

Meibomdrüsendysfunktion – Lipidersatz, eine unterschätzte Option in der Therapie des trockenen Auges

Erich Knop, Berlin

Das trockene Auge kann Reizungen und Verletzungen der Augenoberfläche mit Störungen des Visus bis zu schweren entzündlichen Krankheitsbildern verursachen.¹ Es ist meist nicht durch primären Mangel wässriger Tränen bedingt, sondern durch einen Lipidmangel, dem eine vermehrte wässrige Verdunstung folgt (evaporatives trockenes Auge). Der Lipidmangel beruht auf einer Dysfunktion der Meibomdrüsen (MGD). Eine pathophysiologisch orientierte Therapie erfordert daher einen Lipidersatz² sowie eine physikalische Therapie zur Drüsensanierung³. Schwerpunkt dieses Beitrags sind Pathophysiologie sowie Studienergebnisse mit Schwerpunkt auf der Substitution der funktionell wichtigen Phospholipide.

Das trockene Auge ist eine der häufigsten Erkrankungen in der ophthalmologischen Praxis¹. Die Inzidenz liegt, abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung oder Medikation, bei 5%–30% der Bevölkerung oder mehr.^{4,5} Faktoren wie Bildschirmarbeit mit seltenem Blinzeln, trockene Klimaanlage-Raumluft oder Kontaktlinsenträger steigern das Risiko für ein trockenes Auge,^{1,6} im Kontext der Arbeitsumgebung oft als «Office Eye»⁷ bezeichnet.

Das trockene Auge ist eine komplexe Störung der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche,¹ die zur Epithelschädigung mit Trockenheitsgefühl und Reizung unterschiedlichen Schweregrades bis zu schweren Entzündungen führen kann. Typisch sind weiterhin Störungen der Sehschärfe mit schwankendem Visus.^{8,9} Im Gegensatz zur Bezeichnung «trockenes Auge», die einen primären Mangel wässriger Tränen nahelegt, besteht nach neueren Erkenntnissen ganz überwiegend – bei ca. 80%^{10–12} der Patienten – ein primärer Lipid-Mangel^{13,14} durch Störung der Meibomdrüsen.¹⁵ Nachfolgende Instabilität des Tränenfilms und gesteigerte Verdunstung der wässrigen Tränen führen erst sekundär zur Trockenheit (evaporatives trockenes Auge).¹⁶

Ohne eine Korrektur des primären Lipidmangels wird wässrige Tränensubstitution immer wieder schnell von der Augenoberfläche verdunsten. Es verwundert daher nicht, dass ein rein wässriger Tränener-

satz oft keine zufriedenstellende Therapie des trockenen Auges ermöglicht.

Das trockene Auge beruht überwiegend auf einem Lipidmangel.

Physiologie und Pathophysiologie

Die Physiologie von Augenoberfläche (Abb. 1) und Tränenfilm^{1,16,17} sowie die pathologischen Vorgänge^{1,13,18,19} dabei erklären, wie das trockene Auge entsteht. Der präkorneale Tränenfilm ist mit ca. 10 µm sehr dünn, besteht aber aus mindestens drei Schichten oder Phasen mit unterschiedlicher Funktion, die zusammen eine glatte Grenzfläche für die Refraktion herstellen. Die mittlere Hauptphase (Abb. 2a) aus dem wässrigen Sekret der Tränendrüse dient der Ernährung und Regulation sowie der Reibungsverminderung der Augenoberfläche²⁰ beim Lidschlag. An der Unterseite ermöglicht die Muzinschicht (Abb. 2b) die Anhaftung der wässrigen Phase an die Epitheloberfläche und die Bildung eines Muzin-Wasser-Gels. An der Aussenseite befindet sich eine Lipidschicht¹⁷ von molekularen Dimensionen (ca. 100 Nanometer) (Abb. 2c), aus dem Öl der Meibomdrüsen.¹⁵ Neben der Ausbreitung und Stabilisierung des Tränenfilms dient die Lipidschicht¹⁶ vor allem dazu, die Verdunstung der wässrigen Tränen zu vermindern.

Phospholipide der Meibomdrüsen sind eine funktionell wichtige Komponente des Tränenfilms.

