

Meibomdrüsendysfunktion

Lipidmangel und Trockenes Auge – Neue Optionen für Diagnostik und Therapie

Das Trockene Auge ist eines der häufigsten Krankheitsbilder in der ophthalmologischen Praxis und bietet diagnostische und therapeutische Herausforderungen. Nach neueren Erkenntnissen beruht es überwiegend auf einem Mangel der Lipidphase des Tränenfilms durch eine Verstopfung der Öl produzierenden Meibomdrüsen im Augenlid. Diese Meibomdrüsendysfunktion ist chronisch-diffus und primär nichtentzündlich, führt aber, neben der Symptomatik eines evaporativen Trockenen Auges, zu einer verborgenen fortschreitenden Drüsenzerstörung mit Funktionsverlust. **Prof. Dr. Erich Knop** und **Dr. Nadja Knop** (Berlin) erläutern die Bedeutung einer rechtzeitigen Diagnose und effizienten Therapie.

Die Meibomdrüsen in der Tarsalplatte der Augenlider produzieren Lipide für die äußere Schicht des Tränenfilms (Knop und Knop 2009a). Beim Lidschlag werden die zahlreichen kleinen Drüsen durch die Lidmuskeln komprimiert und ihr öliges Produkt (Meibum) über kurze Ausführungsgänge, durch eine sichtbare Mündung auf den hinteren Lidrand befördert (Abb. 1). Von dort gleitet das Öl auf den Tränenfilm und bildet seine äußere dünnste Schicht. Diese Lipide haben wesentliche Funktionen für die Intaktheit des Tränenfilms und die Gesundheit der Augenoberfläche. Neben der Erleichterung der Tränenfilmausbreitung beim Lidschlag und der Erhöhung seiner Stabilität, sorgen die Lipide vor allem für die Verminderung der Verdunstung der wässrigen Hauptphase des Tränenfilms (Knop et al. 2009a).

Neuere Untersuchungen, vor allem im Rahmen eines aktuellen, internationalen Workshops der Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS, www.tearfilm.org) zur Definition der Meibomdrüsendysfunktion (Meibomian Gland Dysfunction, MGD) haben gezeigt, dass Funktionsstörungen der Meibomdrüsen meist auf chronischen obstruktiven Veränderungen ohne typische klinische Entzündung beruhen (Knop et al. 2009b). Diese Verstopfung der Drüsenöffnungen führt nicht nur zu einem Lipidmangel des Tränenfilms mit verminderter Tränenfilmstabilität und erhöhter Verdunstung als häufigster Ursache eines Trockenen Auges, sondern auch zu einer Drüsenzerstörung im Lid (Knop und Knop 2009b; Knop et al. 2011; Nichols et al. 2011).

MGD ist der häufigste Typ der hinteren Blepharitis und sollte von entzündlichen Formen der hinteren Blepharitis und vor allem von der entzündlichen vorderen Blepharitis unterschieden werden (Knop et al. 2009b). MGD betrifft typischerweise diffus einzelne Meibomdrüsen entlang des Lidrandes, kann aber auch viele Drüsen befallen. In Anfangsstadien, vor allem wenn nur einzelne Drüsen betroffen sind, verläuft die Erkrankung oft asymptomatisch und unbemerkt (Non-Obvious-MGD; Blackie et al. 2010),

da durch die Vielzahl der Drüsen und ein relativ großes Öldepot auf dem hinteren Lidrand eine hohe Reservekapazität für Lipide besteht.

Pathomechanismus

MGD entsteht meist durch Verstopfung des Ausführungsgangs und/oder der Öffnung der Meibomdrüsen durch verstärkte Verhornung und/oder Sekretverdickung mit nachfolgendem Lipidmangel auf dem Lidrand und im Tränenfilm (Abb. 1A und 1B). Einflussfaktoren sind vor allem zunehmendes Alter und weibliches Geschlecht, was auf eine endokrine Komponente hinweist (Sullivan et al. 2002). Bei Patienten mit verminderter Androgenwirkung (auch bei Anti-Androgentherapie) wird ein verstärktes Auftreten von Trockenem Auge wie auch von obstruktiver MGD beobachtet. Daneben spielen andere endogene oder exogene Einflussfaktoren eine Rolle, wie topische (zum Beispiel Epinephrin) oder systemische Medikation (zum Beispiel Zytostatika wie Docetaxel) und möglicherweise UV-Licht.

