chron. mfok. eitrig, eosino. und granulo. M, Pfol	6	OD	Myokarditis, Lungenfibrose, Herz- Kreislaufversagen	Ja
	mgr. chron. diffuse granulo. M ggr. chron. aktive bis chron. mfok. eitrig und eosin. Ble, Pfol	6	OS		
30	ggr. chron. aktiv bis chron. mfok. eitrig, eosin. und granulo. M, Pfol Adenom der Drüsenzellen	4	OS	Schock	Nein
32	ggr. chron. aktiv bis chron. mfok. eitrig, eosin. und pyogran M, Pfol, SchwE	5	OS	Schock	Nein

Fortsetzung Tabelle 43

40	ggr. bis mgr. akute und subakute mfok. eitrig, nekrot. und ulzerative M, K, Ble	5	OD	Malignes Ameloblastom, Rindenadenom, Hyperadrenokortizismus, Magenerkrankungen	Nein
	ggr. bis mgr. akute mfok. nekrot. und ulzerative M, K Adenom der Drüsenzellen	5	OS		
44	hgr. chron. diffuse granulo. M Adenom der Drüsenzellen	6	OD	Endokardiose, Pankreas Atrophie und Fibrosierung	Nein
	mgr. chron. mfok. granulo. M	4	OS		
46	ggr., mgr. bis hgr. akute bis chron. aktive mfok. eitrig M mit Entz. des Au, K, Ble, Pfol	5	OD	Herz-Kreislaufversagen	Ja
	ggr. bis hgr. chron. aktive diffus eitrig M und mfok. Entz. des Au, Ble, Pfol	6	OS		
49	ggr. bis mgr. akute mfok. eitrig K, Ble, Fol und chron. pyogran. SchwE dermales Melanozytom	6	OD	Herz-Kreislaufversagen	Ja
	ggr. bis mgr. akute mfok. eitrig K chron. eosin. und granulo. Ble, SchwE	5	OS		
51	ggr. bis mgr. chron. aktive und chron. mfok. eitrig, eosin. und granulo. M, Pfol Demodex Milben	4	OD	Ruptur der Harnblase	Nein
52	ggr. akute und chron. aktive mfok. eitrig M, Ble, Pfol	4	OD	Bronchialadenokarzinom, Endokardiose, Kardiomyopathie, Nephritis	Nein

Abk.: Nr. = Tier-Nummer, ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, chron. = chronisch, fok. = fokal, mfok. = multifokal, eosin. = eosinophil, granulo. = granulomatös, lymph. = lymphoplasmazellulär, mastzell. = mastzellulär, nekrot. = nekrotisierend, pyogran. = pyogranulomatös, Ble = Blepharitis, K = Konjunktivitis, Kon = Konkrement in den Schweißdrüsen, M = Meibomitis, Pfol = Perifollikulitis, SchwE = Schweißdrüsenentzündung, MGD = Meibomian Gland Dysfunction, A = oberes rechtes Augenlid, B = unteres rechtes Augenlid, C = oberes linkes Augenlid, D = unteres linkes Augenlid, 1 = nasaler Abschnitt, 2 = mittiger Abschnitt, 3 = temporaler Abschnitt, obB = ohne besonderen Befund, OD = Oculus dexter, OS = Oculus sinister

10.6.3 Tabelle der Tiere, die ein kombiniertes Auftreten der für eine mögliche MGD Erkrankung charakteristischen Kriterien zeigen, mit Angabe der Anzahl der betroffenen Gewebelokalisationen

Tabelle 44: Tiere mit den für eine mögliche MGD Erkrankung relevanten histologischen Befunden

