

E. Knop<sup>1</sup> · N. Knop<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Forschungslabor der Augenklinik, Charite – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (CVK), Berlin

<sup>2</sup> Abt. für Zellbiologie in der Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover

# Meibom-Drüsen

## Teil IV: Funktionelle Interaktionen in der Pathogenese der Dysfunktion (MGD)

**Eine obstruktive Dysfunktion der Meibom-Drüsen (MGD) tritt in der Normalbevölkerung überraschend häufig auf. Die Erkrankung nimmt im fortgeschrittenen Alter noch zu. Im folgenden Beitrag werden entscheidende Einflussfaktoren in der Pathogenese und ihre Interaktion beim Fortschreiten der Erkrankung systematisch analysiert und dargestellt.**

Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen (im englischen „Meibomian gland dysfunction“, MGD) mit den resultierenden Störungen der Lipidphase des Tränenfilms sind eine der wichtigsten Ursachen für Benetzungsstörungen im Sinne eines evaporativen trockenen Auges [21, 62]. Der Pathomechanismus besteht typischerweise in einer Obstruktion des Ausführungsganges der Drüse. Dies resultiert in zwei Folgen, die beide schädlich sind, von denen aber klinisch oft nur die offenkundigere unmittelbare Benetzungsstörung betrachtet wird.

Zum einen wird durch die Obstruktion die Ausschüttung des Meibom-Öls in das Lipidreservoir auf den hinteren Lidrand verhindert. In der Folge verdünnt sich die äußere Lipidschicht des Tränenfilms und dieser wird instabil. Gleichzeitig kommt es zu stärkerer Verdunstung [44] der unter der Lipidschicht liegenden wässrig-muzinösen Phase des Tränenfilms, die seinen Hauptanteil ausmacht. Daraus resultiert ein evaporativer Tränenmangel mit Erhöhung der Osmolarität der verbleibenden Tränen durch eine Konzentration der darin gelösten Salze

und Proteine [16]. Hyperosmolarität [15] übt einen Stress auf die Epithelzellen von Konjunktiva und Kornea aus, der zu ihrer Aktivierung [41] und zu einer Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren führt. Dies führt zu den bekannten Zeichen einer Benetzungsstörung mit subjektiven Symptomen wie Brennen und Fremdkörpergefühl. Weiterhin treten die objektiven diagnostischen Befunde einer verkürzten Tränenfilmaufreißzeit, eines verminderten Tränenmeniskus, einer mechanischen Schädigung mit Anfärbbarkeit des Epithels von Kornea und Konjunktiva durch Vitalfarbstoffe als Folge einer chronisch mechanischen Irritation durch erhöhte Reibung zwischen Lidern und Bulbus und ein instabiler Visus auf [5, 17, 40, 46]. Fortdauernde Aktivierung des Oberflächenepithels kann eine selbstverstärkende inflammatorische Kaskade auslösen, die durch eine Deregulation des Schleimhautimmunsystems der Augenoberfläche („eye-associated lymphoid tissue“, EALT, [32, 34, 35]) moduliert wird und in sehr schweren Stadien nur durch Immunmodulation zu unterbrechen ist (diskutiert in [33, 37, 48]).

Zum zweiten aber löst eine obstruktive MGD einen Pathomechanismus innerhalb der Drüsen selbst aus, der ihre Struktur zunehmend schädigt. Die Obstruktion wird vor allem durch eine überschießende Verhornung des Hautepithels (Epidermis) ausgelöst, das physiologisch vom freien Lidrand für etwa einen halben Millimeter in den Anfangsteil der Öffnung hineinzieht und den Ausführungsgang bildet [27, 31, 36, 64, 71]. Hyperkeratinisierung und

Obstruktion können durch verschiedene Ursachen, wie Hormonstörungen, generalisierte Hauterkrankungen, Alter oder Lipidveränderungen etc. ausgelöst werden. Obstruktion führt zu einer Stase des in den Gängen enthaltenen Sekrets das hierdurch seine Konsistenz ändert und dickflüssiger wird, was die Obstruktion weiter verstärkt. Durch die kontinuierliche Produktion in den sekretorischen Azini der Meibom-Drüsen entsteht eine konstante Erhöhung der Sekretmenge innerhalb der verstopften Drüsen, die zu einem ansteigenden Druck in den Drüsen und zu einer Dilatation des Gangsystems führt. In der Folge entsteht auch ein Rückstau des Sekretes in die sekretorischen Azini mit resultierender Druckatrophie, bei der die sekretorischen Meibozysten verschwinden. Zuerst bildet sich ein pathologischer Hohlraum innerhalb des sonst solide gefüllten Azinus aus, der die Anzahl und Schichtdicke der sekretorischen Meibozysten reduziert. Diese werden immer weiter an den Rand des Azinus gedrängt und schließlich durch ein verhorntes Epithel ersetzt [20, 53, 64]. Auch innerhalb des Gangsystems der Drüse kann sich das Epithel, welches physiologisch in der obersten Zellschicht eine Restkapazität zur Verhornung bewahrt hat [27, 36], vollständig verhornen und Hornlamellen ausbilden. Teilweise verschwinden die Azini komplett oder werden als Reststrukturen in die Wand des zentralen Ganges integriert. Im klinischen Bild bei Ektropionierung der Lider und in bildgebenden Verfahren (Meibographie und konfokale in-vivo Mikroskopie) wird der Verlust von

aktivem Drüsengewebe als Verschwinden von Drüsenanteilen („Gland dropout“) sichtbar. Durch diesen atrophischen Prozess entsteht sekundär eine hypo-sekretorische Störung, von der unklar ist, ob sie sich zurückbilden kann, wenn durch therapeutische Maßnahmen die Obstruktion später reduziert oder behoben wird.