Der Einfluss von Kontaktlinsen auf die MGD ist noch ungeklärt, aber es gibt Hinweise auf verstärkte Prävalenz und Inzidenz von MGD, vor allem Drüsenausfall. Bakterien auf dem Lidrand und möglicherweise auch in den Drüsen, die keine Infektion, sondern eine Vermehrung der normalen kommensalen Bakterienflora darstellen, haben vermutlich einen Einfluss. Die Bakterien produzieren Enzyme (Lipasen, Esterasen), die Lipid-Abbauprodukte (zum Beispiel freie Fettsäuren) bilden, mit negativer Wirkung auf den Tränenfilm sowie reiz- und entzündungsauslösender Wirkung auf das Gewebe, was eine, bei MGD meist subklinische, Entzündungsreaktion erzeugt.

Klinik und Diagnostik

Neben oft diskreten Lidrandveränderungen bei MGD führt ein Mangel oder eine gestörte Zusammensetzung der Lipidphase des

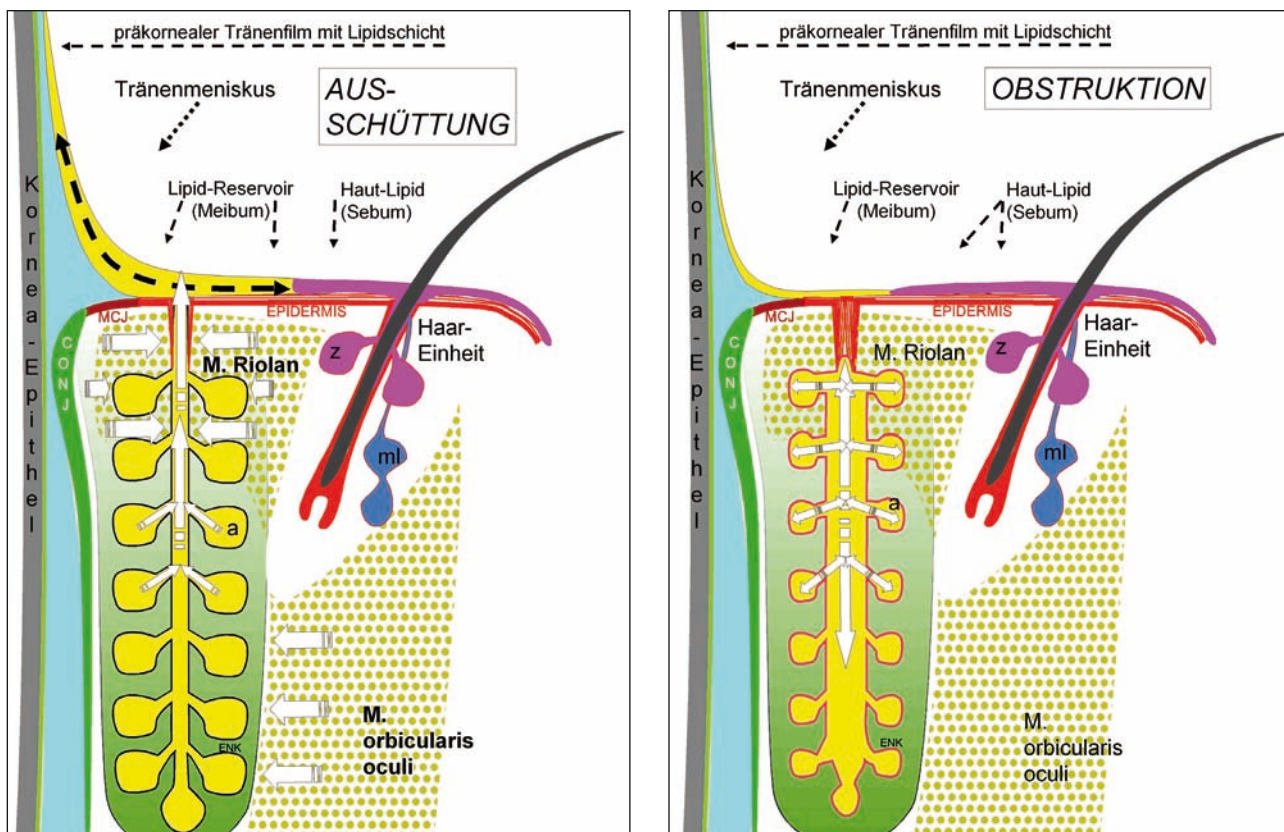


Abb. 1: Meibomdrüsen und Tränenfilm beim normalen Auge und bei MGD mit Trockenem Auge. Die Meibomdrüsen produzieren ihr öliges Sekret in den sekretorischen Azini (a) des Drüsenkörpers (gelb) in der Tarsalplatte des Lides und setzen es, unterstützt durch Muskelkontraktion beim Lidschlag, über ein Gangsystem durch die Drüsenöffnung auf den hinteren Lidrand frei (Abb. li., normal). Es bildet die äußere Schicht (gelb) des Tränenfilms und vermindert die Verdunstung der wässrigen Hauptphase (blau). Bei obstruktiver MGD (Abb. re.) führt die Verstopfung der Drüsenöffnung zum Ölmangel auf dem Tränenfilm mit erhöhter Tränenverdunstung, reduzierter Meniskushöhe und letztlich evaporativem Trockenem Auge. Durch Sekretrückstau kommt es außerdem zu einer degenerativen Zerstörung des im Lid verborgenen Drüsen Gewebes (aus: Knop et al. Ophthalmologie 2009a, b; © Springer Verlag).