Die Lipide der Meibomdrüsen bestehen überwiegend aus nichtpolaren Neutralfetten, v. a. Cholesterol- u. Wachsesteren sowie Triglyceriden.¹⁷ Da sie hydrophob und damit nicht mischbar mit der wässrigen Tränenphase sind, wird eine Verbindungsschicht benötigt. Diese besteht aus polaren und damit partiell mit Wasser mischbaren Lipiden, meist Phospholipiden. Phospholipide erhöhen die Stabilität des Tränenfilms und verlängern die Tränenfilmaufbruchszeit;²¹ beim trockenen Auge sind sie meist vermindert.^{22,23}

Die Lipide des Tränenfilms werden von den sekretorischen Zellen (Meibozysten) der Meibomdrüsen gebildet und in Lipidtröpfchen gespeichert (Abb. 3).¹⁵ Die Zellen zerfallen schliesslich zu einer öligen Lösung (Meibomöl, Meibum). Phospholipide bilden einen Grossteil der Zellmembranen und solche Membranphospholipide sind vermutlich eine wesentliche Quelle der polaren Grenzschicht des Tränen-Lipidfilms (Abb. 2c).^{14,16} Meibomöl wird durch die an der Spaltlampe gut sichtbaren Drüsenöffnungen (Abb. 1) als klare Flüssigkeit auf den hinteren Lidrand abgegeben. Von dort wird es beim Lidschlag auf dem Tränenfilm verteilt und dünn ausgezogen.¹⁷

Der dünne präkorneale Tränenfilm bleibt nur für kurze Zeit (ca. 10–20 sec) stabil und muss daher durch regelmässigen Lid-

schlag ständig erneuert werden. Gleichzeitig wird dabei durch die Kontraktion der Lidmuskeln neues Lipid aus den Meibomdrüsen ausgepresst.¹⁶

Der Lipidmangel beim evaporativen trockenen Auge entsteht durch Dysfunktion der Meibomdrüsen (MGD).

Das trockene Auge zeigt typischerweise eine Verminderung der Tränenmenge auf der Augenoberfläche. Hierbei müssen pathogenetisch zwei Ursachen unterschieden werden:²⁴

1. primärer Mangel der wässrigen Tränenproduktion selbst (wässrige Tränendefizienz)
2. erhöhte Verdunstung (Hyper-Evaporation) durch Mangel der Lipidschicht (evaporatives trockenes Auge).¹⁹

In fortgeschrittenen Stadien können sich beide Formen auch vermischen.¹⁹ Gelegentlich kann es in der Anfangsphase des evaporativen trockenen Auges durch die Reizung der Augenoberfläche über den nervalen Reflexweg bei intakter Tränen-drüse zur vorübergehend erhöhten Sekretion kommen («feuchtes trockenes Auge»).²⁵ Die wässrige Tränendefizienz stand lange im Vordergrund, da sie das Leitsymptom des trockenen Auges zu erklären schien,

und bestimmte daher Diagnostik und Therapie. Erst durch den kürzlichen Bericht (TFOS MGD Workshop Report)²⁶ der internationalen wissenschaftlichen Gesellschaft *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS, www.Tearfilm.org) ist deutlicher geworden, dass die Lipiddefizienz den weit überwiegenden Anteil des trockenen Auges darstellt¹⁴ und daher in einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie angemessen berücksichtigt werden muss. Dieser Lipidmangel ist vor allem durch Obstruktion der Meibomdrüsen, die Meibomdrüsen-Dysfunktion (Meibomian Gland Dysfunction, MGD), bedingt.

Die Obstruktion der Drüsenausführungsgänge resultiert aus verstärkter Epithel-Verhornung und Sekretverdickung aufgrund einer Erhöhung des Schmelzpunktes veränderter Lipide.²⁶ Häufig wird MGD klinisch unter der Blepharitis subsumiert,^{9,27-29} da sie die häufigste Form der hinteren Blepharitis bildet. Aufgrund des Pathomechanismus, meist ohne wesentliche Entzündung, und wegen spezifischer Therapieempfehlungen ist es sinnvoll, MGD als eigenständiges Krankheitsbild zu betrachten.¹³ MGD führt nicht nur zu einem Lipidmangel des Tränenfilms, sondern auch zur zunehmenden obstruktiven atrophischen Schädigung der verstopften Drüsen selbst mit Funktionsverlust.^{14,18}

