

Langzeitergebnisse nach Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes

Long-term results after reconstruction of the nipple-areola complex

Autoren

Claas Spengler¹, Jörn Andreas Lohmeyer², Klaus Stephan Wittig²

Institute

- 1 HELIOS Kliniken Schwerin Plastische Chirurgie
- 2 Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie

Schlüsselwörter

Brustchirurgie, Mammarekonstruktion, Mamille, Aesthetisch-Plastische Chirurgie

Key words

Breast surgery, breast reconstruction, nipple, aesthetic-plastic surgery

eingereicht 26.02.2019

akzeptiert 14.05.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0946-0624>

Handchir Mikrochir Plast Chir 2020; 52: 75–82

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0722-1819

Korrespondenzadresse

Dr. Claas Spengler

HELIOS Kliniken Schwerin Plastische Chirurgie

Wismarsche Str. 393-397

19055 Schwerin

Tel.: (0385) 343 0026

Fax: (0385) 343 0027

E-Mail: claasspengler@gmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) ist ein ästhetisch und psychosozial bedeutender letzter Schritt bei der Rekonstruktion der Brust. Während die Rekonstruktion der Mamille unter Anwendung verschiedener Techniken in zahlreichen Publikationen untersucht wurde, gibt es unseres Wissens nur wenige Studien zu den Langzeitergebnissen nach Rekonstruktion der Areola. Daher untersuchen wir in dieser

Studie die Langzeitergebnisse nach Rekonstruktion der Areola bei Frauen mit autologer Brustrekonstruktion. Im Zeitraum von 2014 bis 2016 führten wir in unserer Klinik bei 126 Patientinnen eine Rekonstruktion des MAK durch. Die Areola wurde durch Vollhauttransplantation aus der Leiste oder den oberen Augenlidern rekonstruiert. Insgesamt wurden 27 Frauen mit einem medianen Alter von $52 \pm 8,6$ Jahren nach einem medianen Zeitraum von $1,7 \pm 0,7$ Jahren in Bezug auf Farbveränderungen, Größenveränderungen und Zufriedenheit mit dem Rekonstruktionsergebnis der MAK untersucht. Die Ergebnisse zeigen ein deutliches Ausbleichen bei guter Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Gesamtergebnis. Wir beobachteten eine durchschnittliche Größenzunahme der neuen Areolen um 13,9 % bei Vollhauttransplantation aus der Leiste und 34,6 % bei Vollhauttransplantation aus den oberen Augenlidern. Die Patientinnen sollten präoperativ über Ausbleichen und Größenveränderungen der neuen Areola informiert werden.

ABSTRACT

The reconstruction of the nipple-areola complex (NAC) is an aesthetically and psychosocial important final step in breast reconstruction. While numerous publications examine the long-term results using various techniques to reconstruct the nipple, to our knowledge there have been few studies on the long-term results after areolar reconstruction. The study therefore examines the long-term results after areola reconstruction in women with autologous breast reconstruction. In the period 2014-2016 we performed NAC reconstructions in 126 patients in our clinic. The areola was reconstructed by full skin transplantation from the groin or upper eyelids. A total of 27 women with a median age of 52 ± 8.6 years after a median period of 1.7 ± 0.7 years were examined with regard to colour change, size change and satisfaction with the reconstruction result of the MAK. The results showed a noticeable colour fading with good satisfaction of the patients with the result. We observed an increase in the size of the neoareoles by an average of 13,9 percent with full skin from the groin and 34,6 percent with full skin from the upper eyelids. Patients should be informed pre-operatively of colour fading and size changes of the neo-areola.

Einleitung

Die Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) steht an abschließender Stelle des Prozesses der Brustrekonstruktion. Sie führt dabei neben der Verbesserung von ästhetischen Gesichtspunkten auch zu einem verbesserten psychosozialen Wohlbefinden [1]. Zur Rekonstruktion des MAK haben sich im Laufe der Zeit vielfältige Möglichkeiten etabliert. Diese beinhalten neben diversen lokalen Lappenplastiken und dem Nipple Sharing zur Rekonstruktion der Mamille [18] die freie Vollhauttransplantation von verschiedenen Entnahmestellen (Leiste, Oberlid, Bauchhaut) zur Areolarekonstruktion [3, 12]. Eine grundsätzliche Alternative stellt das sogenannte 3D-Tattooing durch Integration von Licht und Schatten und damit Simulation dreidimensionaler Strukturen dar [6].