Tränenfilms zu verminderter Tränenfilmstabilität und, durch die nachfolgende erhöhte Verdunstung der wässrigen Tränenfilmphase, zu einem evaporativen Trockenem Auge (Abb. 2A bis 2E; Brewitt et al. 2008; Foulks und Bron 2003). Dies zeigt die üblichen Symptome des Trockenem Auges wie Müdigkeit der Augen, Sandkorngefühl, Fremdkörpergefühl, eventuell Photophobie oder auch schwankender Visus, die im Tagesverlauf zunehmen. Als typisch für Lipidstörungen wird vor allem ein Brennen, als Reizung der Augenoberfläche durch einen mengenmäßig anfangs noch ausreichenden, aber in seiner Zusammensetzung gestörten Tränenfilm beschrieben (Brewitt et al. 2008). Auffällig ist auch eine Kontaktlinsenintoleranz bei sonst normaler oder grenzwertig normaler Augenoberfläche. Bei der Diagnostik des Trockenem Auges sollte daher, neben der wässrigen Sekretion, auch die Lipidphase untersucht werden (Tomlinson et al. 2011).

Wichtige klinische Parameter für die Differentialdiagnose einer MGD sind eine verkürzte Tränenfilmaufbruchszeit (BUT; als Zeichen der verminderten Tränenfilmstabilität durch Mangel der Lipidphase) und eine reduzierte Höhe des unteren Tränenmeniskus

(als Zeichen einer verminderten Tränenmenge durch Verdunstung) bei normalem Schirmertest (als Zeichen normaler wässriger Tränenproduktion). In der genannten Kombination weist dies auf eine Lipidstörung hin. Mit neuen diagnostischen Optionen, die bisher nur außerhalb der klinischen Routine möglich waren, kann die bei evaporativem Trockenem Auge typischerweise erhöhte Osmolarität (Hyperosmolarität) der Tränen, die einen Entzündungsreiz darstellt, sowie eine veränderte Dicke und/oder Ausbreitung (Inhomogenität) der oberflächlichen Lipidschicht des Tränenfilms gemessen werden.

