

Okuläre Rosazea und Meibomdrüsendysfunktion

Zwei Volkskrankheiten mit gemeinsamen Aspekten

David Finis¹, Peter Arne Gerber², Stefan Schrader¹, Gerd Geerling¹
Düsseldorf



Stichworte: Meibomdrüsendysfunktion, Rosazea, okuläre Rosazea

Keywords: Meibomian gland dysfunction, rosacea, ocular rosacea

Zusammenfassung: Die Rosazea ist eine der häufigsten Hauterkrankung des Erwachsenenalters, die typischerweise eher hellhäutige Menschen betrifft. Die Ursache der Erkrankung ist bislang nicht genau geklärt, wobei jedoch eine Entzündung eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Nicht selten sind neben den dermatologischen Veränderungen auch okuläre Pathologien zu finden. So werden vor allem eine Meibomdrüsendysfunktion mit ggf. posteriorer Blepharitis und eine anteriore Blepharitis mit der Rosazea in Verbindung gebracht. Ausgehend hiervon ist auch eine konjunktivale und korneale Beteiligung möglich. Zur Behandlung der okulären Veränderungen steht als Basistherapie die Lidkantenpflege zur Verfügung. Aufbauend hierauf kann eine antiinflammatorische und antibiotische Therapie sinnvoll sein. Insgesamt sollte eine enge Zusammenarbeit mit dem behandelnden Dermatologen angestrebt werden.

Z. prakt. Augenheilkd. 33: 457–467 (2012)

Summary: Rosacea is one of the most common skin disorders in adults, which typically affects fair-skinned people. The cause of the disease is not yet clearly understood, however inflammation seems to play an important role. In addition to the dermatological changes ocular pathologies are frequently observed. Among these, meibomian gland dysfunction with optional posterior blepharitis and anterior blepharitis are most commonly associated with rosacea. Based on the extent of the lid alterations conjunctival and corneal involvement may occur. The first line treatment for meibomian gland dysfunction and the anterior blepharitis associated with rosacea is lid margin hygiene. Furthermore, anti-inflammatory and antibiotic therapy may be useful. Overall, close cooperation with the attending dermatologist should be sought for successful treatment of this group of patients.

Z. prakt. Augenheilkd. 33: 457–467 (2012)

Die Rosazea ist eine der häufigsten Hauterkrankungen des Erwachsenenalters und hat eine Prävalenz von 2–5 % in Deutschland. Früher war auch die Bezeichnung Akne rosazea üblich, die sich bis heute in vielen Veröffentlichungen findet, aber unzutreffend ist. So wird die Rosazea häufig mit einer Akne verwechselt und kann andererseits gleich-

zeitig mit einer Akne bestehen. Der Erkrankungsbeginn liegt meistens im mittleren Lebensalter (3.–4. Lebensjahrzehnt mit Höhepunkt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr), wobei typischerweise hellhäutige Menschen mit lichtempfindlicher Haut betroffen sind, was der Erkrankung auch den Namen „Fluch der Kelten“ einbrachte. Die Prävalenz nimmt von Nordeuropa (rund 10 %) nach Südeuropa (rund 2 %) deutlich ab. Die Geschlechtspräferenz liegt deutlich bei Frauen, wobei diese

¹Universitätsaugenklinik, Düsseldorf

²Universitätshautklinik, Düsseldorf

.....
Unabhängigkeitserklärung der Autoren: Die Autoren versichern, dass sie keine Verbindungen zu einer der Firmen, deren Namen oder Produkte in dem Artikel aufgeführt werden, oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, unterhalten. Die Autoren unterlagen bei der Erstellung des Beitrages keinerlei Beeinflussung. Es lagen keine kommerziellen Aspekte bei der inhaltlichen Gestaltung zugrunde.

Die Rosazea manifestiert sich typischerweise im Gesicht; extrafaziale Manifestationen sind selten.

Die Veränderungen an den Talgdrüsen scheinen die Hauptverbindung der dermatologischen mit der okulären Manifestation zu sein.

meist von milderen Formen betroffen sind. Die Rosazea manifestiert sich typischerweise im Gesicht; extrafaziale Manifestationen sind selten. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die okuläre Region bei der Erkrankung häufig ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen wird [13, 25].