Bei einer unilateralen Rekonstruktion dient die Gegenseite als rekonstruktive Schablone (siehe ► **Abb. 1**). Bei einer bilateralen Rekonstruktion ist aufgrund der großen Variabilität von Größe, Form, Körperstatur sowie persönlichen Präferenzen der Patientinnen eine standardisierte Festlegung des MAK nicht möglich (siehe ► **Abb. 2**). Als grobe Richtlinie kann gelten, dass der Durchmesser der Areola bei einer Cup-Größe von B-C 42–48 mm betragen sollte. Der Mamillendurchmesser sowie die -höhe sollten etwa $\frac{1}{3}$ des Areoladurchmessers betragen [20]. Eine Untersuchung von insgesamt 600 MAKs in der asiatischen Population erbrachte folgende Werte: Der Areoladurchmesser betrug 40 mm, der Mamillendurchmesser 13 mm und die Mamillenhöhe 9 mm [16].

In unserer Klinik verwenden wir für die Rekonstruktion der Mamille einen modifizierten Star Flap, alternativ das Nipple Sharing. Die Areola rekonstruieren wir meist durch Vollhauttransplantation aus der Leiste oder Oberlidern. ► **Abb. 3** zeigt ein exemplarisches Beispiel unserer Rekonstruktionstechnik.

In der Literatur wird beschrieben, dass die rekonstruierte Mamille im postoperativen Verlauf oft einen Höhenverlust aufweist [4, 17]. Wenig ist jedoch bisher zu den langfristigen postoperativen Ergebnissen der Areolarekonstruktion veröffentlicht worden. Die vorliegende Studie konzentriert sich daher auf eine Untersuchung der Langzeitergebnisse nach Areola-Rekonstruktion.

Methodik

Die Studie wurde retrospektiv angelegt. Im Zeitraum 2014–2016 führten wir an unserer Klinik insgesamt 355 Eigengewebsrekonstruktionen durch. Im gleichen Zeitraum führten wir MAK-Rekonstruktionen bei 126 Patientinnen durch. Die betreffenden Patientinnen wurden telefonisch kontaktiert und im Rahmen einer Nachuntersuchung wurde die Areola auf Änderung der Größe im Vergleich zur intraoperativen Plangröße und Farbänderung untersucht. Die Patientinnen wurden zur Zufriedenheit befragt. Die Farbänderung wurde anhand einer durch uns festgelegten Skala bewertet, dargestellt in ► **Tab. 1**. Die Zufriedenheit der Patientinnen wurde in den Kategorien Zufriedenheit mit Farbe, Größe und Gesamtergebnis untersucht, dargestellt in ► **Tab. 2**. Von allen rekonstruierten MAKs wurden Fotografien angefertigt. In die Erstellung der Fotografien, Erhebung und Verwendung der Daten und Fotografien haben alle Patientinnen eingewilligt.



► **Abb. 1** Unilaterales Rekonstruktionsergebnis re. nach 1,4 Jahren, Entnahme der Vollhaut Leiste.



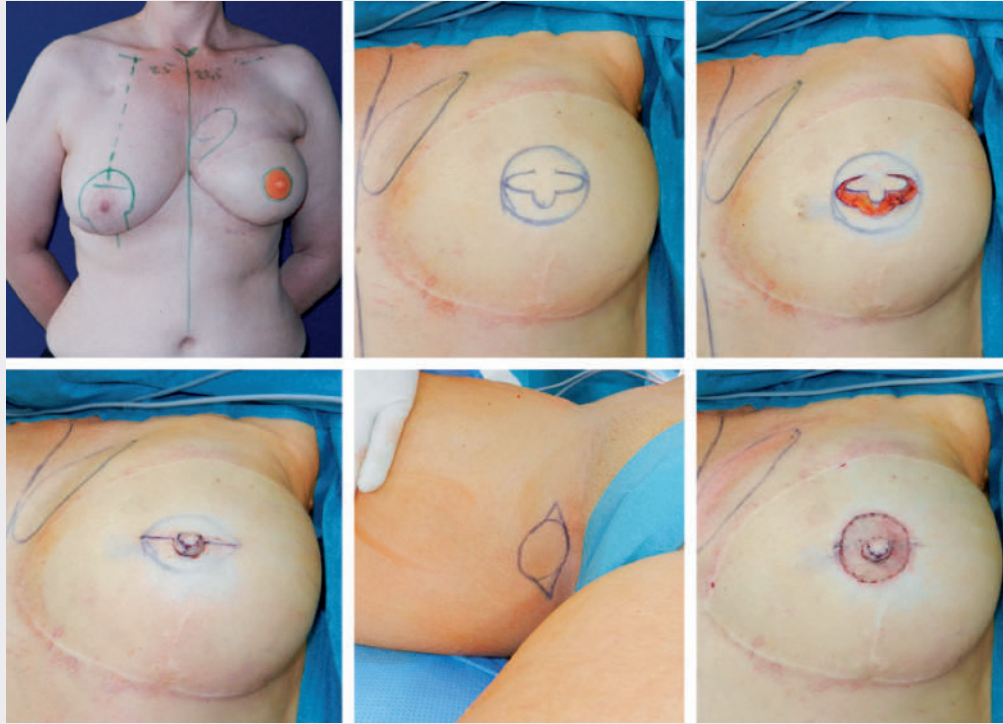
► **Abb. 2** Bilaterales Rekonstruktionsergebnis nach 1,7 Jahren, Entnahme der Vollhaut Leiste.