Symptome eines trockenen Auges: Oft uncharakteristisch

Patienten mit trockenem Auge klagten oft über unspezifische Symptome wie «schwere Lider», Sandkorngefühl oder schwankender Visus.⁸ Eine symptomatische Differenzierung zwischen primärer wässriger Tränen-defizienz und evaporativem sekundärem Tränenmangel durch gestörte Lipidschicht ist schwierig,³⁰ allerdings gilt ein «Brennen» der Augen als typisch für eine Lipidstörung.^{8,9,28} Brennen entsteht durch Instabilität des Tränenfilms mit verkürzter Tränenfilmaufbruchzeit (TAZ, engl.: BUT) und nachfolgender erhöhter Osmolarität der Tränen infolge erhöhter Verdunstung.³¹ Träneninstabilität führt zu chronischer mechanischer Irritation des Epithels von Augenlidern und Bulbus mit Epithelverletzungen und pathologischer Vitalfärbbarkeit. Epithelverletzungen sowie Hyperosmolarität sind Entzündungsreize. Daher sind Entzündungsreaktionen eine typische Komponente des fortgeschrittenen trockenen Auges.^{1,32,33}

Klinik und Diagnostik des trockenen Auges: Lipide stärker beachten

Da ein evaporatives trockenes Auge durch Lipiddefizienz die häufigste Form des →

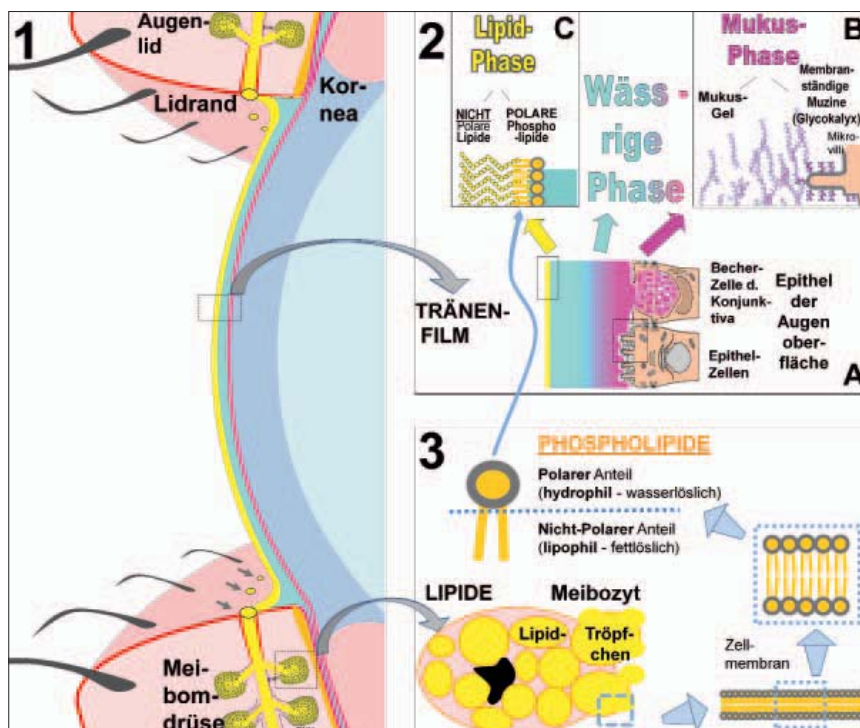


Abb. 1–3 Die Augenoberfläche wird durch Tränenflüssigkeit befeuchtet, die vor der Kornea per Lidschlag zum dreischichtigen Tränenfilm ausgezogen wird (Abb. 1, 2a). Der sehr dünne Tränenfilm (1/100 mm) wird in Abb. 1 relativ zu dick gezeigt. Die untere Schicht (Mukusphase, Abb. 2b) besteht aus Mucus der konjunktivalen Becherzellen und membranständigen Muzinen der Glykokalyx auf der Epithelzelloberfläche. Die wässrige Hauptphase in der Mitte, ein Sekret der Tränen-drüse, vermischt sich mit Mucus. Ausen wird der Tränenfilm durch eine Lipidschicht (Abb. 2c) aus polaren Phospholipiden bedeckt, die sich mit Wasser verbinden und ausen wasserunlösliche, nicht-polare Lipide anlagern. Damit sinkt die Verdunstung der wässrigen Tränen. Die in den Meibomdrüsen gebildeten Lipide werden beim Lidschlag durch die Drüsenöffnungen (kleine Pfeile in 1) auf den hinteren Lidrand und Tränenfilm freigesetzt (Abb. 1). Die Phospholipide stammen wohl aus den Zellmembranen der Meibozysten (Abb. 3) und haben einen hydrophilen polaren sowie einen nicht-polaren Anteil, der sich mit Lipiden verbindet (modifiziert nach 1 und 3).

trockenen Auges darstellt,^{10–12} muss es diagnostisch stärker berücksichtigt werden.³⁴ Bei Lipidstörungen fallen oft verstärkte Verhornung und schuppige Verkrustungen am hinteren Lidrand sowie Collaretten um die Wimpernbasis auf.^{8,9,28} Schaumbildung auf Lidrand und Tränenfilm ist ein Zeichen der Verseifung veränderter Lipide.⁹ Da beim Lipidmangel der Tränenfilm instabil wird, ist die Bestimmung der BUT (normal ≥ 10 sec) wichtig, entweder durch Vitalfärbung mit Fluorescein, die auch Epitheldefekte darstellt, oder nicht-invasiv (NI-BUT) durch Projektion von Lichtreflexen auf die Kornea.