## Pathomechanismen bei Dysfunktion der Meibom-Drüsen

### Obstruktion ist ein wichtiger Mechanismus einer Funktionsstörung

Bereits in frühen Untersuchungen war aufgefallen, dass die Meibom-Drüsen bei vielen Formen der Blepharitis ein verändertes opakes und verdicktes Sekret produzierten, das teilweise Pfropfen bildete, die aus den Öffnungen der Drüsen herausragten und diese verstopften [9, 14, 69]. Allerdings wurde lange eine Infektion der Drüsen als Ursache dieser Veränderungen angenommen. Später wurde aber beobachtet, dass z. B. bei Patienten mit Störungen der Augenoberfläche im Rahmen von generalisierten Hauterkrankungen einschließlich Störungen der Talgdrüsenfunktion eine Keratoconjunctivitis sicca mit Benetzungsstörungen, stark reduzierter Tränenfilmaufreißzeit und vitaler Anfärbbarkeit des Epithels vorlag [46]. Daher wurde angenommen, dass eher eine Stase der Meibom-Drüsen mit einem Mangel von Meibom-Öl am Lidrand zu dem instabilen Tränenfilm geführt und damit die beobachtete Keratitis punctata superficialis ausgelöst hatte. Die Annahme einer Obstruktion konnte die beobachteten Veränderungen besser erklären als eine mögliche Infektion, da die Charakteristika der Keratitis eher denen bei instabilem Tränenfilm als denen bei einer experimentell durch Staphylokokktoxine induzierten Keratitis ähnelten [46].

Auch bei asymptomatischen Patienten kann bereits eine Obstruktion des Ausführungsganges zumindest einiger Meibom-Drüsen vorliegen [39], wobei die verbleibende freigesetzte Lipidmenge und Restfunktion der Drüsen aber unter normalen Bedingungen noch ausreichend für einen stabilen Tränenfilm sind. Solche Patienten

zeigten erst bei Belastung des Tränenfilms durch Umweltbedingungen oder das Tragen von Kontaktlinsen [40] Symptome einer Benetzungsstörung. Durch manuelle Expression der Meibom-Drüsen bei sonst asymptomatischen Patienten mit einer Kontaktlinsenunverträglichkeit wurde ein verdicktes Sekret mit Haufen von verhornten Epithelzellen freigesetzt, das offenbar die Öffnung verlegt hatte. Nach Beseitigung der Obstruktion verbesserten sich die Tränenfilmparameter, v. a. die Tränenfilmaufreißzeit, und die Symptome der Benetzungsstörung beim Kontaktlinsentragen verschwanden. Dies bestätigt die Bedeutung der Obstruktion als wesentliche Ursache der Benetzungsstörungen ([18, 45, 62]; **Abb. 1**).

### MGD entsteht durch überschießende Verhornung und Sekreteindickung

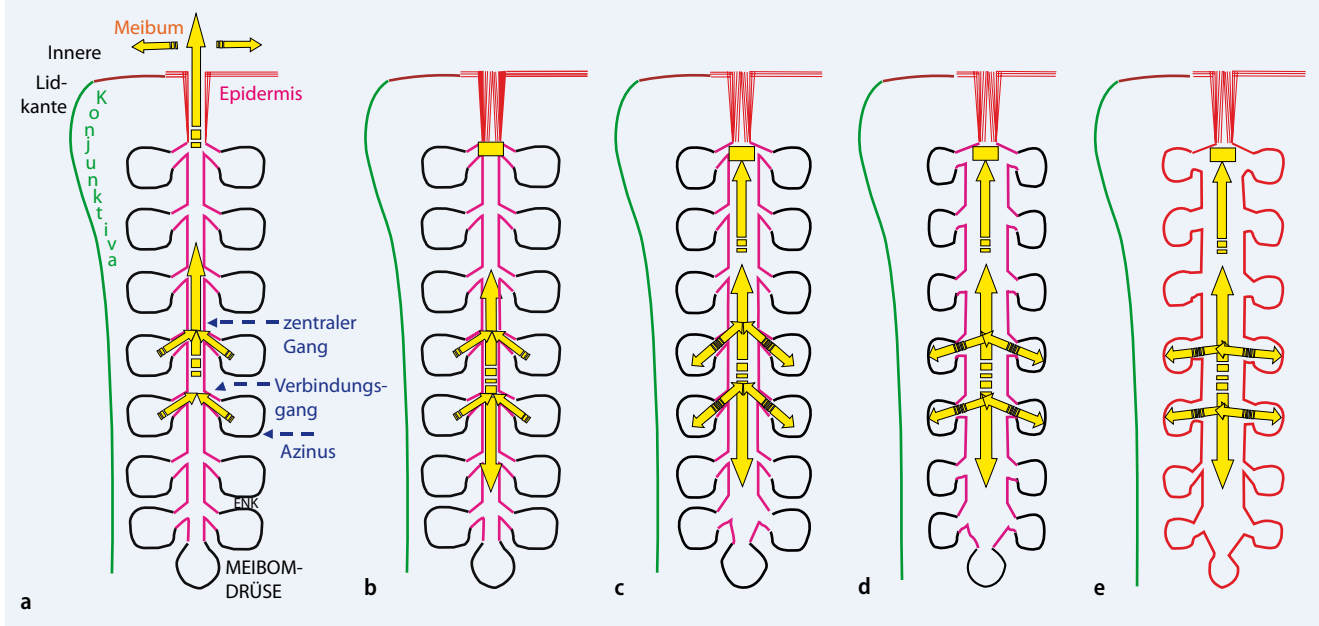
Auf den Lidrand asymptomatischer, scheinbar gesunder Patienten setzen einige Meibom-Drüsen noch normales Sekret frei, während andere bereits ein verdicktes Sekret enthalten, das teilweise nur durch Expression freigesetzt werden kann. In solchem verdickten Sekret konnten mit molekularbiologischen und immunhistologischen Methoden deutliche Mengen von Keratin festgestellt werden [57].