► **Tab. 1** Skala zur Bewertung des Farbunterschieds des Neo-MAKs zur umgebenden Brusthaut

Wert	Beschreibung
1	kaum vorhandene Abblassung, Areola deutlich dunkler als umgebende Brusthaut
2	erkennbare Abblassung, Areola noch dunkler als umgebende Brusthaut
3	deutliche Abblassung, Areola weist keinen Unterschied zur umgebenden Brusthaut auf
4	sehr starke Abblassung, Areola heller als umgebende Brusthaut

► **Tab. 2** Skala zur Bewertung der Patientenzufriedenheit hinsichtlich Größe, Form und Gesamtergebnis

Wert	Beschreibung
1	gar nicht zufrieden
2	eher zufrieden
3	zufrieden
4	sehr zufrieden



► **Abb. 3** Rekonstruktionstechnik unserer Klinik exemplarisch dargestellt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 27 Patientinnen untersucht. Durch das geographisch weit gefasste Einzugsgebiet der Klinik sowie teilweise erhebliche Follow-Up-Zeiträume, konnten nicht alle Patientinnen für eine Nachuntersuchung gewonnen werden. Das mediane Patientenalter betrug $52 \pm 8,6$ Jahre. Das mediane Follow-Up lag bei $1,7$ Jahren $\pm 0,7$ Jahre. Die durchschnittliche Plangröße des Neo-Areoladurchmessers betrug 38 mm. Bei 21 Patientinnen wurde die zur Rekonstruktion erforderliche Vollhaut aus der Leiste entnommen, bei 6 Patientinnen aus den Oberlidern.

Wir konnten eine mediane Größenzunahme der Areola von $6 \pm 4,2$ mm feststellen. Bezogen auf die durchschnittliche intraoperative Plangröße des Neo-Areoladurchmessers von 38 mm entspricht dies einer relativen Größenzunahme von 15% . Es zeigte sich, dass Areolen, welche durch Vollhauttransplantation von den Oberlidern rekonstruiert worden sind, eine im Vergleich zur Leistenhaut stärkere Größenzunahme aufwiesen ($5 \pm 3,2$ mm vs. $12,25 \pm 4,2$ mm). ► **Abb. 4** und ► **Abb. 5** stellen die Ergebnisse der Größenänderung der Neo-Areolen grafisch dar.

Es zeigte sich eine erkennbare Farbabblassung der Areolen mit noch erkennbarem Farbunterschied zur Brusthaut. Ein Unterschied bezüglich der Farbänderung zwischen Areolen, welche durch Vollhauttransplantation aus der Leiste oder den Oberlidern rekonstruiert worden sind, konnte nicht festgestellt werden. ► **Abb. 6** und ► **Abb. 7** zeigen die Ergebnisse grafisch. Grundsätzlich blieb aber die stärkere, für die Oberlidhaut typische Verschieblichkeit in gewissem Umfang erhalten.

Im Mittel waren alle Patientinnen mit dem Rekonstruktionsergebnis zufrieden. Eine mäßige Zufriedenheit zeigte sich im Bereich

der Farbänderung. Hinsichtlich der Größe waren alle Patientinnen zufrieden, dargestellt in ► **Abb. 8**.

