

Lipidersatz als unterschätzte Komponente in der Therapie des Trockenen Auges

Erich Knop und Nadja Knop

Das Trockene Auge

Das Trockene Auge, in versch. Schweregraden, betrifft bis zu ca. 2/3 der Bevölkerung¹ und ist damit eines der häufigsten Krankheitsbilder in der ophthalmologischen Praxis. Es stellt eine komplexe Störung der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche² dar. Im Vordergrund steht eine, meist durch einen Lipidmangel bedingte, Störung des Tränenfilms, die zu einer Schädigung des empfindlichen Epithels der Augenoberfläche führt.

Trotz, oder vielleicht gerade wegen, der nahezu unübersehbaren Vielzahl verfügbarer symptomatisch-topischer Therapeutika, die aber meist auf einen wässrigen Tränenersatz abzielen, ist die befriedigende Therapie des Trockenen Auges oft eine Herausforderung für Augenärzte wie Patienten³. Daher ist es sinnvoll, die Physiologie von Augenoberfläche und Tränenfilm, sowie die pathologischen Vorgänge bei der Entstehung des Trockenen Auges zu betrachten, im Hinblick auf sich daraus ergebende Therapieoptionen

Aufbau und Funktion des Tränenfilms

Der dreischichtige und nur etwa 1/100 mm (10 Mikrometer) dicke Tränenfilm gleicht natürliche Unebenheiten der Augenoberfläche aus und bildet zur Luftatmosphäre eine glatte Grenzschicht, die einen wesentlichen Anteil der Brechkraft der Hornhaut ausmacht. Dies erklärt einen instabilen Visus beim Trockenen Auge. Durch die Vielzahl der enthaltenen Wirkstoffe (versch. gelöste Salze, Hormone, Wachstumsfaktoren, Abwehrstoffe, Lipide etc.) dient der Tränenfilm auch der Ernährung, Regulation und Reibungsverminderung der Augenoberfläche. Die mittlere Hauptschicht besteht aus dem wässrigen Sekret der Tränenrüsen [Abb.1A]. Sie wird über die Schleimstoffe (Muzine) [Abb.1B] der unteren Schicht mit der eigentlich nicht benetzbaren (hydrophoben) Epitheloberfläche verbunden. Außen ist eine sehr dünne Lipidschicht [Abb.1C] (mit ca. 100 Nanometer etwa 100 mal dünner als der Gesamttränenfilm). Neben einer Erleichterung der Tränenfilmausbreitung, „versiegelt“ die Lipidschicht vor allem die wässrige Hauptphase der Tränen und verhindert damit weitgehend die Verdunstung des Wassers.

Pathogenese des Trockenen Auges

Das Trockene Auge zeigt typischerweise eine Verminderung der Tränenmenge bei der zwei Ursachen unterschieden werden⁴, nämlich (I) ein Mangel der wässrigen Tränenproduktion oder (II) eine erhöhte Verdunstung (Hyper-Evaporation) durch Mangel der Lipidschicht.

Der wässrige Tränenmangel stand lange Zeit im Vordergrund der Betrachtung, da er unmittelbar das Symptom des Trockenen Auges zu erklären scheint. Der hyper-evaporative sekundäre

Tränenmangel durch eine gestörte Lipidschicht führt typischerweise zu einer Instabilität des Tränenfilms mit verkürzter Tränenfilmaufbruchszeit (TAZ, engl.: BUT). Außerdem entsteht eine erhöhte Osmolarität (Hyper-Osmolarität) der Tränen infolge der bei Verdunstung zurückbleibenden Salze. Träneninstabilität und Hyper-Osmolarität führen auch zum Gefühl des „Brennens“ der Augen⁵. Hyper-Osmolarität und erhöhte mechanische Reibung beim Lidschlag, sind Entzündungsreize. Daher sind Entzündungsreaktionen eine typische Komponente des fortgeschrittenen Trockenen Auges^{2; 6}.