Die Messung einer erhöhten Osmolarität (Sullivan et al. 2010) ist heute komfortabel (TearLab) auch in der klinischen Praxis möglich. Erhöhte Osmolarität bei normalem Schirmertest weist auf eine Lipidstörung hin. Die aufschlussreiche Untersuchung der Lipidschicht durch Darstellung ihres Interferenzmusters war bisher apparativ kompliziert und ein mobiles Interferometer (Tearscope) hatte nur geringe Verbreitung gefunden. Interferometrie der Tränenfilm-Lipidschicht (Abb. 3A, 3B) wird jetzt komfortabel, zusammen mit Vermessung und Dokumentation, durch ein neu

entwickeltes Gerät (Lipiview; Grenon et al. 2010) möglich. Lipidstörung bei MGD führen außerdem zu einer Verseifung der Lipide mit typischer Schaumbildung auf dem Lidrand und teils auf dem Tränenfilm, die spaltlampenmikroskopisch erkennbar ist (Brewitt et al. 2008; Abb. 2A, 2B). Mit der Spaltlampe lassen sich weiterhin, wie beim Trockenen Auge allgemein, die durch erhöhte Reibung der Lider auf der Augenoberfläche hervorgerufenen Epithelschäden in der Spaltlampe als Epithelstippung oder Partikel im Tränenfilm (Abb. 2A) oder als Vitalfärbung der Kornea und Konjunktiva darstellen, die nach üblichen Schemata (zum Beispiel Oxford) in Schweregraden klassifiziert werden kann.

Drüsenaktivität und diagnostische Expression

Klinische Zeichen der ursächlichen Verstopfung der Meibomdrüsenöffnungen sind oft erst bei eingehender Untersuchung des Lidrandes sichtbar. Es zeigt sich eine verstärkte Prominenz („Pouting“; siehe Abb. 2C) der Drüsenöffnungen kurz vor der hinteren Lidkante. Oft sind solche Drüsenöffnungen auch als weißliche Punkte (Abb. 2A) erkennbar. Es lässt sich verändertes Sekret erkennen, das getrübt, teils mit Konkrementen, und/oder verdickt ist bis zu pastöser Konsistenz oder das einen hervortretenden verhärteten Sekretpfropf (Abb. 2D) bildet.

Durch Verstopfung gestaute Meibomdrüsen sind bei der Inspektion des evertierten Lides als weißliche Streifen durch die Konjunktiva erkennbar (Abb. 2E). Allerdings kommen auch Störungen der Lipidfreisetzung ohne erkennbaren Sekretpfropf vor. Der entscheidende diagnostische Test für das Vorliegen einer MGD ist daher eine „diagnostische Expression“ der Drüsen. Hierbei wird leichter manueller Druck in der Höhe des normalen Liddrucks (angegeben sind rund 1,25 g/mm²) von außen auf den Lidrand ausgeübt, um zu prüfen, ob sich flüssiges, klares Sekret entleert. Wenn dies nicht der Fall ist, kann vom MGD (durch Verstopfung oder Atrophie) ausgegangen werden, die durch eine nachfolgende „therapeutische Expression“ unter höherem Druck unterschieden werden können.

Therapie

Übliche Therapien des Trockenen Auges, die primär auf wässrigen Tränenersatz fokussieren, sind beim Lipidmangel durch MGD nicht hinreichend effektiv. Entsprechend dem Pathomechanismus der obstruktiven MGD sind zuerst physikalische Maßnahmen zur Beseitigung oder Verminderung der Drüsenverstopfung sinnvoll. Hier kann, durch den Einfluss der Lidmuskeln auf die Meibomdrüsen, bereits ein regelmäßiger, aktiv forcierter Lidschlag hilfreich sein. Hartnäckigere Verstopfungen zeigen oft eine verstärkte Epithelverhornung und verhärtete Sekretreste auf dem Lidrand. Letztendlich ist das Therapieziel eine Durchgängigkeit der Meibomöffnungen und die Normalisierung der Tränenfilm-Lipidschicht (Abb. 3A, 3B) und/oder, wenn die Drüsenproduktion

unzureichend oder versiegt ist, eine Lipidsubstitution. Da die MGD eine chronische Erkrankung ist, wird es oft notwendig sein, auch die therapeutischen Maßnahmen regelmäßig, je nach Schweregrad gegebenenfalls mehrmals täglich, durchzuführen (Geerling et al. 2011). Oberstes Gebot bei allen Manipulationen am Lidrand ist natürlich die Vermeidung von Verletzungen von Lidrand und Auge.