### ➤ Überschießende Verhornung des Gangsystems ist der entscheidende Faktor für eine MGD

Da bei der Materialabnahme darauf geachtet worden war, dass kein Zellmaterial vom Lidrand mitgewonnen wurde, konnte aus diesen Untersuchungen geschlossen werden, dass das Keratinmaterial aus dem Epithel des Gangsystems der Meibom-Drüsen stammte und durch eine überschießende Verhornung bedingt war. Die Basis einer pathologischen Verhornung liegt im physiologischen Aufbau der Meibom-Drüsen. Bei normalen Meibom-Drüsen zieht die verhornte Epidermis des freien Lidrands in den terminalen Teil des zentralen Ganges hinein [1, 27, 64, 71] (s. Beitrag I zur Anatomie in dieser Serie) und bildet dadurch einen kurzen Ausführungsgang. Bei Af-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▶ Ablauf der degenerativen Drüsenveränderungen bei obstruktiver MGD: schematische Schnitte einer Meibom-Drüse und des hinteren Lidrands. **a** Normal: In normalen Meibom-Drüsen wird das von den Azini produzierte Sekret über die Verbindungsgänge (Ductuli) in den zentralen Gang der Drüsen geleitet und dann über die Drüsenöffnung, die noch innerhalb des verhornten Epithels des freien Lidrands liegt, auf den hinteren Lidrand abgegeben. Das verhornte Plattenepithel (rot) der Haut zieht in den terminalen Teil des Ganges hinein, der dadurch zum Ausführungsgang wird. Das Sekret fließt (gelbe Pfeile), angetrieben vom Druck der kontinuierlichen Sekretion und von den Muskelkräften des M. orbicularis oculi beim Lidschlag, in Richtung des Lidrands und wird, unter weiterer Hilfe des Riolan-Muskels im terminalen Bereich der Drüsen, ausgeschüttet. Die Azini sind rundlich bis länglich und die Verbindungsgänge schlank. Das Gangsystem wird von einem mehrschichtigen Plattenepithel ausgekleidet, das in der oberflächlichen Schicht Vorstufen einer Verhornung hat (rosa). **b** Obstruktion: Bei Obstruktion der Drüsenöffnung und des Ausführungsganges durch überschießende Verhornung ist die Ausschüttung auf den Lidrand reduziert oder komplett verhindert. **c** Zusätzliche Dilatation: Durch die fortgesetzte Sekretneubildung in den Azini kommt es zur Stauung des Sekrets im Gangsystem der Drüsen, was zu einer Dilatation zuerst des zentralen Ganges führt. **d** Zusätzliche Atrophie: Bei länger bestehender Obstruktion und weiterer Druckerhöhung werden auch die Verbindungsgänge dilatiert und die sekretorischen Zellen (Meibozysten) in den Azini komprimiert, atrophisch und zunehmend durch ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel ersetzt. Bei diesem Prozess schrumpfen die Azini zunehmend, und die Verbindungsgänge werden erweitert. **e** Zusätzliche Hyperkeratinisierung: In späteren Stadien kann das mehrschichtige Plattenepithel der Gänge und dann auch das Epithel innerhalb der Azini verhornen (rot)

fe und Kaninchen wurde elektronenmikroskopisch gezeigt, dass auch das Epithel des restlichen Gangsystems Keratohyalin granula enthält [27], die eine Vorstufe der Verhornung darstellen. Dies konnte kürzlich auch beim Menschen gezeigt werden. Dies weist darauf hin, dass die gesamten Meibom-Drüsen eine Verhornungspotenz besitzen, die normalerweise offenbar gedämpft ist [36], aber durch verschiedene pathologische Faktoren wieder verstärkt auftreten kann.

▶ **Obstruktion führt zu Stase des Sekrets mit erhöhtem Druck und degenerativen Veränderungen der Meibom-Drüsen**

Bei Patienten mit symptomatischer MGD [20], die als Befund eine Sekreteindickung

an den Drüsenöffnungen und schaumiges Sekret auf dem Tränenfilm, eine am evertierten Lid erkennbare Dilatation der Drüsen sowie Brennen und Fremdkörpergefühl an der Augenoberfläche hatten, konnten auch histologische Zeichen einer Drüsenobstruktion festgestellt werden. Der zentrale Gang und die Verbindungsgänge zu den Azini waren erweitert und zeigten eine verstärkte Keratinisierung mit Abschilferung von Keratinlamellen in das Lumen. Die Azini hatten verschiedene Grade einer Atrophie mit Reduzierung der Schichten sekretorischer Meibozysten, die teilweise komplett durch ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel ersetzt waren (▶ **Abb. 1**). Gelegentlich fand sich eine Granulombildung mit Fremdkörperriesenzellen. Nur an den Orten der Granulombildung kamen größere Mengen von Leukozyten vor, während

die Hyperkeratose, Dilatation und Azinuatrophie nicht von einer entzündlichen Reaktion begleitet waren. Ähnliche Befunde waren vorher auch schon bei einer Obstruktion der Meibom-Drüsen aus anderen Gründen (Tumor oder Lidrandchirurgie) beobachtet worden [64].

▶ **Obstruktive Stase führt zu erhöhter Viskosität des Sekrets**

In allen Fällen einer obstruktiven Störung der Meibom-Drüsen durch Hyperkeratinisierung des Epithels der Gänge und Öffnung konnte bei den Patienten eine Veränderung des Meibom-Sekrets beobachtet und ein dickflüssiges bis zahnpastartiges, weißliches bis bräunliches Sekret exprimiert werden [4, 20, 23, 29, 40, 46, 56, 57]. Dasselbe trifft bei experimentellen Tiermodellen einer obstruktiven MGD

durch überschießende Verhornung zu. Auch hier wurde ein verdicktes Sekret beschrieben, das in der Histologie teils noch im Gangsystem und vermischt mit Keratinlamellen beobachtet werden und klinisch exprimiert werden konnte [26, 28, 38]. Auch die bei Patienten beobachteten degenerativen Folgen innerhalb der Meibom-Drüsen mit Dilatation und Azinusatrophie wurden in diesen Tiermodellen beschrieben, wobei die degenerativen Veränderungen mit zunehmender Verlaufsdauer zunahm [26]. Offenbar ist also eine Eindickung des Sekrets der Meibom-Drüsen, die sich im weiteren Verlauf der Obstruktion verstärken kann, eine Folge der Obstruktion und entsteht vermutlich durch die Stase im Gangsystem sowie durch den zunehmenden Sekretionsdruck der kontinuierlichen Produktion neuen Sekrets in den Azini ([54]; **Abb. 1**).