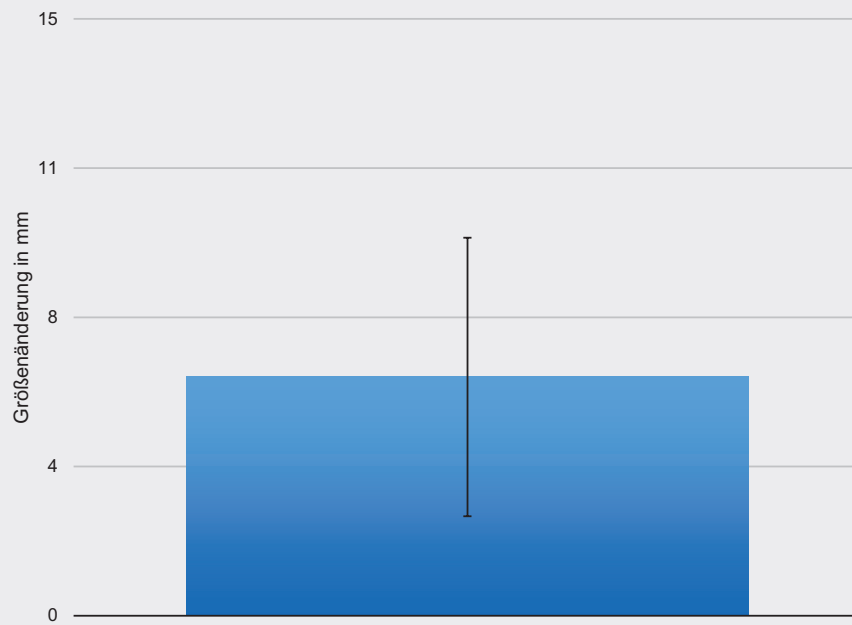
Die ► **Abb. 9**–► **Abb. 14** zeigen exemplarische Rekonstruktionsergebnisse aus unserer Klinik.

Diskussion

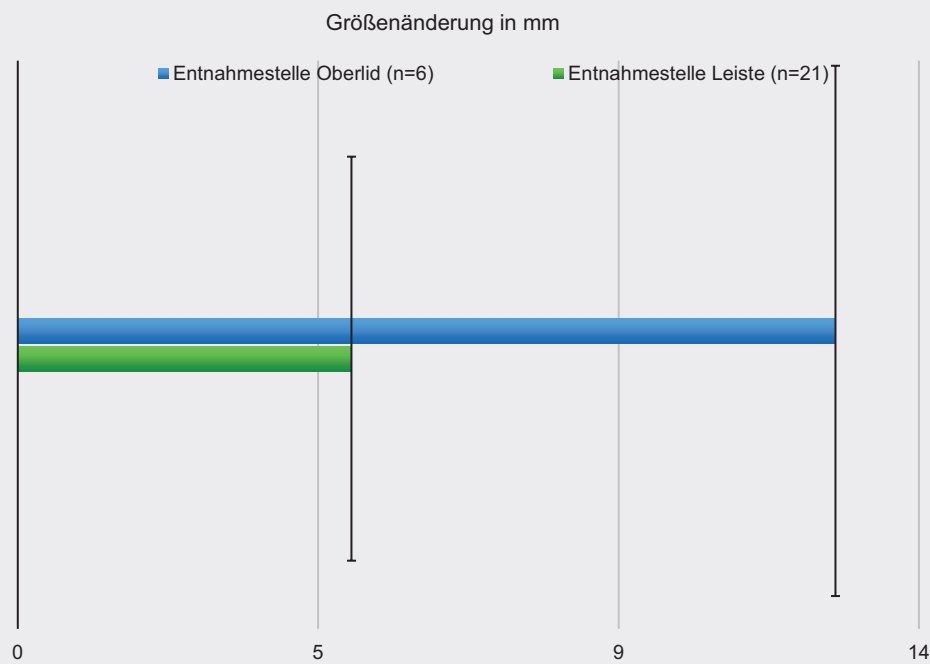
Es konnte eine erkennbare Größenzunahme der rekonstruierten Areolen gezeigt werden. Dies scheint zunächst paradox, da Spalthaut – oder Vollhauttransplantate in der Regel eine Kontraktur aufweisen [7]. Es ist jedoch möglich, dass die Rekonstruktion des MAK durch den star flap sowie die Deepithelisierung eines kreisförmigen Areals zu einer Schwächung der Lappenstruktur führt.

Die Aufweitung der rekonstruierten Areolen scheint hier ähnlich wie bei Mastopexien zu verlaufen. Die Literatur beschreibt seit langem das Problem der Aufweitung der Areola, insbesondere bei zirkumareolären Prozeduren, die Revisionen in bis zu 50% der Fälle notwendig machen [8]. Caterson et al. beschreiben, dass die Spannung der rekonstruierten Brust zu einem Projektionsverlust sowohl der Areola als auch der Mamille führt und vergleichen dies ebenfalls mit Mastopexie-Prozeduren, weisen aber nicht explizit auf eine Aufweitung der Areola hin [2].