Lidrandhygiene

Überschießende Verhornung des Lidrandes und Ansammlungen von verhärteten Sekretresten lassen sich effektiv durch die so genannte Lidrandhygiene reduzieren. Hierbei wird der freie Lidrand mit den Öffnungen der Meibomdrüsen mit einem angefeuchteten Wattepad oder Wattestäbchen vorsichtig abgewischt. Vorbereitete, kommerzielle, teils einzeln steril verpackte Lidpflegeartikel (zum Beispiel Blephaclean, Lipo Nit, Blephacura; die beiden letzteren sind tensidfrei), stehen hierzu zur Verfügung und können die Lidrandhygiene erleichtern. Bei wiederholter Anwendung der Lidrandhygiene lassen sich die Drüsenöffnungen effektiv freilegen.

Liderwärmung und therapeutische Drüsenauspressung

Bei der „therapeutischen Expression“ wird ein erhöhter manueller Druck von außen auf das Lid ausgeübt, gegen einen auf der Lidinnenseite gehaltenen Spatel (!), um verhärtetes Sekret auszupressen. Allerdings wird der nötige Druck gegebenenfalls durch den auftretenden Schmerz limitiert (Korb und Blackie 2011a) und es besteht eine mögliche Gefahr der Verletzung von Lidrand und Meibomdrüsen. Daher sind vorangehende physikalische Maßnahmen sinnvoll. Eine vorherige Wärmebehandlung der Augenlider kann verhärtetes Meibomöl mit erhöhtem Schmelzpunkt (Abb. 2D) verflüssigen und seine Auspressung erleichtern. Um die Entfernung von Hornschuppen und Sekretresten auf dem Lidrand bei der Lidrandhygiene zu erleichtern, ist eine Anfeuchtung zum Aufweichen sinnvoll. Die Temperatur darf nicht zu wesentlich über der Körpertemperatur liegen, um Verletzungen zu vermeiden. Klinische Tests haben gezeigt, dass feuchte Kompressen mit einer Temperatur von 45 Grad Celsius für mindestens vier bis sechs Minuten in dichtem Kontakt mit den Augenlidern sein müssen, um eine Erhöhung der Lidinnentemperatur über 40 Grad Celsius zu erzielen (Blackie et al. 2008). Da deren Temperatur schnell abnimmt, müssen sie regelmäßig erneuert werden.

Die Applikation feuchter Wärme kann durch kommerzielle Systeme bei häuslicher Anwendung erheblich erleichtert werden, zum Beispiel in Form einer beheizten feuchten Brille (Blephasteam). Dies erbrachte in Studien eine signifikante Verbesserung in der Dicke der Tränenfilm-Lipidschicht und der Symptomatik bei Patienten mit Trockenem Auge durch MGD (Craig et al. 2010a; Mitra et al. 2005) wie auch bei Patienten mit Sjögren-Syndrom (Spiteri et al. 2007).