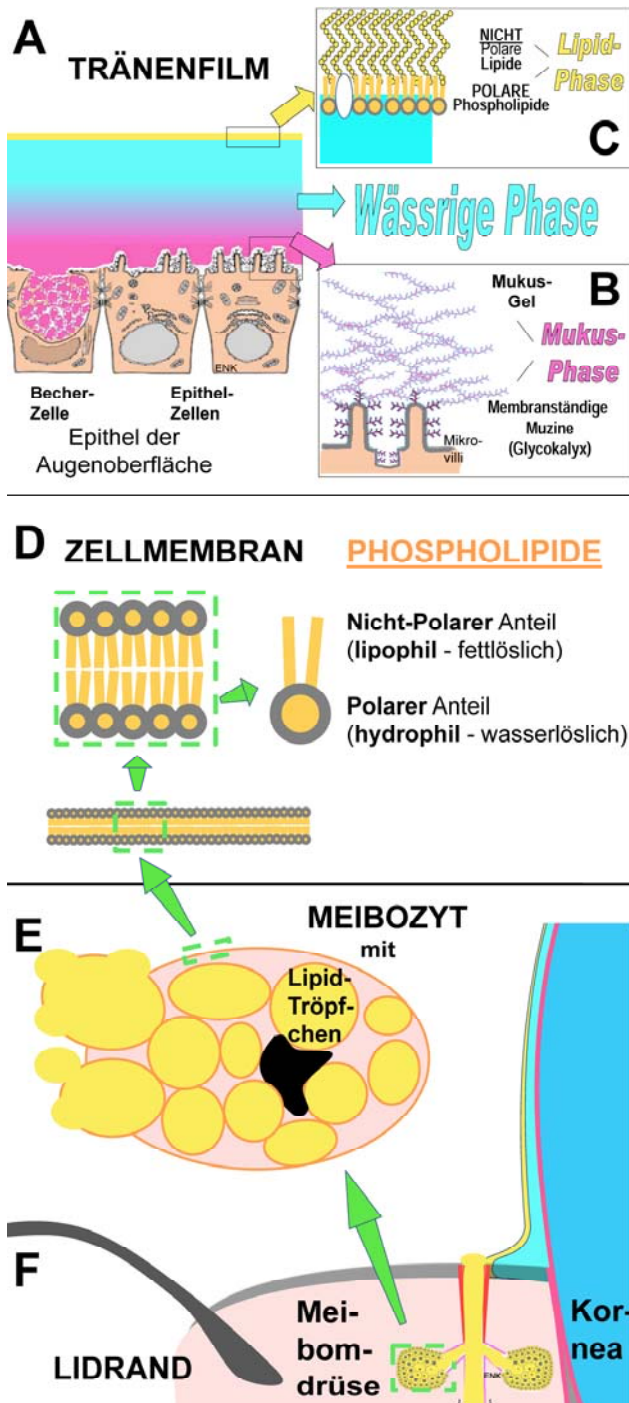
Trockenes Auge beruht meist auf Lipidmangel durch Funktionsstörung der Meibomdrüsen (MGD)

Obwohl Störungen der Lipidphase des Tränenfilms, mit etwa 76% bis 86%^{7; 8; 9} den weit überwiegenden Anteil des Trockenen Auges darstellen, hat ihre Bedeutung erst kürzlich größere Aufmerksamkeit gefunden. Kürzlich hat der MGD-Workshop der internationalen „Tear Film and Ocular Surface Society“ (TFOS, www.Tearfilm.org) eine, auch in deutscher Sprache, frei verfügbare Krankheitsdefinition der Dysfunktion der Lipidproduzierenden Meibomdrüsen (MGD) vorgelegt. Hierdurch wurde die bisher unterschätzte Bedeutung der MGD und des folgenden Lipidmangels für die Entstehung des Trockenen Auges deutlich.

Meist liegt eine Verstopfung der Drüsenausführungsgänge vor. Diese führt, neben einem Lipidmangel des Tränenfilms auch zu einer zunehmenden Schädigung der verstopften Drüsen selbst. Da es auf dem Lidrand eine Reservekapazität für Öl gibt^{10; 11} und die Verstopfung der Meibomdrüsen oft einige Zeit symptomlos bleibt, ist MGD in ihrer asymptomatischen Form (non-obvious MGD, NO-MGD)¹² noch wesentlich weiter verbreitet und kann, weitgehend unbemerkt, zu Schädigung und Funktionsverlust des Meibomdrüsen-Gewebes selbst führen.