Tier-Nr.	V-Nr.	AzA	AuD	AuH	AuS
27	529/08	9	8	3	3
5	527/08	3	3	2	7
9	547/08	4	4	3	3
7	537/08	1	2	5	4
54	540/08	10	10	2	5
28	530/08	9	8	5	7
45	1092/07	6	6	2	2
14	1117/07	9	10	1	5
41	940/08	3	6	3	8
44	1087/08	10	6	1	3
49	1115/07	12	11	5	6
47	1113/07	8	5	5	7
21	932/08	5	5	1	1
51	1280/07	6	6	1	6
43	1064/08	9	10	4	3
56	1063/08	9	9	6	5
46	1096/07	8	6	4	5
50	1119/07	5	5	1	2
40	528/08	7	8	1	3
26	524/08	4	6	2	5
33	1088/08	8	8	3	1
17	522/08	2	2	3	2
29	542/08	10	11	3	7
19	553/08	5	6	1	4
6	533/08	6	5	1	8
35	1095/07	6	10	3	9
53	532/08	1	2	1	5
1	1123/07	4	5	10	1
18	544/08	7	10	1	7
25	466/08	4	5	1	6

Fortsetzung Tabelle 44

8	538/08	1	2	4	9
24	1143/07	7	7	1	1
Ges		32	32	32	32

Abk.: Tier-Nr. = Tier-Nummer, V-Nr. = Versuchs-Nummer, AzA = Azinus Atrophie, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, Ges = insgesamt betroffene Tieranzahl

10.6.4 Tabelle der Tiere, die kein kombiniertes Auftreten der für eine mögliche MGD Erkrankung charakteristischen Kriterien zeigen, mit Angabe der Anzahl der betroffenen Gewebelokalisationen

Tabelle 45: Tiere ohne die für eine mögliche MGD Erkrankung relevanten histologischen Befunde

Tier-Nr.	V-Nr.	AzA	AuD	AuH	AuS
23	1062/08	1	1	0	2
42	1065/08	7	7	0	3
32	1066/08	4	4	0	1
34	1089/08	0	0	0	0
13	1098/07	8	10	0	2
48	1114/07	5	5	1	0
36	1118/07	3	2	0	3
37	1124/07	7	5	7	0
38	1129/07	0	0	1	0
39	1138/07	11	12	7	0
2	1139/07	1	1	0	2
15	463/08	5	7	0	3
16	465/08	3	4	5	0
52	520/08	5	1	9	0
3	523/08	0	0	1	6
4	526/08	9	11	0	3
55	543/08	2	1	0	1
10	552/08	1	0	3	0
20	558/08	0	0	0	8
11	923/08	0	0	10	0

Fortsetzung Tabelle 45

30	927/08	0	0	0	1
22	933/08	1	0	9	0
12	936/08	0	0	0	9
31	937/08	0	0	0	0
Ges	24	16	14	10	13

Abk.: Tier-Nr. = Tier-Nummer, V-Nr. = Versuchs-Nummer, AzA = Azinus Atrophie, AuD = Ausführungsgang Dilatation, AuH = Ausführungsgang Hyperkeratose, AuS = Ausführungsgang Sekretretention, Ges = insgesamt betroffene Tieranzahl

10.6.5 Vorkommen der MGD Kriterien im mittigen Lidabschnitt

Tabelle 46: Vorkommen von Kriterien, die für eine MGD sprechen in verschiedenen Kombinationen im mittigen Lidabschnitt bei 48 Tieren

Versch. Kombi.	In keinem Lid (Tier-Nr.)	In einem Lid (Tier-Nr.)	In zwei Lidern (Tier-Nr.)	In drei Lidern (Tier-Nr.)	In vier Lidern (Tier-Nr.)
1+2+3+4=1	1,2,3,4,6,7,10, 11,12,13,15,16, 20,22,23,30,31, 32,34,36,37,38, 39,40,41,44,50, 52,53,55	8,14,18,19, 21,25,33,35, 45,47,54	9,26,27,29	43,46,49	-
Tieranzahl	30 (62,5%)	11 (22,9%)	4 (8,3%)	3 (6,3%)	-
Tieranzahl	30 (62,5%)	18 (37,5%)			
1+2=1	3,7,10,11,12, 20,22,30,31, 34,38,52	1,2,8,16,23, 32,35,36,41, 53,55	9,13,18,47	6,21,25,26, 45,50	4,14,15,19,27, 29,33,37,39,40, 43,44,46,49,54
Tieranzahl	12 (25,0%)	11 (22,9%)	4 (8,3%)	6 (12,5%)	15 (31,3%)
Tieranzahl	12 (25,0%)	36 (75,0%)			