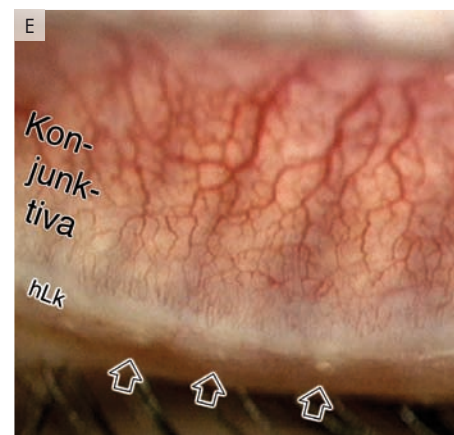
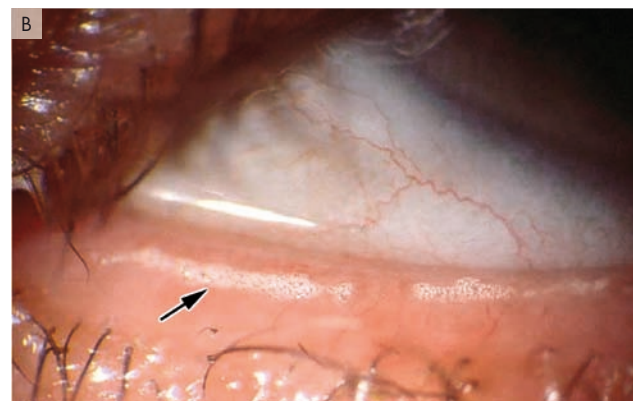
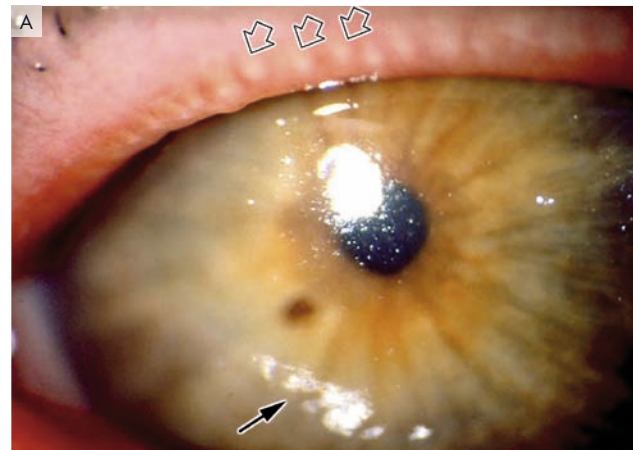
Befund und Symptomatik ließen sich dabei durch Therapie der Meibomdrüsen-Obstruktion auch bei Patienten mit einem wässrigen Tränenmangel aufgrund des Sjögren-Syndroms verbessern. Dies ist vermutlich als weiterer Hinweis zu werten, dass zahlreiche Patienten – neben anderen Diagnosen – an einer bisher unerkannten MGD (Blackie et al. 2010) leiden und daher von einer effektiven Diagnostik und Therapie der MGD profitieren können. Kürzlich wurde ein neues therapeutisches System (Lipiflow) vorgestellt, das, unter Aufsicht des Augenarztes in der Praxis, eine effektive Liderwärmung mit einer automatischen Auspressung der Meibomdrüsen verbindet. Oft kann schon eine einzelne Lidrandhygiene und Drüsenauspressung eine deutliche, zumindest vorübergehende Besserung des Tränenfilms und der Symptomatik erzielen (Friedland 2011; Korb und Blackie 2011b).

Lipidhaltige Tränenersatzmittel

Zusätzlich sind bei Tränenfilm-Lipidmangel, je nach Schweregrad und Symptomen, Tränenersatzmittel sinnvoll zur unterstützenden symptomatischen Therapie. Entsprechend der Pathogenese der MGD mit Lipidmangel sind lipidhaltige Präparate von prinzipiellem Vorteil. Diese liegen unter anderem als Salbe, Gel (zum Beispiel Liposic jetzt Artelac), Emulsion (zum Beispiel Systane Balance) oder als Augenspray mit Liposomen (Lipo Nit oder Tears Again) vor. Artelac Lipids ist ein hochvisköses Gel, das neben wasserbindendem Carbomer zur wässrigen Tränensubstitution auch Triglycerid-Lipide zur Lipidsubstitution enthält. Kontaktlinsen sollten während der Anwendung temporär entfernt werden. Eine kleine Pilotstudie (Höh und Schwanengel 2006) zeigte, im Vergleich zu rein wässriger Tränensubstitution, neben einer Verbesserung der BUT auch einen signifikanten Rückgang von lidrandparallelen konjunktivalen Falten (LIPCOF). Systane Balance, eine Öl-in-Wasser-Emulsion, verlängert, nach Studienergebnissen (Foulks et al. 2010), durch eine metastabile Lipidformulierung die Tränenfilmstabilität anhaltend (bis zu zwei Stunden). Dies verringert die Tropffrequenz und verbesserte die BUT sowie die korneale Anfärbarkeit (als Maß kornealer Epithelschäden) signifikant.