Lipide der Meibomdrüsen und des Tränenfilms

Die Lipide der Meibomdrüsen bestehen weit überwiegend aus sogenannten nicht-polaren Neutralfetten, vor allem Cholesterin- oder Wachsesteren sowie Triglyceriden¹³. Da sie aber wasserabstoßend (hydrophob) und damit nicht mischbar mit der darunter liegenden wässrigen Tränenphase sind, wird eine Verbindungsschicht benötigt. Diese besteht aus polaren, also partiell mit Wasser mischbaren, Lipiden (meist Phospholipide)¹³. Phospholipide erhöhen die Stabilität des Tränenfilms und verlängern die BUT¹⁴. Beim Trockenen Auge sind solche polaren Lipide typischerweise gestört^{15; 16}



Die Lipide des Tränenfilms werden überwiegend durch die Drüsenzellen (Meibozyten) der Meibomdrüsen gebildet und in Lipidtröpfchen gespeichert [Abb.1D-F]. Die Zellen zerfallen schließlich komplett 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^{17; 18}. Das Meibomöl wird durch die, bei der Spaltlampenuntersuchung gut sichtbaren, Drüsenöffnungen auf die hintere Lidkante abgegeben. Von dort wird es beim Lidschlag auf dem Tränenfilm verteilt.

Klinik und Diagnostik des Trockenen Auges

Abbildung 1: Beitrag der Meibomdrüsen-Lipide zum Tränenfilm

(A) Der Tränenfilm besteht nach bisherigen Erkenntnissen aus 3 Schichten mit unterschiedlichen Funktionen. Die mittlere Hauptphase des Tränenfilms aus dem Sekret der Tränenröhren wird über die unterliegende Mucusphase mit der eigentlich nicht benetzbaren Zelloberfläche verbunden. (B) Die Schleimstoffe (Muzine) der Mucusphase bestehen aus zellmembranständiger Glykokalyx und aus den löslichen Muzinen der Becherzellen in der Konjunktiva, die sich letztlich weitgehend mit der wässrigen Schicht zu einem Hydrogel vermischen. (C) Die obere Aussen-Schicht des Tränenfilms, zur Luftatmosphäre hin, besteht aus Lipiden und dient vor allem als Versiegelung gegen die Verdunstung der wässrigen Phase. Sie besteht aus einer dickeren Außenschicht nicht-polarer Neutralfette, die wasserabweisend (hydrophob) sind und sich daher nicht direkt mit den wässrigen Tränen verbinden können. Diese Funktion erfüllt eine dünne Zwischenschicht aus polaren (partiell wasserlöslichen) Lipiden, vermutlich vor allem Phospholipiden, sowie einigen eingelagerten Proteinen. (D) Hauptquelle dieser polaren Lipide sind vermutlich die Phospholipide der Zellmembranen der lipidproduzierenden Zellen (Meibozyten, E) in den Meibomdrüsen der Augenlider (F). Die Zellmembranen bestehen aus einer Doppelschicht von Phospholipiden. Die Einzelmoleküle (D) haben einem polaren Anteil, der mit Wasser mischbar ist und sich daher mit den wässrigen Tränen verbinden kann, sowie einen nicht-polaren Anteil, der sich mit der äußeren nicht-polaren Lipidschicht verbinden kann. Modifiziert aus Knop E, Knop N, Brewitt H. Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Impulse zum Verständnis des Trockenen Auges. Ophthalmologie 2003;100:917-928; Abb. ist nicht maßstabsgerecht.

Da erhöhte Tränenverdunstung durch Lipidmangel, die häufigste Form des Trockenen Auges^{7, 8, 9} darstellt, ist es sinnvoll, diese auch diagnostisch stärker zu berücksichtigen.

Neben unspezifischen Symptomen des Trockenen Auges wie „schwere Lider“, Sandkorngefühl, schwankender Visus, ist vor allem das „Brennen“ der Augen typisch für eine Reizung der Augenoberfläche durch die Instabilität und Hyperosmolarität der Tränen⁵. **Schaumbildung** auf dem Lidrand und Tränenfilm ist ein Zeichen der Verseifung veränderter Lipide bei Lipidstörungen¹⁹. Da beim Lipidmangel der Tränenfilm instabil wird, ist die Bestimmung der **Tränenfilmaufbruchszeit (TAZ, BUT, normal ≥ 10 sec)**, ein wichtiger und einfach durchzuführender Test. Die BUT wird üblicherweise durch Betrachtung des Tränenfilms an der Spaltlampe nach **Anfärbung mit Fluorescein** bestimmt, was nachfolgend die aufschlußreiche Darstellung von möglichen Epitheldefekten erlaubt.

Eine **reduzierte Höhe des Tränenmeniskus** bei reduzierter Tränenmenge ist nur Zeichen einer evaporativen Störung wenn gleichzeitig die Tränenproduktion im **Schirmer-1-Test** (ohne topische Anästhesie) normal ist (≥ 5 mm in 5 Minuten). **Lidkantenparallele Conjunctivale Falten (LIPCOF)** sind generelles Zeichen erhöhter Reibung beim Trockenen Auge^{20; 21}.