Interessant ist der Unterschied zwischen den Entnahmeorten der Vollhaut zur Rekonstruktion der Areola. Hier wiesen die aus Oberlidvollhaut rekonstruierten Areolen eine deutlichere Größenzunahme auf als Areolen, welche aus Leistenvollhaut rekonstruiert worden sind. Die Gründe liegen aus unserer Sicht zum einen in der unterschiedlichen Hautstruktur von Leiste und Oberlid. So ist die Haut der Oberlider wesentlich dünner als Leistenhaut. Eine weitere



► **Abb. 4** Mediane Größenänderung aller Neo-Areolen (n = 27).

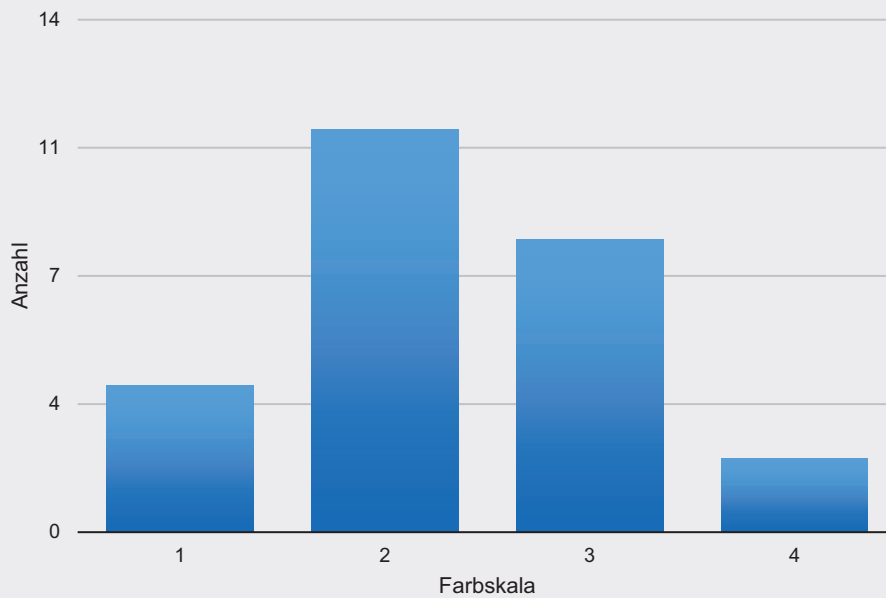


► **Abb. 5** Mediane Größenänderung der Neo-Areolen bei unterschiedlicher Entnahmestelle der Vollhaut.

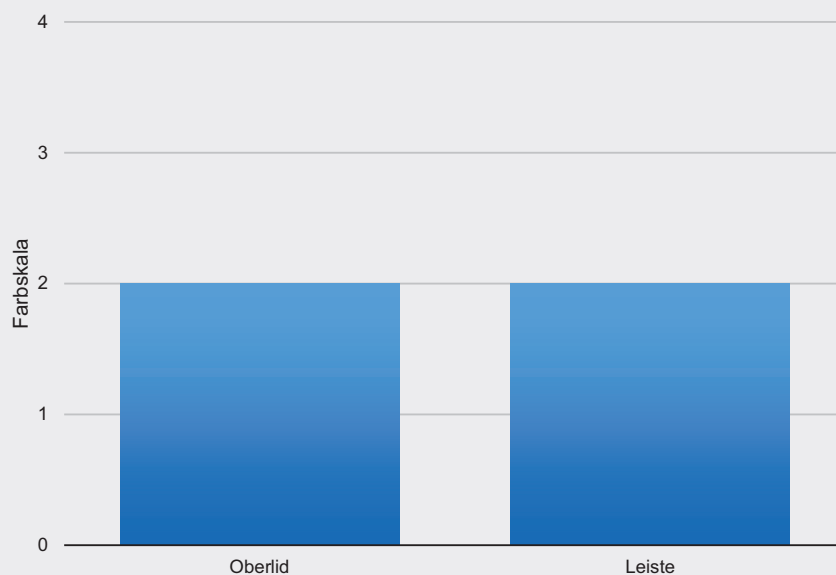
Erklärung liegt in der UV-Exposition der Oberlidhaut. Yutskovskaya et al. zeigten anhand morphologischer und molekularbiologischer Untersuchungen die Abnahme an elastischen Fasern mit steigendem Lebensalter [21]. Ein möglicher Faktor besteht in der beständigen UV-Exposition der Augenlider. Da die Leistenhaut wesentlich weniger UV-Strahlung ausgesetzt wird, kann auch eine unterschiedliche Konzentration und Ultrastruktur der elastischen Fasern

vermutet werden. Weniger elastische Fasern sowie die degenerative Auflockerung dieser bedeutet weniger Widerstand gegenüber dem radiären Zug und somit mehr Aufweitung im Vergleich zu der von UV-degenerativen Veränderungen abgeschirmten Leistenhaut.