### Bakterien können die Obstruktion negativ beeinflussen

Auf dem normalen Lidrand kommen verschiedene kommensale Bakterien vor, meist koagulase-negative Staphylokokken, *Propionibacterium acnes* und koryneforme Bakterien [10]. Bei obstruktiver MGD mit der Stase von Sekret nimmt deren Zahl zu, allerdings handelt es sich dabei um eine Vermehrung der kommensalen Flora und nicht um eine eigentliche Infektion [10]. Die freigesetzten bakteriellen Enzyme, v. a. fettspaltende Lipasen und Esterasen, können einen fördernden Einfluss auf die Obstruktion haben. Eine Spaltung der Meibom-Lipide durch bakterielle Lipasen ist nachgewiesen [11] und führt zur Freisetzung von Produkten wie freien Fettsäuren [11] oder auch Phospholipase A<sub>2</sub> [60]. Diese fördert wiederum die Freisetzung von Arachidonsäure, einer vierfach ungesättigten Fettsäure, aus der Prostaglandine und Leukotriene gebildet werden können und die daher eine zentrale Stellung im Entzündungsstoffwechsel hat. Diese Faktoren haben einen negativen Einfluss auf die Stabilität des Tränenfilms, reizen das Epithel der Augenoberfläche, können zur Bildung inflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  durch Epithelzellen führen und fördern Entzündungsreaktionen (diskutiert in [4, 11, 13, 29, 47, 68]). Entzündungsreaktionen

Ophthalmologie 2009 · 106:980–987 DOI 10.1007/s00347-009-2044-8  
© Springer Medizin Verlag 2009

E. Knop · N. Knop

## Meibom-Drüsen. Teil IV: Funktionelle Interaktionen in der Pathogenese der Dysfunktion (MGD)

### Zusammenfassung

Eine obstruktive Dysfunktion der Meibom-Drüsen (MGD) kommt überraschend häufig in der Normalbevölkerung vor und nimmt mit dem Alter zu. Klinisch werden oft nur die unmittelbaren Folgen an der Augenoberfläche im Sinne von Benetzungsstörung und trockenem Auge betrachtet. Zusätzlich führt aber die chronische Obstruktion der Meibom-Drüsen auch zu einer Degeneration von sekretorischem Drüsengewebe, die in einer persistierenden sekundären Mindersekretion resultieren kann, auch wenn die primär auslösende Obstruktion später therapeutisch beseitigt wird.

Entscheidende Einflussfaktoren in der Pathogenese der obstruktiven MGD und ihrer Interaktion beim Fortschreiten der Erkrankung werden systematisch analysiert und in einem Flussdiagramm dargestellt. Alter, hormonelle Störungen und Umwelteinflüsse wie Kontaktlinsen sowie qualitative Veränderungen des Meibom-Öls führen zu verstärkter Verhornung des Gangepithels und erhöhter Viskosität des Sekrets, die allein oder zusammen in einer Obstruktion des Ausführungsgangs resultieren. Dies führt zu einem Mangel des

Meibom-Öls auf dem Lidrand und Tränenfilm mit nachfolgenden Benetzungsstörungen im Sinne eines evaporativen trockenen Auges. Gleichzeitig resultiert die Obstruktion in einer Stase des Sekrets innerhalb der Meibom-Drüsen mit erhöhtem Druck und nachfolgender Dilatation der Gänge sowie Atrophie der Azini mit Rarefizierung der sekretorischen Meibozysten und klinisch darstellbarem Ausfall von aktivem Drüsengewebe („gland dropout“). Stase kann auch das Wachstum kommensaler Bakterien, die Bildung fettspaltender Enzyme (Lipasen) und die Freisetzung toxischer Mediatoren begünstigen. Diese Faktoren können im Sinne selbstverstärkender „Teufelskreise“ die zugrunde liegende Hyperkeratinisierung und Sekretveränderung erhöhen und zu einer progredienten Erkrankung der Meibom-Drüsen führen.

### Schlüsselwörter

„Meibomian gland dysfunction“ (MGD) · Tränenfilm · Lipide · Trockenes Auge · Pathogenetische Interaktionen

## Meibomian glands. Part IV: Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD)

### Abstract

Obstructive dysfunction of the meibomian glands (MGD) is surprisingly frequent in the general population and increases with age. Clinically, the focus is mainly on the consequences at the ocular surface in the sense of an evaporative dry eye syndrome. However, in addition, chronic obstruction of the meibomian glands also leads to degeneration of the secretory gland tissue which can result in a secondary hyposalivation even if the primary obstruction is later resolved by therapeutic approaches.

Important influencing factors in the pathogenesis of obstructive MGDs and their interaction during the progression of the disease are systematically analyzed and displayed in a flow diagram. Age, hormonal disturbances and environmental influences, such as contact lenses, as well as qualitative alterations in the composition of the meibomian oil (meibum) lead to hyperkeratinization of the ductal epithelium and increased viscosity of the meibum which result, either alone or in combination, in ob-

struction of the duct and orifice. This leads to a lack of meibum on the lid margin and tear film with downstream hyperevaporative dry eye syndrome. At the same time, obstruction leads to a stasis of meibum inside the meibomian gland with increased pressure and resulting dilatation of the ducts and in atrophy of the acini with rarefaction of the secretory meibocytes and gland dropout. Stasis can also increase the growth of commensal bacteria, their production of oil degrading enzymes (lipases) and release of toxic mediators. These factors can, in return, act as self-enforcing feedback loops in the sense of vicious circles that aggravate the primary hyperkeratinization and compositional disturbance of meibum and can hence lead to a progressive MGD.

### Keywords

Meibomian gland dysfunction (MGD) · Tear film · Lipids · Dry eye disease · Pathogenetic interactions

bleiben bei der MGD typischerweise subklinisch, was auch durch die Abwesenheit von Leukozyteninfiltraten im histologischen Bild bestätigt wird [20, 53, 64], können aber eine Veränderung des Mikromilieus im Gewebe verursachen und stimulieren möglicherweise auch die Hyperkeratinisierung des Epithels [12, 49, 70]. Allerdings gibt es innerhalb der Meibom-Drüsen selbst geringere Mengen von Bakterien als auf dem Lidrand [10], sodass der Einfluss bakterieller Lipasen dort vermutlich geringer ist. Bakterien können aber auch direkt die Aggregation des Meibom-Sekrets mit luminalen Keratinlamellen zu einem Pfropf in der Meibom-Öffnung fördern [7].