Eine eingehende **Inspektion des Lidrandes** und speziell der Meibomdrüsen sollte im Hinblick auf die weite Verbreitung der MGD ein selbstverständlicher Bestandteil jeder Untersuchung sein. Bei Lipidstörungen fallen hierbei oft verstärkte Verhornung und schuppige Verkrustungen am hinteren Lidrand, oder Collaretten um die Wimpernbasis auf. Die Drüsenfunktion sollte, durch leichten Druck mit dem Finger von außen gegen den Lidrand (**Diagnostische Expression**), auf die normale freie Abgabe von Meibomöl aus den Drüsenöffnungen geprüft werden.

Therapie des Trockenen Auges

Lipidmangel mit erhöhter Verdunstung des wässrigen Tränenfilms stellt den weit überwiegenden Anteil des Trockenen Auges dar. Es ist daher nicht verwunderlich, daß Therapieansätze die, wie bisher, vorwiegend auf einen wässrigen Tränenersatz abzielen, oft zu keinem befriedigendem Therapieergebnis führen. Solange der ursächliche Lipidmangel nicht therapeutisch korrigiert wird, kann auch künstlich ersetzte Tränenflüssigkeit immer wieder verdunsten. Zudem ist die Flüssigkeitsmenge, die mit Augentropfen typischerweise aufgebracht wird (1 Tropfen entspricht ca. 20-25µl), wesentlich größer als die Tränenmenge auf der Augenoberfläche, sodaß Vermutungen bestehen, daß der physiologische Tränenfilm möglicherweise abgespült wird²². Bei den relativ wenigen Therapeutika, die einen Lipidzusatz haben, werden teilweise Triglyceride und andere Neutralfette verwendet, die sich durch ihre chemischen Eigenschaften (hydrophob) nicht direkt mit der wässrigen Tränenphase verbinden können. Vielversprechend, im Hinblick auf die Pathogenese, erscheint der Einsatz von Phospholipiden. Diese ermöglichen, als polare Lipide, die Verbindung mit dem wässrigen Tränenfilm und die stabile Ausbreitung der äußeren nicht-polaren Lipidschicht darauf [Abb.1].

Es konnte gezeigt werden, daß Phospholipide, die als Liposomen in Sprayform (TearsAgain, Optima Pharmazeutische GmbH) auf das geschlossene Lid gesprüht wurden, tatsächlich über eine Stabilisierung, Homogenisierung und Verdickung der äußeren Lipidschicht des Tränenfilms wirkten²³. Dies zeigte gute Ergebnisse auch bei Patienten, die bereits langjährig ohne zufriedenstellende Ergebnisse mit verschiedenen konventionellen Tränenersatzmitteln behandelt waren²⁴. Ein signifikanter Therapieerfolg mit Besserung von BUT, LIPCOF und Schirmer-1-Test wurde bei ca. ¾ der Patienten mit trockenem Auge beschrieben. Dies entspricht etwa dem pathogenetischen Anteil von Lipidstörungen am trockenen Auge, und scheint damit die Richtigkeit dieses Therapiekonzeptes zu bestätigen.

In randomisierten, prospektiven Vergleichsuntersuchungen zeigte das Phospholipid-Liposomenspray signifikant stärkere Verbesserungen der genannten Tränenfilm-Parameter als ein konventionelles Hyaluronsäure-Tränenersatzmittel²² und auch gegenüber einem Triglycerid-Lipid haltigen Augengel²⁵. Phospholipid-Lipidersatz in Sprayform wurde ebenfalls in der Therapie des post-operativen Trockenen Auges nach Kataraktoperation²⁶ und nach LASIK^{27, 28} als effektiv beschrieben und wurde als Therapie der ersten Wahl beim evaporativen trockenem Auge durch MGD empfohlen²⁹. Interessant ist die signifikante Verbesserung einer gegebenenfalls begleitenden Lidrandentzündung (Rötung, Schwellung),^{22, 24-26} die als Effekt der antioxidativen Wirkung des Hauptbestandteils der Liposomen (Phosphatidylcholin) interpretiert²⁴ wird.