Hinsichtlich der Farbänderung ist in der Literatur die Veränderung der Farbpigmente transplantierte Vollhaut beschrieben. So beschreiben Rathore et al. in einer retrospektiven Studie, die die



► **Abb. 6** Deskriptive Darstellung der Farbänderung der Neo-Areolen anhand der Farbskala.



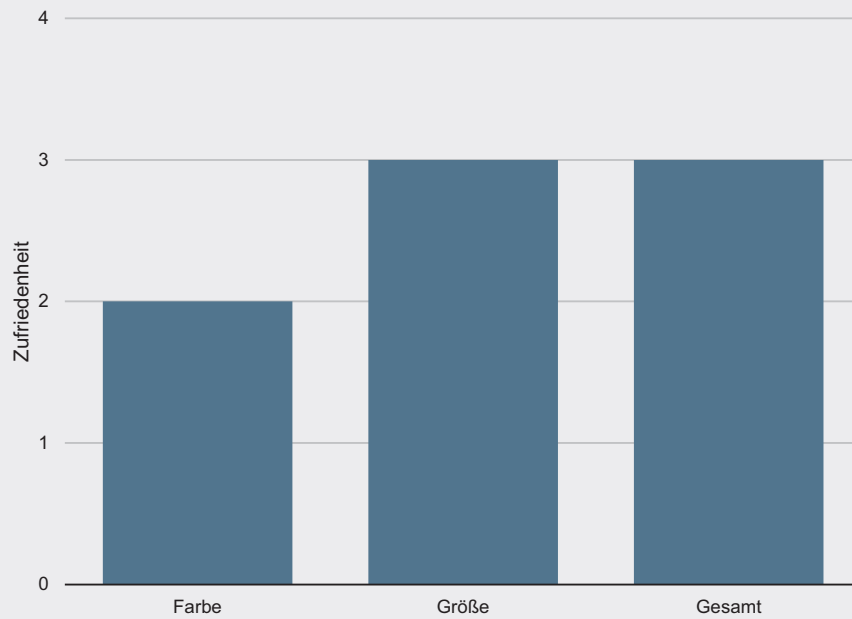
► **Abb. 7** Durchschnittliche Farbänderung der Neo-Areolen bei unterschiedlicher Entnahmestelle der Vollhaut anhand der Farbskala.

Langzeitergebnisse 100 periorbitaler Rekonstruktionen durch Vollhauttransplantation untersucht, in 6% aller Fälle eine Hypopigmentierung der Transplantate [15]. Die Autoren beobachteten im Übrigen keine Größenzunahme der Transplantate, sondern eine Kontraktur in 4% aller Fälle, was sie auf fehlende opponierende Kräfte gegenüber der Kontraktur der elastischen Fasern der Transplantate zurückführen, was unsere Erklärung des radiären Zugs nach MAK-Rekonstruktion unterstützen würde.

Eine andere Studie von Jacobs et al. untersucht die Ergebnisse nach Rekonstruktion von Defekten nach Moh's Chirurgie an der Nase zwischen lokalen Lappenplastiken und Vollhauttransplan-

tation. Die Autoren beschreiben hier eine Hypopigmentierung der Transplantate in 58% der Fälle [9].

Nach unserem Kenntnisstand gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Studie, die die Langzeitergebnisse der Areola-Rekonstruktion nach Brustwiederaufbau mit Eigengewebe untersucht. Es gibt jedoch eine ältere, ähnlich gerichtete Untersuchung von Pensler et al. [13]. Diese Studie untersuchte die Langzeitergebnisse nach 115 Rekonstruktionen des MAK bei 84 Patientinnen mit Brustverbrennungen. Die Autoren sahen kurzfristig gute ästhetische Ergebnisse der Areolarekonstruktion sowohl durch Tattooing als auch nach



► **Abb. 8:** Zufriedenheit mit dem Rekonstruktionsergebnis anhand Patientenbefragung.

Hauttransplantation, stellten jedoch auch eine signifikante Hypopigmentation bei beiden Techniken nach längerer Zeit fest [13].