Allgemeines Zeichen eines trockenen Auges ist eine reduzierte Höhe des Tränenmeniskus. Diese spricht aber nur dann für eine evaporative Störung, wenn die Tränenproduktion im Schirmer-1-Test (ohne topische Anästhesie) normal ist (≥ 5 mm in 5 min). Lidkantenparallele Conjunctivale Falten (LIPCOF) sind generelles Zeichen erhöhter Reibung beim trockenen Auge.^{35,36}

Asymptomatische Form der MGD

Im Gegensatz zum trockenen Auge (per definitionem symptomatisch) gibt es bei seiner Hauptursache MGD auch eine asymptomatische Form. Durch eine hohe Reservekapazität des Lipids auf dem Lidrand¹⁶ sind diese Patienten noch asymptomatisch, trotz bereits bestehender Drüsenstörung (grenzwertig normaler Tränenfilm). Diese unauffällige MGD (non obvious MGD, NO-MGD)³⁷ führt vermutlich bereits zur schleichenden Drüsenzerstörung. Hier entwickelt sich erst bei Stress des Tränenfilms, z. B. durch Bildschirmarbeit, trockene Luft oder Kontaktlinsentragen, ein symptomatisches trockenes Auge.

Die noch asymptomatische Form der MGD ist sehr häufig und kann bereits zur Drüsenzerstörung führen.

Der einzig sichere Nachweis einer MGD ist die diagnostische Expression, bei der die normale freie Abgabe von klarem, flüssigem Meibomöl aus den Drüsenöffnungen durch sanften Druck auf den Lidrand geprüft wird.³⁷ Daher sollte eine eingehende Inspektion mit Palpation von Lidrand und Meibomdrüsen ein Bestandteil jeder ophthalmologischen Untersuchung sein.¹³ Die Stadieneinteilung des TFOS

MGD Reports³⁸ unterscheidet die asymptomatische Form sowie die milde, moderate und schwere MGD. Sie zeigen zunehmende Obstruktion der Drüsen durch Verhornung und verhärtetes Sekret^{18,19} mit zunehmenden Graden von Symptomen und pathologischer Vitalfärbung.

TFOS-Stufenplan

Für die Therapie des evaporativen trockenen Auges bei MGD hat TFOS einen Stufenplan vorgeschlagen,^{1,18,19,32,38} der bis hin zu längerfristiger oraler Tetrazyklintherapie zur Sekretnormalisierung reicht. Im deutschen Sprachraum steht neben hervorragenden Übersichtsarbeiten^{8,9,3,27–29,33} der Konsensusreport eines Expertenpanels zum trockenen Auge zur Verfügung.³⁹

I. Physikalische Therapie

Da bei MGD eine Drüsenobstruktion vorliegt, bietet sich eine physikalische – vermutlich kausale – Therapie der Hauptform des trockenen Auges an.³⁴ Diese mehrstufige Behandlung sollte regelmässig 1–2 mal pro Tag durchgeführt werden, bereits bei einer asymptomatischen MGD.

1. Feuchte Wärme

Mit mehrmals gewechselten feucht-heissen Lidkompressen (41°C für 10 min)⁴⁰ kann verhärtetes Drüsensekret verflüssigt werden. Da es mühsam ist, eine ausreichend hohe Lidtemperatur ohne schädli-

che Überwärmung zu erzielen,⁴⁰ werden Hilfsmittel wie z. B. eine Gelmaske⁴¹ (Fa. Optima Pharma) oder eine elektrisch temperierte und befeuchtete Brille⁶ (Blephasteam, Fa. Thea Pharma) angeboten.