### Verlauf von Dilatation und Atrophie

Der Ablauf und der Grad der degenerativen Veränderungen einer obstruktiven Störung der Meibom-Drüsen (Abb. 1) hängt vermutlich von Faktoren wie dem Ausmaß des Verschlusses, der Geschwindigkeit des Einsetzens der Obstruktion und von der Verlaufsduer ab [64]. Diese Überlegungen legen nahe, dass es wichtig ist, eine obstruktive Dysfunktion der Meibom-Drüsen möglichst frühzeitig zu erkennen und durch geeignete therapeutische Maßnahmen zu beseitigen, bevor es zu einer sekundären Atrophie der Drüsenazini mit Reduzierung der Sekretionskapazität im Sinne einer sekundären Hyposekretion [13] kommt (s. Beitrag III zur MGD in dieser Serie). Geeignete Maßnahmen sind v. a. eine physikalische Therapie mit regelmäßiger Lidrandhygiene, feucht-warmen Kompressen [19, 25, 55] zur Verflüssigung des verdickten Sekrets, manueller Drüsenexpression sowie regelmäßigem forcierten Lidschlag, die eine Obstruktion effektiv beseitigen. Auch systemische Therapie mit Tetracyklinen zur Sekretnormalisierung kann sinnvoll sein.

### Häufigkeit obstruktiver Störungen der Meibom-Drüsen – Epidemiologie

Obstruktive Störungen der Funktion der Meibom-Drüsen sind klinisch durch die sichtbare Verstopfung der Drüsenöffnungen mit verdicktem Sekret erkennbar, das oft als Pfropfen aus der Öffnung

herausragt („pouting“). Auch wenn kein „pouting“ sichtbar ist, kann eine versteckte Obstruktion vorliegen, die durch eine diagnostische Expression der Drüsen entlang des Lidrands unter zartem manuellem Druck von außen auf das Lid geprüft werden muss.

### Obstruktive Störungen der Meibom-Drüsen sind überraschend weit verbreitet

Der Anteil obstruktiver MGD mit und ohne einen atrophischen Ausfall von Drüsenanteilen ist in der normalen Bevölkerung, und mehr noch in selektiertem Patientengut, überraschend hoch. Die Prävalenz der obstruktiven MGD im asymptomatischen Patientengut betrug in der Studie von Hom et al. [23] bei 398 untersuchten, konsekutiven, klinisch unauffälligen und asymptomatischen Patienten immerhin 38,9%. Die Obstruktion wurde durch fehlende oder veränderte Sekretion mit getrübtetem Meibom-Öl bei diagnostischer Expression festgestellt. Diese überraschend hohe Prävalenz von MGD bei etwa 40% der Normalbevölkerung wurde in einer anderen Studie bestätigt [56]. Symptomatische Patienten mit Symptomen wie Fremdkörpergefühl, konjunktivaler Gefäßinjektion und Photophobie hatten erwartungsgemäß zu einem höheren Anteil (64,6%; [62]) eine obstruktive Störung der Meibom-Drüsen, bei der durch eine diagnostische Expression kein Lipid freigesetzt werden konnte. Bei der Hälfte dieser Patienten fehlten zusätzlich einzelne Drüsen oder Drüsenanteile („gland dropout“). Bei Patienten mit chronischer Blepharitis ist der Anteil von obstruktiver MGD noch einmal leicht erhöht, und mit der klinischen Darstellung der Meibom-Drüsen bei Durchleuchtung des Lids (Meibographie) konnten Mathers et al. bei 74% der Patienten ein „gland dropout“ feststellen [45], während dies nur bei 20% der Normalprobanden auftrat.

Da bei asymptomatischen Patienten in der Studie von Hom bei etwa 40% eine obstruktive MGD gefunden wurde und Mathers et al. bei 20% ihrer Normalprobanden einen gland dropout fanden, ist davon auszugehen, dass möglicherweise etwa die Hälfte der Patienten mit einer asymptomatischen obstruktiven Störung

bereits einen zumindest teilweisen Ausfall von Drüsenanteilen hat. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass obstruktive Störungen der Meibom-Drüsen ein ernst zu nehmendes Problem mit degenerativen Folgen darstellen, die durch frühe und vergleichsweise einfache Diagnose zu erkennen und zu behandeln sind. Bei älteren Patienten verschärft sich die klinische Bedeutung von MGD noch weiter, da obstruktive Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen wie auch degenerative Veränderungen des hinteren Lidrandes [24] mit dem Alter zunehmen, so halbiert sich vom dritten bis zum achten Lebensjahrzehnt die Zahl aktiver Meibom-Drüsen am Lidrand [52] und auch der Verlust von Drüsenanteilen [3] steigt deutlich an.

### Kontaktlinsenträger haben häufiger eine Funktionsstörung der Meibom-Drüsen

Bei ansonsten asymptomatischen Patienten mit einer Kontaktlinsenunverträglichkeit aufgrund auftretender Benetzungsstörungen lag, in den Studien von Korb et al. [22, 40], sogar in allen Fällen eine obstruktive Störung der Meibom-Drüsen vor und bei solchen, die bereits eine Riesenpapillenkonjunktivitis hatten, betrug der Anteil der Patienten, die gleichzeitig eine obstruktive MGD hatten, ebenfalls 100% [43]. Weiterhin haben bereits 30–50% der Kontaktlinsenträger Symptome eines trockenen Auges, und in einem großen Kollektiv von Kontaktlinsenträgern fanden sich vermehrte Ausfälle von sekretorischen Anteilen der Meibom-Drüsen („gland dropout“) im Vergleich mit Probanden, die keine Kontaktlinsen tragen [3]. Die Drüsenausfälle bei einer Gruppe jüngerer Kontaktlinsenträger (Durchschnittsalter 31,8±8,0 Jahre) entsprachen denen eines Normalkollektivs von doppeltem Lebensalter, was zu der Vermutung führte, dass durch das Kontaktlinsentragen eine beschleunigte Degeneration der Meibom-Drüsen induziert wird.

Über die Häufigkeit von Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen, v. a. obstruktive, gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur [42, 50, 51, 56, 59, 61]; auf jeden Fall scheint der Anteil von MGD bei Kontaktlinsenträgern erhöht zu

sein, sodass möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Kontaktlinstragen und der Entwicklung einer MGD besteht.