Unsere Studie ist damit im Einklang: Es gab kaum eine Patientin, die nach einem längeren Zeitraum nicht wenigstens eine geringe Hypopigmentierung der transplantierten Vollhaut aufwies. Interessanterweise waren die Patientinnen mit dem Ergebnis dennoch zufrieden.

Auch dies ist im Einklang mit gängigen Studien. Jones et al. beschrieben anhand von 23 Fällen, in denen primär die Mamillenprojektion untersucht wurde, dass Projektion der Mamille und Patientenzufriedenheit nicht in Verbindung stehen [10].

Zwar untersuchte unsere Studie nicht die Mamillenprojektion, jedoch stellten auch wir fest, dass die Zufriedenheit der Patientinnen durch die Aufweitung der Areola nicht und durch die Hypopigmentierung nur gering beeinträchtigt wurde. Möglicherweise ist dies damit zu erklären, dass die MAK-Rekonstruktion an abschließender Stelle des Prozesses der Brustrekonstruktion steht und somit Dankbarkeit und eine emotionale Distanz zum durchgemachten Prozess überwiegen.

Die Tätowierung hat sich neben der Areola-Rekonstruktion durch Hauttransplantate zu einer Alternative entwickelt. Beim Tätowieren werden intradermale Pigmente eingebracht, welche aus Gemischen von Eisen – und Titanioxiden bestehen. Diese werden in die Dermis eingebracht. Dabei ist die Tiefe entscheidend: Zu oberflächlich eingebrachte Pigmente verwaschen und verlaufen, während zu tief eingebrachte Pigmente zu rasch durch Makrophagen resorbiert werden und damit der unerwünschte Prozess der Hypopigmentation zu schnell abläuft [5].

Spear et al. untersuchten 1995 die Langzeitergebnisse nach Areola-Tätowierung. Sie konnten zeigen, dass bis zu 9,5% der Areolen Revisionsprozeduren benötigten und bis zu 60% der Areolen als hell empfunden wurden [19]. Epidermale Pigmente lösen sich im

Rahmen der epidermalen Regeneration auf. Es verbleiben lediglich intradermal eingebrachte Pigmente. Diese werden teilweise durch Phagozytose absorbiert, weshalb die Tattoos nach drei bis vier Monaten abblässen und die Ränder unscharf werden. Die verbliebenen Pigmente werden hauptsächlich im Bereich der oberflächlichen Dermis in Fibroblasten gefunden. Es sind diese verbliebenen Pigmente, die das Langzeitergebnis nach einer Tätowierung beeinflussen. Die medizinische Tätowierung ist im Wesentlichen oberflächlicher als die „klassische“ Tätowierung. Daher wird auch ein größerer Anteil der Pigmente im Rahmen der epidermalen Regeneration verloren [14].

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen prospektive Vergleiche zwischen Methoden wie Tätowierung und der „klassischen“ Rekonstruktion der Areola durch Vollhauttransplantation noch aus. Weiterhin scheint die Tätowierung trotz der Vorteile der beschriebenen minimalen Morbidität und dem Fehlen einer Hebestelle wie beim Hauttransplantat selbst in Hinblick auf Langzeitfolgen durch den Verbleib verschiedenster Metallsalze sowie chemischer Additive im Organismus wenigstens nicht unproblematisch: In einer größeren Review-Studie von Kluger et al. konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Tätowierung und Krebsentstehung weder eindeutig nachgewiesen noch widerlegt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass der Zusammenhang zumindest unklar bleibt [11].

Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass die Areola-Rekonstruktion auch langfristig zu Ergebnissen führt, mit denen die Patientinnen zufrieden sind. Es zeigte sich jedoch eine erkennbare Aufweitung der Neo-Areolen sowie eine Hypopigmentierung. Dies sollte bei der Planung des Neo-MAK berücksichtigt werden bzw. die Patientinnen in der Aufklärung aktiv darauf hingewiesen werden. In unserer Klinik wird die



► **Abb. 9** Rekonstruktionsergebnis rechts nach 1,4J., Vollhauttransplantation aus der Leiste.



► **Abb. 12** Rekonstruktionsergebnis links nach 1,3 Jahren, Entnahme Leiste, Farbskala 3.