2. Drüsenexpression

Ein Auspressen verhärteten Sekrets aus den Drüsen erfolgt manuell durch vorsichtige Lidmassage in Richtung der Drüsenöffnungen oder vorsichtige Lidrandauspressung, zwischen Daumen und Zeigefinger bzw. gegen einen Spatel – nicht aber gegen den Bulbus. Komfortabel und effektiv mit gleichzeitiger Wärmung und Expression der Meibomdrüsen ist das automatische Lipiflow System (Fa. TearScience Inc.).⁶ Diese Anwendung erfolgt in der Praxis und unter Kontrolle des Augenarztes und erbrachte eine längerfristig verbesserte Drüsenfunktion.⁴²

3. Lidrandhygiene

Anschließend sollte eine sogenannte Lidrandhygiene^{13,34,41,43} durchgeführt werden, wobei der Lidrand manuell abgewischt wird, um Lipid-Verkrustungen einschliesslich entzündlicher, reizender Lipidspezies und gegebenenfalls bakterieller Besiedlungen¹⁸ zu beseitigen. Tensidfreie Reinigungsmittel sind empfohlen, um die empfindliche Lipidschicht nicht zu schädigen. Bewährt haben sich Reinigungssuspensionen mit Phospholipidliposomen (z. B. Similasan Blephacura Liquid, Optima-Pharma),^{41,43,44} da diese protektiv für die Lipidschicht wirken und auch degenerative Lidrandveränderungen günstig beeinflussen sollen.^{44,45}

Auszug aus den Therapieempfehlungen der TFOS³⁸ zur MGD

Stufe 1: Asymptomatische MGD

- Information über MGD, möglichen Einfluss von Ernährung (Omega-3-Fettsäuren), erhöhter Tränenverdunstung durch Bildschirmarbeit und Klimaanlage, systemischer Medikation
- Physikalische Therapie erwägen

Stufe 2: Leichte MGD

- Empfehlung erhöhter Luftfeuchtigkeit, optimierter Computerarbeitsplätze und mehr Omega-3 FS in der Nahrung

- Physikalische Therapie (Lidwärmung, Drüsenexpression und Lidrandhygiene),

Zusätzlich:

- Künstliche Benetzungsmittel, für häufige Benutzung vorzugsweise unkonserviert
- Topisches Emolliens oder Liposomenspray
- Topisches Azithromycin
- Erwägung oraler Tetrazyklinderivate

Stufe 3: Moderate MGD – zusätzlich:

- Orale Tetrazyklinderivate, benetzende Salbe zur Nacht
- Anti-inflammatorische Therapie bei Bedarf
- Behandlung assoziierter Erkrankungen

II. Lipidsubstitution

Eine symptomatische MGD (evaporatives trockenes Auge) aufgrund eines manifesten Lipidmangels sollte gemäss Therapie-Stufenplan der TFOS³⁸ (s. Kasten links) behandelt werden. Seit dem Befund des TFOS MGD Reports über einen überwiegenden Lipidmangel beim trockenen Auge setzt sich die Lipidsubstitution als ein wirksames und entscheidendes Therapie-konzept immer mehr durch, wie auch an der steigenden Zahl lipidhaltiger Präparate (z. B. Artelac[®] Lipids, Systane Balance[®], Optive Plus[®]) erkennbar wird.⁴⁶ Die Therapieoptionen der ersten Wahl für das leichte evaporative trockene Auge enthalten auch Liposomenspray.³⁸ Phospholipid-Liposomen haben verschiedene Vorteile, weshalb sie hier im Schwerpunkt der Betrachtung stehen. Sie ermöglichen, im Gegensatz zur bisherigen meist rein wässrigen Substitution, die Rekonstitution eines Lipidfilms.⁴⁷ Im Gegensatz zur Substitution mit nicht-polaren Lipiden (z. B. Triglyceride) können Phospholipide die Verbindung mit dem wässrigen Tränenfilm herstellen. Damit ermöglichen sie die stabile Ausbreitung der nicht-polaren verdunstungshemmenden Lipidschicht darauf (Abb. 1).^{17, 22, 48} Bei erhaltener Tränensekretion könnten sich so wässrige Tränen unter einem rekonstruierten Lipidfilm ansammeln. Bei einer späteren wässrigen Defizienz¹⁹ kann mit einer wässrigen, z. B. hyaluronsäurehaltigen, Substitution kombiniert werden,⁴⁹ vorzugsweise konservierungsmittelfrei.