Fortsetzung Tabelle 46

1+2+3=1	2,3,4,6,7,10,11, 12,13,15,20,22, 23,30,31,32,34, 36,38,41,50,52, 53,55	1,8,14,16,18, 19,21,25,35, 40,44,47,54	9,26,27,29,33, 45	37,39,43,46, 49	-
Tieranzahl	24 (50,0%)	13 (27,0%)	6 (12,5%)	5 (10,5%)	-
Tieranzahl	24 (50,0%)	24 (50,0%)			
1+2+4=1	1,2,3,7,10,11, 12,13,16,20,22, 23,30,31,32,34, 36,37,38,39,41, 52,52,55	4,8,21,33,35, 40,50	9,18,27,44,45, 47	6,14,15,19, 25,26,43,46, 54	29,49
Tieranzahl	24 (50,0%)	7 (14,6%)	6 (12,5%)	9 (18,7%)	2 (4,2%)
Tieranzahl	24 (50,0%)	24 (50,0%)			

Abk.: Versch. Kombi. = verschiedene Kombinationen, Tier-Nr. = Tier-Nummer,

1 = Azinusatrophie, 2 = Ausführungsgangdilatation, 3 = Ausführungsgang Hyperkeratose,
4 = Ausführungsgang

11 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Corinna Eule für die Überlassung des interessanten Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung und Hilfe bei der Anfertigung und Korrektur dieser Arbeit.

Frau Dr. Elisabeth van der Grinten danke ich für die Hilfe bei der histologischen Beurteilung und Auswertung dieser Arbeit. Desweiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Olivia Kershaw für ihre allzeitige und spontane unterstützende Beratung bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D., für die großzügige Bereitstellung der Materialien und den Zugang zu den Räumen und zu den Geräten des Instituts für Tierpathologie der Freien Universität Berlin.

Ines und Dieter für die zuverlässige Unterstützung beim Zusammentragen der Proben und die allzeit aufmunternden Worte. Petra und Frau Dauer für die Hilfe sowie Tipps und Tricks im Labor.

Frau Dr. Arndt, Institut für Biometrie, Freie Universität Berlin für die statistische Unterstützung bei dieser Arbeit. Sprechen wir nun endlich die gleiche Sprache?

Thea, Sandra, Paul und Jörg für die Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit. Benni, Dir ganz besonders, Du weißt wofür. Vielen Dank.

Meinem Ehemann Flo für die ausgleichende Ruhe in der doch etwas nervenaufreibenden Zeit, mit einer viel zu ehrgeizigen Ehefrau. Nun könnten wir den Fachtierarzt ja auch noch angehen.

Meiner gesamten großen Familie für die jederzeitige, liebevolle Hilfe, die aufbauenden Worte und vor allem für die finanzielle Unterstützung.

Frau Dr. Krieger für: „Wir schaffen alles“.

Meinen Mädels Uli, Maria und Chrisi für inspirierende GNT-Pizza Partys, die unvergesslichen Schakra Öffnungen und vor allem für den Zusammenhalt auch in den stressigsten Zeiten. Thea, Jagoda, Kerstin, Domi und Nadine, jeder für die ihr eigenen, doch unvergesslichen verbindenden Momente. Meinen süßen Patho-Mädels Mareice und Niko für die lustigen und aufbauenden Mittwoch-Abende in der DK. Institutsfreunden für stärkende und inspirierende BK Mahlzeiten, Kuchen und Kaffee ohne Zucker (immer noch).

Danke.

12 Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Potsdam,

Anastasia Schleicher-Przytarski