Der Grund für das erhöhte Auftreten von Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen bei Kontaktlinsträger ist unklar, und es bieten sich verschiedene Erklärungsansätze. Korb et al. gingen davon aus, dass obstruktive Störungen bei Kontaktlinsträgern im Vordergrund stehen, während Ong und Larke [58] mechanische Einflüsse der Kontaktlinsen selbst annahmen, was durch die Studie von Arita et al. [3] vermutlich bestätigt wird (diskutiert in [3]). Der sehr hohe Anteil von Drüsenausfällen bei Riesenpapillenkongjunktivitis [43] scheint anzudeuten, dass in diesem Fall auch Entzündungsmediatoren (z. B. Inflammatorische Zytokine und Chemokine sowie freigesetzte Matrixmetalloproteinasen, MMP, die die extrazelluläre Matrix des Gewebes zerstören) bei Entzündungsreaktionen der Konjunktiva durch den Tarsus zu den Meibom-Drüsen gelangen könnten und einen degenerativen Einfluss auf die Drüsen ausüben. Dies betrifft allerdings nicht die übliche obstruktive Dysfunktion der Meibom-Drüsen, bei der sich typischerweise keine nennenswerte Entzündung findet [20, 53, 64].

### Evaporative Benetzungsstörungen und trockenes Auge

Jede Obstruktion der Meibom-Drüsen führt zu einer reduzierten Lipidmenge im Lidrandreservoir auf dem hinteren Lidrand, die aber nicht immer direkt klinisch erkennbar ist, wenn keine zusätzlichen Techniken wie die Meibometrie durchgeführt werden [13] (siehe Beitrag II zur Physiologie in dieser Serie). Stärkerer Lipidmangel im Lidrandreservoir resultiert in einem Defizit der äußeren Lipidschicht des Tränenfilms und führt in der Folge zu einer Tränenfilminstabilität mit verkürzter Tränenfilmaufbruchszeit und entsprechenden Benetzungsstörungen. Gleichzeitig wird durch die mangelhafte Lipidschicht die Verdunstung der wässrigen Tränenfilmphase nicht mehr effektiv gehemmt, und es kommt zu einem evaporativen Tränenmangel mit einem Absinken des Tränenmeniskus, einer Ausdünnung

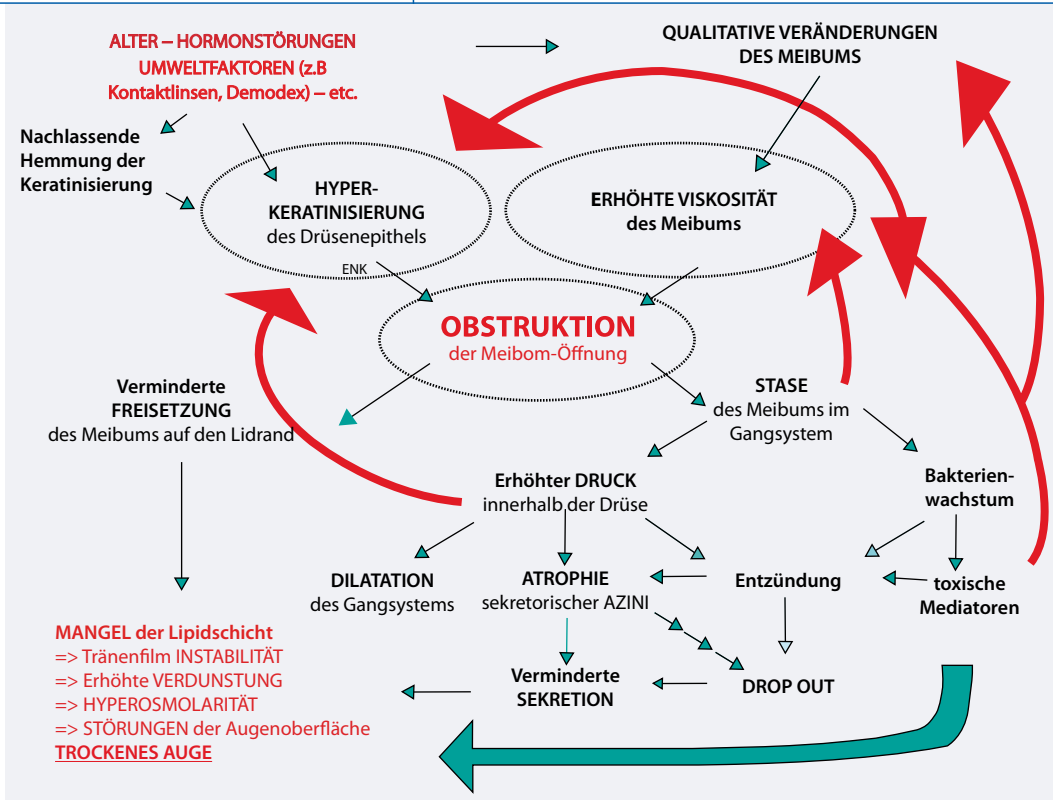
des Tränenfilms und einer Erhöhung der Tränenosmolarität [6, 29, 30, 63, 72]. Mathers et al. [45] konnten feststellen, dass „gland dropout“ negativ mit dem exprimierbaren Lipidvolumen und positiv mit einer erhöhten Tränenosmolarität korreliert ist. Durch diese Untersuchungen wurde auch beim Menschen der Zusammenhang zwischen Obstruktion, Lipidmangel und Hyperosmolarität bewiesen. Vorher hatten Gilbard et al. [18] dieses schon am Tiermodell des Kaninchens gezeigt und nachgewiesen, dass ein experimenteller Verschluss der Meibom-Öffnungen ausreichend ist, um eine Hyperosmolarität der Tränen mit einer nachfolgenden Abnahme der konjunktivalen Becherzellen und in der Folge Symptomen einer Keratoconjunctivitis sicca zu erzeugen, obwohl die Sekretion der Tränendrüse normal war.