Studien zu Liposomenspray (Lipidsubstitution auf die geschlossenen Lider)

Auf eine von Patienten gut akzeptierte Form der Lipidsubstitution soll näher eingegangen werden: auf die Applikation von Liposomenspray. Es wird auf die geschlossenen Augenlider gesprüht und erreicht rasch über den Lidrand die Augenoberfläche (Abb. 4). Dies wird oft als angenehmer empfunden als Applikationen auf das geöffnete Auge,⁵⁰ erlaubt auch bei motorischen Einschränkungen in höherem Lebensalter sichere Anwendung und führt zu erhöhter Compliance.⁵¹ Fast alle Patienten bevorzugten das Spray gegenüber Augentropfen;⁴⁸ 75% bevorzugten es gegenüber einem Augengel.² Die Wirksamkeit von Tränenersatzmitteln bei Applikation auf das geschlossene Lid mag überraschen; es ist aber lange bekannt,

dass aussen auf die Lidhaut aufgebrachte Substanzen über die Lidkante auf die Augenoberfläche gelangen (Abb. 4, rechts).

Klinische Resultate der Anwendung von Phospholipid-Liposomenspray

Eine doppelmaskierte kontrollierte randomisierte Vergleichsstudie zeigte eine signifikant verbesserte Lipidschicht, Tränenfilmaufreisszeit (nichtinvasiv gemessen) und Tränenmeniskushöhe nach 30, 60 und 90 min bei Studienteilnehmern im Arm mit Phospholipid-Liposomenspray (Similasan TearsAgain Spray, Optima Pharma), auf das geschlossene Lid gesprüht.⁴⁷ Die äussere Lipidschicht des Tränenfilms wurde stabilisiert, homogenisiert und verdickt.⁴⁷

Das Liposomenspray erbrachte in einer Doppelblindstudie (n=382) über 6 Monate gute Ergebnisse auch bei Patienten mit trockenem Auge, die bereits langjährig ohne zufriedenstellende Ergebnisse mit verschiedenen konventionellen, primär wässrigen, Tränenersatzmitteln behandelt waren.⁴⁸ Eine Verbesserung von Lipidschichtdicke und Tränenfilmaufbruchszeit trat, nach einmaliger Applikation des Liposomensprays, bereits nach wenigen Minuten ein, mit einem Maximum nach ca. 30 min und für ca. 2 Stunden anhaltend,⁴⁷ während eine subjektive Symptombesserung der Patienten von ca. 4,5 h Dauer berichtet wurde.⁵² In randomisierten prospektiven Vergleichsuntersuchungen⁴⁷ zeigte das Liposomenspray signifikant stärkere Verbesserungen von Tränenfilm-Parametern, LIPCOF und Zeichen einer Lidrandentzündung als ein konventionelles Hyaluronsäure-Tränenersatzmittel.⁵² Im Vergleich² zu einem Triglycerid-haltigen Augengel zeigte Liposomenspray einen signifikant besseren Therapieerfolg bei BUT, LIPCOF, Schirmer-1-Test, Visus und Entzündungszeichen am Lidrand. Deutliche Symptombesserung wurde auch bei Benetzungsstörungen nach Kataraktchirurgie⁵¹ und LASIK⁵⁰ berichtet.

Bei Kontaktlinsträgern stellte Liposomenspray in Studien eine sinnvolle Therapieoption⁵³ für das dort besonders häufig auftretende trockene Auge dar, ohne dass im Studienverlauf vermehrte Ablagerungen auf den weichen Linsen auftraten.⁵⁴ Zusammensetzung und Galenik scheinen auch bei liposomalem Augenspray von erheblicher Bedeutung zu sein. In einer Vergleichsstudie erbrachte Phospholipid-Spray (Similasan TearsAgain Spray, Opti-

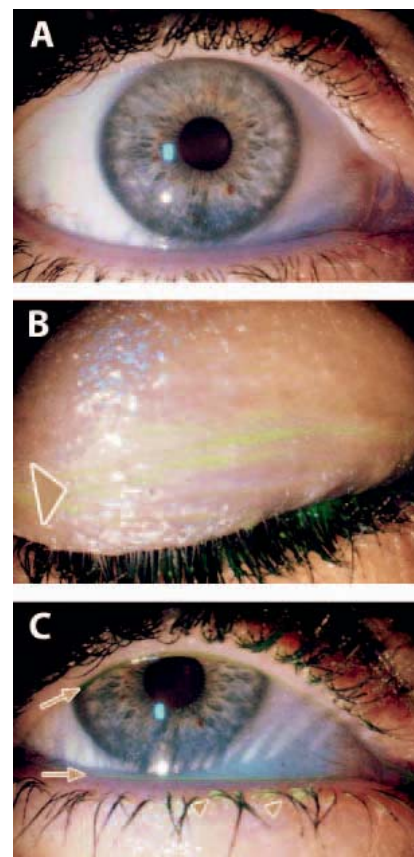


Abb. 4 Applikation von Liposomenspray bei einem normalen Auge (A, vor Applikation). Nach Aufsprühen von mit Fluorescein vermishtem (=markiertem) Liposomenspray auf das geschlossene Augenlid wird Fluorescein auf der Lidhaut deutlich sichtbar (B, Pfeil). Innerhalb weniger Minuten gelangt das Lipid mit der Fluoresceinmarkierung über den Lidrand auf die Augenoberfläche und wird im unteren und oberen Tränenmeniskus erkennbar (C, Pfeile). Reproduziert nach (2).