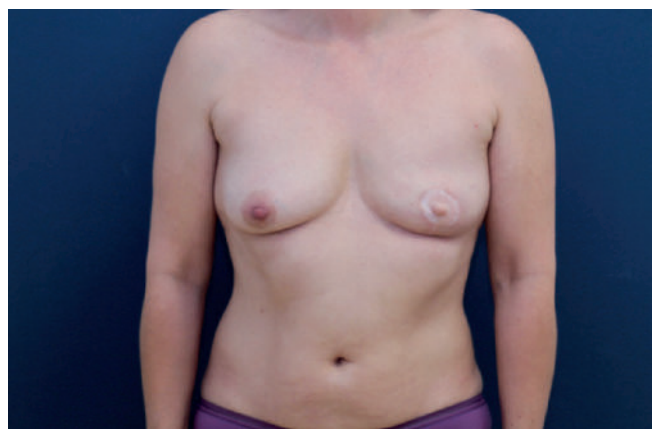
► **Abb. 10** Rekonstruktionsergebnis rechts nach 1,4 Jahren, Entnahme Leiste.



► **Abb. 13** Rekonstruktionsergebnis rechts nach 1,1 Jahren, Entnahme Leiste. Farbskala 2.



► **Abb. 11** Rekonstruktionsergebnis rechts nach 1,8 Jahren, Entnahme Oberlid.



► **Abb. 14** Rekonstruktionsergebnis links nach 2,6 Jahren, Entnahme Leiste, Farbskala 4.

zu erwartende Größenzunahme der Neo-Arealen von ca. 15% bei der Planung des Neo-MAK berücksichtigt.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bykowski MR, Emelife PI, Emelife NN et al. Nipple–areola complex reconstruction improves psychosocial and sexual well-being in women treated for breast cancer. *JPRAS* 2017; 70: 209–214
- [2] Caterson SA, Singh M, Talbot SG, Eriksson E. Reconstruction of Areola Projection Using a Purse String Suture. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 7: 453
- [3] Chae MP, Hunter-Smith DJ, Murphy SV et al. 3D Bioprinting in Nipple-Areola Complex Reconstruction. In: Shiffman M. (eds) *Nipple-Areolar Complex Reconstruction*. Springer, Cham
- [4] Di Benedetto G, Sperti V, Pierangeli M et al. A simple and reliable method of nipple reconstruction using a spiral flap made of residual scar tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 158–161
- [5] Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg* 2005; 31: 928–931
- [6] Halvorson EG, Cormican M, West ME et al. Three-dimensional nipple areola tattooing: a new technique with superior results. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 1073–1075
- [7] Harrison CA, MacNeil S. The mechanism of skin graft contraction: An update on current research and potential future therapies. *Burns* 2008; 34: 153–163
- [8] Hinderer UT. Circumareolar Dermo-Glandular Plication: A New Concept for the Correction of Breast Ptosis. *Aest Plast Surg* 2001; 25: 404–420
- [9] Jacobs MA, Christenson LJ, Weaver AL et al. Clinical Outcome of Cutaneous Flaps Versus Full-Thickness Skin Grafts After Mohs Surgery on the Nose. *Dermatologic Surgery* 2010; 36: 23–30
- [10] Jones AP, Erdman M. Projection and patient satisfaction using the "Hamburger" nipple reconstruction technique. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65: 207–212
- [11] Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inc and cancer. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 161–168
- [12] Pashos NC, Scaritt ME, Gimble JM et al. A Tissue Engineered Nipple and Areola Complex. *Molecular Therapy* 2015; 23: 254–255
- [13] Pensler JM, Haab RL, Parry SW. Reconstruction of the burned nipple-areola complex. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 480–485
- [14] Pessoa SG, Matos JRF, Dias IS et al. Simple and safe technique for nipple-areola reconstruction with intradermal tattoo. *Rev Bras Cir Plast* 2012; 27: 415–420
- [15] Rathore DS, Chickadasarahilli S, Crossman R et al. Full Thickness Skin Grafts in Periocular Reconstructions: Long-Term Outcomes. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 517–520
- [16] Sanuki J, Fukuma E, Uchida Y. Morphologic study of nipple-areola complex in 600 breasts. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 295–297
- [17] Shestak KC, Gabriel A, Landecker A et al. Assessment of long-term nipple projection: a comparison of three techniques. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 780–786
- [18] Sisti A, Grimaldi L, Tassinari J et al. Nipple areola reconstruction techniques: A literature review. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 441–455
- [19] Spear SL, Arias J. Long-term experience with nipple-areola tattooing. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 232–236
- [20] Spear SL, West JE. *Nipple Areola Reconstruction in: Surgery of the Breast: Principles and Art*. Lippincott Williams and Wilkins 2011, Philadelphia
- [21] Yutskovskaya A, Birko ON, Dyujzen IV et al. General Characteristics of Eyelid Skin Morphological Alterations in Aging. *Asian J of Pharmaceutics* 2018; 12: 585–590