Therapieempfehlung bei MGD: Physikalische Therapie inklusive Lidrandhygiene und Lipidsubstitution

Neben einem **symptomatischen Lipidersatz** ist bei MGD-bedingtem trockenem Auge eine einfache **physikalische Thera-**

pie^{29, 30} der Lidrandveränderungen und der Drüsenverstopfung empfohlen³¹, die regelmäßig vom Patienten durchgeführt werden sollte und die Symptomatik deutlich bessert^{29, 30, 30, 32, 33}. Dies erfolgt durch (1) **feuchte Wärmung** der Lider von ca. 10min mit feuchten Wattepad von ca. 45°C³⁴ oder mit kommerziellen Wärmeapplikatoren³⁵. Anschließend erfolgt (2) eine manuelle Auspressung (**Therapeutische Expression**) verhärteten Sekrets durch vorsichtige Lidrandmassage, jeweils in Richtung der Öffnungen der Meibomdrüsen,³⁶⁻³⁸ oder durch eine vorsichtige Auspressung von Lidrandabschnitten zwischen Daumen und Zeigefinger. Der Augenarzt kann auch eine manuelle Auspressung gegen einen an der Lidinnenseite gehaltenen Spatel durchführen³⁹. Das Ziel der therapeutischen Drüsenexpression ist es, eine mögliche fortschreitende degenerative Zerstörung des Drüsenorgans durch Sekretstau zu vermeiden und so die normale Lipid-Sekretion der Meibomdrüsen zu erhalten.

Ergänzt werden sollte dies durch (3) eine sanfte Reinigung der Augenlider und besonders der Lidränder, die sogen. „**Lidrandhygiene**“, zur Beseitigung von reizenden, gegebenenfalls auch Bakterienbesiedelten, Lidverkrustungen. Hierzu gibt es verschiedene aktuelle Anleitungen zur Durchführung^{19, 36, 38}. Es werden oft tensidfreie, also seifenfreie, Reinigungsmittel empfohlen um die empfindliche Lipidschicht nicht zu schädigen. Hierbei haben sich Reinigungssuspensionen mit Phospholipidliposomen (z.B. Blephacura Suspension, Optima Pharma) in der Praxis bewährt^{36, 38, 40}.

Praktische Therapie des Trockenen Auges

Als einfache und praxisnahe Therapieempfehlung des Trockenen Auges wurde eine Kombinationstherapie mit Lipidersatz (durch Phospholipid-Liposomenspray) plus wässrigem, idealerweise unkonservierten, Tränenersatzmittel, zusätzlich nach Bedarf, vorgeschlagen⁴¹. Hiermit wird sowohl der häufigere ursächliche Lipidmangel wie auch ein prinzipiell seltenerer, aber bei fortgeschrittenen Formen des Trockenen Auges zunehmend hinzukommender, Mangel der wässrigen Tränen therapeutisch angegangen. Weitergehende Therapieempfehlungen finden sich in der Literatur zum trockenem Auge bei MGD^{5, 7, 29, 30 -32}, und bei einer begleitenden entzündlichen Blepharitis^{19, 29, 36, 37, 39, 42, 42}.

Wenn bereits ein deutlich entzündliches trockenes Auge vorliegt, und andere Therapieoptionen nicht hinreichend wirksam sind, kann eine anti-inflammatorische Therapie, als vorübergehende Intervention zur Unterbrechung entzündlicher Regelkreise, erforderlich sein^{19, 29, 42}.

Autoren

Prof. Dr. med. ERICH KNOP u. Dr. med. NADJA KNOP
Visiting Professor, Fac. of Medical Science, Juntendo University Tokyo,
Ocular Surface Center Berlin (OSCB)
Abt. Zell- u. Neurobiologie, Centrum Anatomie.
Charite -Universitätsmedizin Berlin

Literatur

- Schirra F und Ruprecht KW. Das trockene Auge. Ein Update über Epidemiologie, Diagnose, Therapie und neue Konzepte. *Ophthalmologie*. 2004;101:10-18.
- Knop E, Knop N und Brewitt H. Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augen-