ma Pharma) mit dem Hauptbestandteil Phosphatidylcholin eine signifikante Besserung der Befunde (Tränenfilmstabilität gemessen als NI-BUT) und der Symptomatik (Patientenbefinden nach OSDI-Fragebogen) im Vergleich zu zwei anderen Liposomensprays,⁵⁵ deren Anwendung in dieser Studie sogar zur einer Verschlechterung führen konnte. • →

Autor

Prof. Dr. med. Erich Knop
Ocular Surface Center Berlin (OSCB)
Abt. Zell- u. Neurobiologie, Centrum Anatomie,
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Professor, Juntendo University Tokyo

Financial Disclosure

Der Autor hat keine finanziellen Interessen an den genannten Produkten. Vortrags- und Reisehonoraria der Firmen Similasan AG, CH-Jonen, u.a.

Literatur

- Knop E, Knop N, Brewitt H. Das Trockene Auge als komplexe Dysregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Konzepte zum Verständnis des Trockenen Auges. *Ophthalmologie*. 2003;100:917-928.
- Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. Vergleichende Studie zur Therapie des Trockenen Auges bedingt durch Lipid-Phasenstörung mit lipidhaltigen Tränenpräparaten. *Klin.Monatsbl. Augenheilkd.* 2006;223:974-983.
- Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. *Dev.Ophthalmol.* 2010;45:108-22. doi: 10.1159/000315024. Epub; %2010 May 18.:108-122.
- Anonymous 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). *The Ocular Surface* 2007;5:1-142.
- Schirra F, Ruprecht KW. Das trockene Auge. Ein Update über Epidemiologie, Diagnose, Therapie und neue Konzepte. *Ophthalmologie*. 2004;101:10-18.
- Knop E, Knop N. Tränenfilmstörungen als Zivilisationskrankheit - Erhöhte Anforderungen an Diagnostik und Therapie der MGD. *Ophthalmologische Nachrichten* 2012;4:34-35.
- Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol.Copenh.* 1991;69:737-743.
- Brewitt H, Höh H, Kaercher T, Stolze HH. Das «Trockene Auge» - Diagnostik und Therapie. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Trockenes Auge im BVA. *Z.prakt. Augenheilkd.* 1997;18:371-379.
- Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F. [Dry eye and blepharitis] Trockenes Auge und Blepharitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:R15-R36
- Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1266-1270.
- Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN. [Therapy in Tear Film Deficiencies] Therapie von Benetzungstörungen. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1994;204:162-168.
- Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhju V, Bodner E, Schwantzer G, Haller-Schober EM. Evaluation of the Clinical Course of Dry Eye Syndrome. *AMA Arch Ophthalmol* 2003;121:1364-1368.
- Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, Schirra F. Meibomdrüsen. Teil III. Meibomdrüsen Dysfunktionen (MGD) - Plädoyer für ein eigenständiges Krankheitsbild und wichtige Ursache für das Trockene Auge. *Ophthalmologie* 2009;106:966-979.
- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:1938-1978.
- Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen Teil I: Anatomie, Embryologie und Histologie der Meibom-Drüsen. *Ophthalmologie* 2009;106:872-883.
- Knop E, Knop N, Schirra F. Meibom-Drüsen Teil II: Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls. *Ophthalmologie* 2009;106:884-892.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp.Eye Res.* 2004;78:347-360.
- Knop E, Knop N. Meibom-Drüsen Teil IV: Funktionelle Interaktionen in der Pathogenese der Dysfunktion (MGD). *Ophthalmologie* 2009;106:980-987.
- Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul.Surf.* 2003;1:107-126.
- Knop E, Knop N. New Techniques in Lacrimal Gland Research. The magic juice and how to drill for it. *Ophthalmic Res.* 2008;40:2-4.
- Peters K, Millar T. The role of different phospholipids on tear break-up time using a model eye. *Curr.Eye Res.* 2002;25:55-60.
- Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res.* 2003;26:89-94.
- Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-852.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO.J.* 1995;21:221-232.
- Schargin M, Geerling G. Das feuchte trockene Auge. *Der Ophthalmologie* 2009;106:235-241.
- Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, LEMP MA, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:1922-1929.
- Kaercher T, Brewitt H. Blepharitis. *Ophthalmologie.* 2004;101:1135-1147.
- Rüfer F, Brewitt H. Das Trockene Auge. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;R51-R70
- Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 2007;104:817-828.
- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:2006-2049.
- Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv.Exp. Med.Biol* 2002;506:1087-1095.
- Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the Eye-Associated Lymphoid Tissue (EALT). In: Brewitt H, ed. *Research Projects in Dry Eye*. Basel: Karger, 2010:23-39.
- Knop E, Knop N. Das Augenassoziierte lymphatische Gewebe (EALT) und sein Bezug zum Sicca-Syndrom. In: Erb C, ed. *Glaukom und Trockenes Auge*. Bremen: Unimed-Verlag, 2011:35-51.
- Knop E, Knop N. Meibomdrüsendysfunktion. Lipidmangel und Trockenes Auge - Neue Optionen für Diagnostik und Therapie. *Der Augenspiegel* 2011;32-36.
- Schirra F, Hoh H, Kienecker C, Ruprecht KW. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1998;438:853-8.:853-858.
- Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225-232.
- Blackie CA, Korb DR, Knop E, Knop N, Bedi GS, Holland EJ. Non-obvious obstructive Meibomian gland disease. *Cornea* 2010;29:1333-1345.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52:2050-2064.
- Anonymus. Aktualisierter Algorithmus zur Vereinfachten Diagnose und Therapie des Trockenen Auges - Expert-Meeting deutscher Augenärzte und Wissenschaftler. *Der Augenspiegel* 2012;4:28-32.
- Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom.Vis.Sci.* 2008;85:675-683.
- Zimmermann N, Erb C. Altbewährte und innovative Therapie der Volkskrankheit Blepharitis. *Der Augenspiegel* 2012;40-43.
- Greiner JV. A Single LipiFlow(®) Thermal Pulsation System Treatment Improves Meibomian Gland Function and Reduces Dry Eye Symptoms for 9 Months. *Curr Eye Res* 2012;37:272-278.
- Ditzen K, Pult H. Die Meibomdrüse: Ein Schlüsselfaktor für das Kontaktlinsentragen beim Trockenen Auge? *Aktuelle Kontaktologie* 2011;1-3.
- Feichtinger-Rensch G. Lidrandpflege bei Glaukommedikation. *Medical Network* 2011;38
- Khairuddin R. Lidrandhygiene bei Kontaktlinsenträgern mit Blepharitis Therapievergleich Babyshampoo versus Phospholipidlösung. *Der Ophthalmologie* 2013;110:146-153.
- Lee SY, Tong L. Lipidcontaining lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89:1654-1661.
- Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the preclear tear film. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010;33:83-87.
- Lee S, Dausch S, Maierhofer G, Dausch D. Ein neues Therapiekonzept zur Behandlung des Trockenen Auges - die Verwendung von Phospholipid-Liposomen. *Klin. Monatsbl.Augenheilkd.* 2004;221:825-836.
- Schmidt KG, Khairuddin R. Therapie des Trockenen Auges in der täglichen Praxis - Erfahrungen und Empfehlungen. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 2010;31:1-4.
- Lohmann CP, Lindenschmid A, Maier M, Specht H. New Topical Medication to Prevent Dry Eye Symptoms After Epi-LASIK. *Cataract and Refractive Surgery Today Europe* 2007;1-8.
- Reich W, Ladwig K-J, Lange W. Benetzungsstörungen nach Kataraktoperationen. *Z.prakt.Augenheilkd.* 2008;29:1-8.
- Khairuddin R., Schmidt K-G. Vergleichende Untersuchung zur Therapie des evaporativen trockenen Auges [Comparative Investigation of Treatments for Evaporative Dry Eye]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010;227:128-134.
- Bischoff G, Khairuddin R. Lipidsubstitution bei kontaktlinsenassoziiertem Trockenen Auge. *Aktuelle Kontaktologie* 2006;7:23-28.
- Craig JP, Albuquerque T, Loh CS, Ganesalingam V, Al-Kanani S, Misra S. Suitability of a liposomal dry eye spray for use in silicone hydrogel contact lens wear. *TFOS 2010 Conference Abstract* 2010;57
- Pult H, Gill F, Riede-Pult BH. Effect of three different liposomal eye sprays on ocular comfort and tear film. *Contact Lens and Anterior Eye* 2012;35:203-207.