Hierdurch wurde die entscheidende Rolle einer Obstruktion der Meibom-Drüsen für die Entstehung von evaporativen Benetzungsstörungen und eines trockenen Auges bewiesen. Mathers et al. [44] konnten die Befunde später noch um den Nachweis der Veränderung der Verdunstungsrate der wässrigen Tränen (Evaporation) ergänzen und zeigen, dass bei MGD mit partiellem Ausfall von Meibom-Drüsen eine dreifach erhöhte Evaporation von der Augenoberfläche, verglichen mit Normalprobanden, auftritt. Allerdings ist die Verdunstungsrate abhängig von der Luftfeuchtigkeit, und die obstruktive Störung der Meibom-Drüsen wirkt sich desto mehr aus, je trockener und wärmer die Luft ist. Dies belegt, dass eine bestehende Obstruktion der Meibom-Drüsen häufig erst manifest wird, wenn der Tränenfilm durch trockene und warme Raumluft, eine Kontaktlinse oder andere Faktoren belastet wird.

### Funktionelle Interaktionen zahlreicher Faktoren – Entstehung und Progression der MGD

Verschiedene endogene und exogene Faktoren beeinflussen die Funktion der Meibom-Drüsen und sind auch an der Entstehung einer obstruktiven MGD beteiligt (Abb. 2). Hyperkeratinisierung ist der entscheidende Pathomechanismus [20, 27, 40, 57, 64]. Möglicherweise hat die Verän-

derung endogener und exogener Faktoren auch Einfluss auf den Differenzierungsstatus der Meibom-Drüsen, die zwar in Entwicklung und Struktur den Haarfollikeln der Wimpern ähnelt aber eine geringere Verhornung entwickelt. Eine nachlassenden Hemmung der Keratinisierung im Epithel der Meibom-Drüsen würde ebenfalls zu einer verstärkten Verhornung führen, wie sie z. B. bei Distichiasis auftritt. Mit zunehmendem Lebensalter nehmen degenerative Veränderungen inklusive Hyperkeratinisierung des Lidrands [24] und der Meibom-Drüsen [52] zu, die Zahl aktiver Drüsen sinkt um etwa die Hälfte [52] und das Meibom-Sekret (Meibum) verändert seine Zusammensetzung, wird opak und verdickt [65]. Obstruktionen nehmen zu [2, 23] und es kommt nachfolgend zu deutlich zunehmenden degenerativen Ausfällen (Gewebeuntergang, „drop out“) von Drüsenanteilen [3]. Auch endokrine Einflüsse durch Änderung der Hormonspiegel oder Rezeptordefekte im Sinne einer Abnahme der Androgenwirkung haben einen fördernden Einfluss auf die Obstruktion. Solche endokrinen Störungen begünstigen Hyperkeratinisierung des Epithels, obstruktive MGD, veränderte Zusammensetzung und Mangel an Meibum auf dem Lidrand und Tränenfilm sowie konsekutiv ein evaporatives trockenes Auge [8, 65, 67]. Darüber hinaus beeinträchtigt ein Mangel an Androgenwirkung auch die Sekretion der wässrigen Tränenphase durch die Tränendrüse [66]. Kontaktlinstragen ist ebenfalls vermehrt mit dem Auftreten einer obstruktiven MGD assoziiert [51, 56, 58] und wirkt vermutlich induzierend [3]. Erhöhte Viskosität des Meibum wird in allen Fällen von obstruktiver MGD beobachtet, scheint aber eine Veränderung infolge der durch Hyperkeratinisierung hervorgerufenen Stase und infolge von Veränderungen des Lipidmusters zu sein [26, 28]. Zusätzlich zum Mangel der Lipidphase auf dem Tränenfilm mit der unmittelbaren Folge eines evaporativen trockenen Auges [18, 45] führt die Obstruktion aber auch zur Sekretstase. Diese Stase des Meibum innerhalb der Drüse löst über einen erhöhten intraglandulären Druck eine Dilatation des Gangsystems und eine nachfolgende Atrophie der sekretorischen Azini [20, 40, 64] mit sekundär verminder-



**Abb. 2** ▲ Selbstverstärkende Interaktionen bei der Entstehung und Progression der obstruktiven MGD. Eine Hyperkeratinisierung des Epithels im Ausführungsgang und an der Öffnung der Meibom-Drüsen ist der entscheidende Faktor, der zu einer Obstruktion der Drüsen führt. Dies wird durch das Lebensalter und Hormonveränderungen sowie durch verschiedene Umweltfaktoren induziert (z. B. Kontaktlinsentragen), die möglicherweise auch zu einer nachlassenden Hemmung der Keratinisierung führen. Erhöhte Viskosität des Sekrets (Meibum) durch qualitative Veränderungen trägt zur Obstruktion bei. Diese führt zu einer direkt zu der meist betrachteten Folge einer verminderten Lipidfreisetzung mit Lipidmangel auf dem Lidrand und Tränenfilm und den daraus resultierenden Folgen an der Augenoberfläche in Sinne eines evaporativen trockenen Auges. Zum anderen hat die Obstruktion des Ausführungsganges allerdings auch negative Folgen innerhalb der Meibom-Drüsen selbst, da sie zu einer Stase des öligen Sekrets führt. Sekretstase scheint immer zu einer Viskositätserhöhung des Sekrets zu führen, was einen Circulus vitiosus der Obstruktion darstellt. Durch die kontinuierliche Sekretion der Meibozyten steigt der Druck in den Drüsen zunehmend an. Dies begünstigt vermutlich die Hyperkeratinisierung im Sinne eines weiteren Circulus vitiosus und führt v. a. zu einer Dilatation der Gänge und später zu einer Atrophie der Azini mit Rarefizierung der erhaltenen sekretorischen Meibozyten, was nach längerer Zeit in einer sekundären Mindersekretion resultiert. Sekretstase begünstigt auch das Wachstum von meist kommensalen Bakterien, die fettsplattende Enzyme produzieren. Deren Wirkung kann toxische Mediatoren wie freie Fettsäuren und Phospholipase A2 freisetzen welche, allein oder zusammen mit dem erhöhten Druck, zu subklinischen Entzündungsreaktionen führen können. Atrophie resultiert in klinisch sichtbarem Ausfall von sekretorischen Drüsenanteilen („drop out“) mit Verstärkung der Sekretionsstörung. Toxische Mediatoren wirken, wenn sie in hinreichenden Mengen aus der Drüse entlassen werden, auch negativ auf die Augenoberfläche im Sinne einer Tränenfilmunstabilität und Epithelreizung. Weiterhin können sie zu einer qualitativen Veränderung des Meibums führen, dessen Viskosität erhöhen oder durch Aktivierung des Epithels – innerhalb der Drüse oder auf dem Lidrand – die Hyperkeratinisierung begünstigen, was sich alles im Sinne einiger weiterer Circuli vitiosi fördernd auf die bestehende Obstruktion auswirkt und den Prozess bei längerem Bestehen ohne therapeutische Intervention verschlimmern kann. Alle wesentlichen Mechanismen dieses schematischen Konzepts sind durch Befunde aus der Literatur belegt. Grüne Pfeile zeigen aufeinanderfolgende Wirkungen, während rote Pfeile Feedbackmechanismen im Sinne eines Circulus vitiosus anzeigen, die die Obstruktion verstärken