Liposomenspray verbessert laut einer Studie von Dausch et al. (2006) den Befund (BUT, Schirmer-I-Test, Tränenmeniskushöhe, Lidrandveränderungen, Sehschärfe) und die Symptomatik des Trockenen

Abb. 2A-E: Klinisches Bild der MGD. Evaporatives Trockenes Auge bei MGD mit unregelmäßigem Tränenfilm, enthaltenen Partikeln (A) und Schaum darauf oder auf der Lidkante (A, B, Pfeil). Die Tränenfilm-Lipidschicht selbst ist nicht sichtbar, sondern nur mit Interferometrie darstellbar (Abb. 3A, 3B). Die Öffnungen verstopfter Meibomdrüsen treten prominent am Lidrand hervor (C, offene Pfeile) oder bilden weißliche Punkte (A, offene Pfeile). Oft ragen verhärtete Sekretpfropfe aus Öffnungen der Meibomdrüsen hervor (D, offener Pfeil) an der hinteren Lidkante (= hLk; siehe Abb. C, D, E). Durch Verstopfung gestaute Drüsen sind am evertierten Lid als weißliche Stränge gut erkennbar (E, offene Pfeile). (© Abb. A und B: aus Brewitt et al. KliMo 2008, Thieme Verlag, Abb. C bis E: aus Knop et al. Ophthalmologie 2009b, Springer Verlag.)



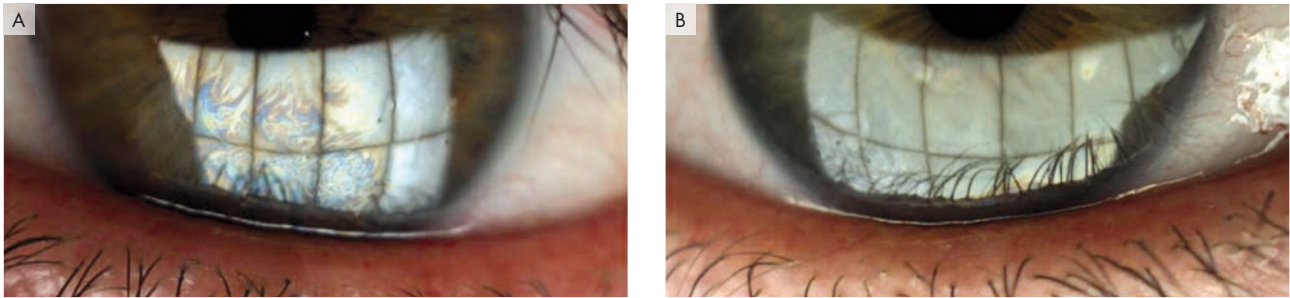


Abb. 3: Lipidschicht des Tränenfilms. Die direkte Untersuchung der Lipidschicht des Tränenfilms (TFL) ist nur über eine interferometrische Darstellung möglich. Sie zeigt die Schichtdicke als graue und bunte Interferenzfarben. Die Schichtdicke wird in Nanometern gemessen und variiert über die gesamte Fläche. (A) Eine erwünschte ausreichend dicke Lipidschicht (vorwiegend in blau, braun, und gelb) ist normal. Die Variabilität der Farben ist typisch, da der TFL nie ganz homogen ist. (B) zeigt eine zu dünne Lipidschicht, die vor allem graue Interferenzfarben zeigt. Aufnahmen mit dem automatischem Interferometer Lipiview. (© TearScience Inc.)

Auges signifikant stärker als konventionelle Lipidsubstitution und führte, zumindest über einen kürzeren Zeitraum nicht zu vermehrten Kontaktlinsenauflagerungen (Craig et al. 2010a). Auch bei normalen Augen zeigte Liposomenspray im Kurzzeittest (bereits nach 30 Minuten) im Vergleich zu Kochsalzspray eine signifikante Verbesserung von BUT und Tränenfilm-Lipidschicht (Craig et al. 2010b). Bei Kontaktlinsenträgern wurde eine Verbesserung der Tränenosmolarität beschrieben (Bischoff und Khairredin). Praktikabilität des Einsatzes und Besserung von Symptomatik und klinischem Befund sollten bei der Auswahl entscheiden.