Es finden sich zum einen eine simple Beteiligung der Haut in der periokulären und okulären Region und zum anderen spezielle okuläre Pathologien wie eine Meibomdrüsendifunktion (MDD), eine posteriore Blepharitis, eine anteriore Blepharitis, eine chronische Konjunktivitis, rezidivierende Chalazien, korneale Neovaskularisationen und Vernarbungen, eine marginale Keratitis, korneale Ulzera, korneale und sklerale Perforationen, eine Episkleritis, eine Skleritis oder eine Iritis [10]. Eine Meibomdrüsendifunktion ggf. mit posteriorer Blepharitis ist bei bis zu 90 % der Patienten, eine anteriore Blepharitis bei bis zu 50 % und eine korneale Beteiligung bei bis zu 33 % der Fälle zu beobachten, wobei die Angaben zur Prävalenz stark schwanken. Hierbei scheint auch entscheidend zu sein, ob die dermatologischen oder die ophthalmologischen Symptome im Vordergrund stehen, da auf der einen Seite der Ophthalmologe die klinischen Zeichen der Hauterkrankung übersieht und der Dermatologe Veränderungen am Auge unterschätzt [10, 23]. In diesem Artikel wird daher ein Überblick sowohl über die dermatologischen als auch über die ophthalmologischen Aspekte der Erkrankung gegeben.

Pathogenese

Die Ursache der Rosazea ist unbekannt. Insgesamt konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die pathogenetisch eine Rolle spielen, jedoch fehlt bislang ein schlüssiges Gesamtkonzept zur Entstehung der Erkrankung.

Primär handelt es sich bei der Rosazea um eine entzündliche Erkrankung, wobei jedoch der Ursprung der Entzündung unklar bleibt. Auch eine Erweiterung und eine Schädigung der Blutgefäße in der Haut haben einen entscheidenden Einfluss auf die Krankheitsentstehung. Schließlich scheint sich durch eine chronische Entzündungsreaktion mit dem Anfluten entzündlicher Zellen der Phänotyp einer Rosazea mit Erythem, Papeln und Pusteln auf den Wangen, der Nase und der Stirn zu entwickeln. Die erhöhte Durchlässigkeit der Blutgefäße in der Haut führt wohl auch zu einem chronischen Lymphödem des betroffenen Gewebes, was sich vor allem in den Augenlidern manifestieren kann [13, 25, 27].

Veränderungen der Talgdrüsen

Eine Beteiligung von Bakterien und Veränderungen an den Talgdrüsen wurden immer wieder als ein entscheidender Faktor für die Pathogenese der Rosazea angeführt, obwohl bislang kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Auftreten einer Rosazea in der Literatur gezeigt werden konnte. Belegt ist allerdings, dass ein follikulär gebundener, entzündlicher Prozess zum hyperglandulären Typ der Rosazea führt, der sich unter anderem als Rhinophym manifestiert [25] (Abbildung 1). Das Rhinophym stellt eine bullöse Gewebshyperplasie und Hypertrophie der Talgdrüsen dar [18].

Die Veränderungen an den Talgdrüsen scheinen die Hauptverbindung der dermatologischen mit der okulären Manifestation zu sein. So ist die häufigste Augenbeteiligung die Meibomdrüsendifunktion mit gegebenenfalls posteriorer sowie anteriorer Blepharitis. Eine konjunktivale oder korneale Beteiligung



Abbildung 1: Rhinophym im Stadium 3

kann letztlich als Folge dieser Lidpathologien interpretiert werden. Eine mögliche Annahme ist, dass es bei der Rosazea zu einer generalisierten Dysfunktion der Talgdrüsen kommt und so auch die Meibomdrüsen in den Lidern mitbetroffen sind [10].

Veränderung der kommensalen Flora

Ein weiterer Weg, die mögliche gemeinsame Genese der dermatologischen und okulären Veränderungen zu erklären, wurde von Dahl et al. beschrieben. Die Autoren postulieren, dass die Hautbakterien von Rosazeapatienten durch die aufgrund der verstärkten Durchblutung erhöhte Hauttemperatur vermehrt Proteine und Lipasen produzieren. Während in ihrer Untersuchung mit Bakterienkulturen von Rosazea-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bei 37°C und 30°C die Wachstumsrate der Bakterien gleich blieb, war die Produktion an Proteinen und Lipasen der von Rosazea-Patienten isolierten Bakterien bei 37°C deutlich höher [5]. Gerade die Veränderung der kommensalen Flora der Lidkante scheint auch eine Rolle bei der Entwicklung der Meibomdrüsendysfunktion zu spielen. Genau wie bei der Rosazea beeinflussen die von den Bakterien vermehrt freigesetzten Lipasen und Esterasen wohl die Zusammensetzung der Lipide des Drüsensekretes und fördern so schließlich die Obstruktion der Meibomdrüsen [6].

Rolle von Demodex folliculorum

Außerdem wird sowohl bei der Rosazea als auch bei einer Meibomdrüsendysfunktion immer wieder die Rolle von Demodex folliculorum diskutiert. Hier scheint sich erneut ein gemeinsamer Weg in der Pathogenese zu zeigen, wobei jedoch bei beiden Erkrankungen kein eindeutiger Zusammenhang mit Demodex-Milben belegt werden konnte [23, 25].