ter Sekretionskapazität aus. Gleichzeitig begünstigt die Sekretstase das Wachstum kommensaler Bakterien, die über Freisetzung bakterieller Lipasen zur Bildung freier Fettsäuren und anderer toxischer Mediatoren beitragen und vermutlich subklinische Entzündungsreaktionen auslösen können [11], die allerdings nicht im Vordergrund der Erkrankung stehen [4, 13, 29, 47, 68]. Diese Mediatoren tragen

zu einer weiteren qualitativen Veränderung des Meibum mit erhöhter Viskosität bei, können auch die Hyperkeratinisierung des Epithels verstärken [12, 49, 70] und daher eine Verstärkung der obstruktiven Störung der Meibom-Drüsen verursachen. Diese selbstverstärkenden Interaktionen verschiedener Faktoren im Verlauf der obstruktiven MGD, die letztlich zu einer Zerstörung des Drüsengewe-

bes führen, legen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erkennung und Therapie der obstruktiven MGD nahe.

### Fazit für die Praxis

Eine obstruktive Dysfunktion der Meibom-Drüsen kommt überraschend häufig in der Normalbevölkerung vor und nimmt mit dem Alter zu. Neben der un-

**mittelbaren Folge von evaporativen Benetzungsstörungen an der Augenoberfläche führt sie auch zu progressivem degenerativem Verlust des Drüsengewebes selbst, der die Funktion der Drüsen weiter einschränkt. Daher erscheint es wichtig, eine MGD bereits frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um eine Zerstörung des Drüsengewebes zu verhindern. Im klinischen Bild bei Ektropionierung der Augenlider und biomikroskopischer Betrachtung, in retrograder Durchleuchtung der Lider und in aufwändigeren bildgebenden Verfahren (Meibographie und konfokale In-vivo-Mikroskopie) wird der Verlust von aktivem Drüsengewebe als Verschwinden von Drüsenanteilen („gland dropout“) sichtbar. Therapeutische Maßnahmen wie Lidrandhygiene, feucht-warme Kompressen, regelmäßige manuelle Drüsenexpression, willkürlich forcierter Lidschlag und ggf. systemische Tetracykline zur Sekretnormalisierung können die obstruktive MGD effektiv vermindern oder beseitigen und damit eine vermutlich irreversible Schädigung der Drüsen verhindern, wenn sie rechtzeitig angewendet werden.**

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. E. Knop

Forschungslabor der Augenklinik,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Virchow Klinikum (CVK)  
Ziegelstraße 5–9, 10117 Berlin  
erich.knop@charite.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur (Auswahl)

2. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S (2008) Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 115:911–915
4. Auw-Haedrich C, Reinhard T (2007) Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 104:817–828
5. Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F (2008) Trockenes Auge und Blepharitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225:R15–R36
6. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM et al (2004) Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 78:347–360
8. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM et al (2003) Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 22:516–521
11. Dougherty JM, McCulley JP (1986) Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:486–491
13. Foulks GN, Bron AJ (2003) Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification and grading. *Ocul Surf* 1:107–126
18. 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
20. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI (1982) Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 94:383–387
23. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR (1990) Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 67:710–712
24. Hykin PG, Bron AJ (1992) Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 11:334–342
26. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE (1989) Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:936–945
31. Knop E, Knop N (2000) Anatomical and developmental background of the meibomian gland. In: Tiffany JM (ed) *Proceedings of the Meibom 2000 Workshop*, Boca Raton, FL The Meibomian Glands and their Secretion
33. Knop E, Knop N (2005) Influence of the Eye-associated Lymphoid Tissue (EALT) on inflammatory ocular surface disease. *Ocul Surf* 3:S180–S186
35. Knop E, Knop N (2009) Conjunctiva immune surveillance. In: Dartt DA, Edelhauser HF (eds) *Encyclopedia of the eye*. Elsevier, Oxford (im Druck)
36. Knop E, Knop N (2009) Keratinisation and mucocutaneous junction of the human lid margin in relation to the Meibomian gland orifice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:4833
37. Knop E, Knop N, Brewitt H (2003) Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. *Neue Impulse zum Verständnis des trockenen Auges*. *Ophthalmologie* 100:917–928
39. Korb DR, Blackie CA (2008) Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 27:1142–1147
44. Mathers WD (1993) Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100:347–351
52. Norn M (1987) Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 65:137–142
53. Obata H (2002) Anatomy and histopathology of human Meibomian gland. *Cornea* 21(Suppl. 2): S70–S74
56. Ong BL (1996) Relation between contact lens wear and Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 73:208–210
58. Ong BL, Larke JR (1990) Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 10:144–148
62. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K (1995) Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113:1266–1270
63. Shine WE, McCulley JP (1998) Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 116:849–852
64. Straatsma BR (1959) Cystic degeneration of the meibomian glands. *AMA Arch Ophthalmol* 61:918–927
65. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA (2006) Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 124:1286–1292
67. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE et al (2002) Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 966:211–222
69. Thygeson S (1946) Etiology and treatment of blepharitis: a study in military personnel. *Arch Ophthalmol* 36:445–477
72. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y et al (2008) Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5319–5324

## Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage [www.DerOphthalmologe.de](http://www.DerOphthalmologe.de)