Topische und systemische Pharmakotherapie

Bei moderater bis schwerer MGD kann es sinnvoll sein, eine topische oder systemische Pharmakotherapie durchzuführen. Hier haben sich seit langem Tetracyclin-Derivate (vor allem Minocyclin) bewährt, die allerdings über einen Zeitraum von Monaten systemisch unterhalb der antibiotischen Wirkschwelle gegeben werden müssen, um einen Erfolg im Hinblick auf die Normalisierung des Drüsensekrets zu erzielen, und bekannte Nebenwirkungen haben können. Ihr Effekt liegt in der Hemmung bakterieller Enzyme, die Meibomlipide verändern.

Seit einiger Zeit ist ein alternatives topisches Antibiotikum (Azithromycin, Azyter) verfügbar, das neben seiner antibiotischen Wirkung weiterhin eine entzündungshemmende Wirkung hat. Im Gegensatz zu Tetracyclin-Derivaten tritt nach Ergebnissen verschiedener Studien bereits innerhalb weniger Tage eine Befundbesserung ein. Dies kann vor allem bei einer Blepharitis (Luchs 2008), aber auch bei einer möglicherweise assoziierten Konjunktivitis (Cochereau et al. 2007) sowie bei einer häufig assoziierten systemischen Hauterkrankung wie zum Beispiel Acne rosacea (Cochereau et al. 2007; Mantelli et al. 2011) sinnvoll sein. Auch bei der MGD selbst spielen subklinische Entzündungsreaktionen vermutlich eine Rolle (Knop et al. 2009b und 2011; Auw-Haedrich und Reinhard 2007; McCulley und Shine 2000). Schwer entzündliche Trockene Augen können

eine entsprechende antientzündliche Behandlung nach etablierten Therapieschemata notwendig machen (Geerling et al. 2011, Brewitt et al. 2008, Pflugfelder 2004).

Fazit

MGD ist ein unterschätztes Krankheitsbild, das, infolge einer Drüsenverstopfung mit Lipidmangel des Tränenfilms und nachfolgender evaporativer Tränenfilmstörung, die häufigste Ursache des weit verbreiteten Trockenen Auges darstellt. Neben der aktuellen Symptomatik kann es auch zu einer unbemerkten degenerativen Drüsenzerstörung innerhalb des Augenlides mit später möglicherweise ursächlich therapieresistentem Trockenen Auge führen. Dies macht die verstärkte Beachtung der MGD sowie ihre rechtzeitige Diagnose und effektive Therapie vordringlich. Eine sorgfältige Inspektion des Lidrandes sowie eine diagnostische manuelle Expression der Meibomdrüsen sollte daher Bestandteil jeder augenärztlichen Routineuntersuchung sein. Weiterhin ist, neben der Untersuchung wässriger Tränenfilmparameter, vor allem die Diagnostik der Lipidphase des Tränenfilms von erheblicher Bedeutung. Verkürzte Tränenfilmaufbruchszeit mit reduzierter Meniskushöhe bei erhaltener wässriger Tränenproduktion ist hinweisend auf eine evaporative Lipidstörung.

Therapeutisch sind vor allem physikalische Maßnahmen, mit dem Ziel der Normalisierung von Sekretqualität, Drüsenfunktion und Durchgängigkeit sowie eine, vorzugsweise lipidhaltige, Tränensubstitution empfehlenswert. Diagnostik und Therapie der MGD werden durch verschiedene neue Optionen erleichtert.

Literatur auf Anfrage in der Redaktion.

Prof. Dr. Erich Knop

Visit. Prof., Fac. of Medical Sci., Juntendo University Tokyo

Ocular Surface Center Berlin (OSCB)

Abt. Zell- u. Neurobiologie, Centrum Anatomie

Charite-Universitätsmedizin Berlin

E-Mail: Erich.Knop@charite.de