- oberfläche. Neue Impulse zum Verständnis des trockenen Auges. *Ophthalmologie* 2003;100:917-928.
3. Brewitt H, Höh H, Kaercher T und Stolze HH. Das "Trockene Auge" - Diagnostik und Therapie. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Trockenes Auge im BVA. *Z. prakt. Augenheilkd.* 1997;18:371-379.
 4. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO.J.* 1995;21:221-232.
 5. Rüfer F und Brewitt H. Das Trockene Auge. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;R51-R70
 6. Knop N und 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.
 7. Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE und Waubke TN. [Therapie von Benetzungstörungen. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1994;204:162-168.
 8. Shimazaki J, Sakata M und Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1266-1270.
 9. Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, Schwantzer G und Haller-Schober EM. Evaluation of the Clinical Course of Dry Eye Syndrome. *AMA Arch Ophthalmol* 2003;121:1364-1368.
 10. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM und Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr.Eye Res.* 1993;12:255-259.
 11. Bron AJ und Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul.Surf.* 2004;2 :149-165.
 12. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Knop N, Bedi GS und Holland EJ. Non-obvious obstructive Meibomian gland disease. *Cornea* 2009;28:1333-1345.
 13. McCulley JP und Shine WE. Eyelid disorders: the meibomian gland, blepharitis, and contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29:S93-S95
 14. Peters K und Millar T. The role of different phospholipids on tear break-up time using a model eye. *Curr.Eye Res.* 2002;25:55-60.
 15. Shine WE und McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res.* 2003;26:89-94.
 16. Shine WE und McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-852.
 17. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H und 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.
 18. Knop E, Knop N und Schirra F. Meibom-Drüsen Teil II: Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls. *Ophthalmologie* 2009;106:884-892.
 19. Brewitt H, Kaercher T und Rüfer F. Trockenes Auge und Blepharitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:R15-R36
 20. Schirra F, Hoh H, Kienecker C und 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.
 21. Meller D, Li DQ und Tseng SC. Regulation of collagenase, stromelysin, and gelatinase B in human conjunctival and conjunctivochalasis fibroblasts by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2922-2929.
 22. Khaireddin R. und Schmidt K-G. Vergleichende Untersuchung zur Therapie des evaporativen trockenen Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010;227:128-134.
 23. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ und Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010;33:83-87.
 24. Lee S, Dausch S, Maierhofer G und Dausch D. Ein neues Therapiekonzept zur Behandlung des Trockenen Auges - die Verwendung von Phospholipid-Liposomen. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2004;221:825-836.
 25. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G und Michelson W. Vergleichende Studie zur Therapie des Trockenen Auges bedingt durch Lipid-Phasenstörung mit lipidhaltigen Tränenpräparaten. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2006;223:974-983.
 26. Reich W, Ladwig K-J und Lange W. Benetzungstörungen nach Kataraktoperationen. *Z.prakt.Augenheilkd.* 2008;29:1-8.
 27. Lohmann CP, Lindenschmid A, Maier M und Specht H. New Topical Medication to Prevent Dry Eye Symptoms After Epi-LASIK. *Cataract and Refractive Surgery Today Europe* 2007;1-8.
 28. Maus M und Hanneken L. Trockenes Auge nach LASIK - erfolgreiches Management für Therapieerfolg und Patientenzufriedenheit. *Ophthalmochirurgie* 2007;19:1-4.
 29. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K und 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.
 30. Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B und 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.
 31. Knop E und Knop N. Meibomdrüsendysfunktion. Lipidmangel und Trockenes Auge – Neue Optionen für Diagnostik und Therapie. *Der Augenspiegel* 2011;32-36.
 32. Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J und Tsubota K. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br.J.Ophthalmol.* 2002;86:1403-1407.
 33. Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA und Korb DR. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009;28 :789-794.
 34. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M und Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom.Vis.Sci.* 2008;85:675-683.
 35. Craig JP, Misra S und Robinson E. Comparison of three contemporary therapies for the management of Meibomian gland disease. *TFOS 2010 Conference Abstract* 2010;56-57.
 36. Zimmermann N und Erb C. Blepharitis - eine Übersicht über die Vielfalt verfügbarer Therapieoptionen. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 2011;32:63-68.
 37. Zimmermann N und Erb C. Altbewährte und innovative Therapie der Volkskrankheit Blepharitis. *Der Augenspiegel* 2012;40-43.
 38. Ditzen K und Pult H. Die Meibomdrüse: Ein Schlüsselfaktor für das Kontaktlinsentragen beim Trockenen Auge? *Aktuelle Kontaktologie* 2011;1-3.
 39. Kaercher T und Brewitt H. Blepharitis. *Ophthalmologie.* 2004;101:1135-1147.
 40. Feichtinger-Rensch G. Lidrandpflege bei Glaukommedikamentation. *Medical Network* 2011;38
 41. Schmidt KG und Khaireddin R. Therapie des Trockenen Auges in der täglichen Praxis - Erfahrungen und Empfehlungen. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 2010;31:1-4.
 42. Auw-Haedrich C und Reinhard T. Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 2007;104:817-828.