Zusammenfassend existieren verschiedene Hypothesen zur gemeinsamen Pathogenese einer Meibomdrüsendysfunktion und einer Rosazea, wovon jedoch keine einwandfrei

belegt ist. Unstrittig ist, dass die Rosazea einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Meibomdrüsendysfunktion darstellt. Die Daten hierzu stammen jedoch vorwiegend aus epidemiologischen Studien, so dass hier keine Rückschlüsse auf die Kausalität gezogen werden können [23].

Pathogenese der Meibomdrüsendysfunktion

Eine Meibomdrüsendysfunktion wird nach einem kürzlich publizierten Report der „Tear film and ocular surface society“ (TFOS) wie folgt definiert [17]: „Die Meibomdrüsen Dysfunktion ist eine chronische, diffuse Abnormalität der Meibomdrüsen, die gemeinhin durch eine Obstruktion der Drüsenausführungsgänge und/oder qualitative/quantitative Veränderungen des Drüsensekretes charakterisiert ist. Dies kann zu Veränderungen des Tränenfilms, Symptomen von Augenreizung, klinisch erkennbarer Entzündung und Augenerkrankungen führen.“

Eine Meibomdrüsendysfunktion kann in verschiedene Formen unterteilt werden. Bei der okulären Beteiligung im Rahmen einer Rosazea handelt es sich typischerweise um eine obstruktive, nicht vernarbende Form. Es kommen aber auch hypersekretorische Formen vor. Hierbei wird auch diskutiert, ob es sich wirklich um eine verstärkte Sekretion handelt oder ob diese nicht bloß Folge eines vermehrten Rückstaus von Sekret infolge einer milden Obstruktion ist [16].

Aus der Verstopfung der Drüsen resultieren zwei Dinge: Es fehlen die im Meibum enthaltenen Fette im Tränenfilm, welche physiologisch die Verdunstung der wässrigen Phase des Tränenfilms verlangsamen. Die daraus resultierende schnellere Verdunstung der wässrigen Phase bedingt wiederum eine erhöhte Osmolarität. Diese bedingt einen starken Reiz für die konjunktivalen und kornealen Epithelzellen. In der Folge werden verstärkt entzündliche Mediatoren freigesetzt, die bei den Patienten die typischen Symptome wie Fremdkörper-

Unstrittig ist, dass die Rosazea einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Meibomdrüsendysfunktion darstellt.

Die Veränderung der kommensalen Flora der Lidkante scheint auch eine Rolle bei der Entwicklung der Meibomdrüsendysfunktion zu spielen.

Es fehlen die im Meibum enthaltenen Fette im Tränenfilm, welche physiologisch die Verdunstung der wässrigen Phase des Tränenfilms verlangsamen.

Klinische Zeichen: Viele Patienten entwickeln vorübergehende Erytheme, sogenannte Flushes, im Gesicht, welche durch verschiedene Reize ausgelöst werden können.

Zusätzlich zu der Rötung des Gesichts treten vermehrt entzündliche Papeln und auch Pusteln auf.

gefühl und Brennen auslösen. Auf der anderen Seite führt die Obstruktion zu einem Anstau von Sekret in den Ausführungsgängen der Drüsen. Durch die anhaltende Produktion von Sekret breitet sich ein Druck in den sekretorischen Azini aus und führt schließlich zu einer Atrophie der sekretorischen Zellen. Die sekretorischen Azini verschwinden entweder komplett oder werden als Reststruktur in den zentralen Ausführungsgang integriert [6].

Klinische Zeichen und Diagnostik der Rosazea

Ein großes Problem bei der okulären Rosazea ist sicherlich, dass auf der einen Seite die Dermatologen die okulären Veränderungen übersehen und auf der anderen Seite die Ophthalmologen die Zeichen der Rosazea an der Gesichtshaut verkennen. Die verschiedenen klinischen Zeichen beider Fachdisziplinen werden daher in diesem Abschnitt dargestellt.

Dermatologische Zeichen

Die dermatologische Erkrankung verläuft typischerweise über mehrere Stadien:

Vorstadium

Viele Patienten entwickeln vorübergehende Erytheme, sogenannte Flushes, im Gesicht, welche durch verschiedene Reize (Heißgetränke, UV-Bestrahlung, Alkohol, gewürzte Speisen, Vasodilatoren) ausgelöst werden können. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Persistenz der Rötung [25]. Gerade diese Patienten bereiten den Augenärzten Probleme, da die Hautveränderungen während der ophthalmologischen Untersuchung eventuell nicht sichtbar sind. Ein möglicher Zusammenhang wird so von vornherein verkannt, da sich der Augenarzt der Hauterkrankung bei diesen Patienten gar nicht bewusst ist.

Stadium 1:

Erythematös teleangiektatische Rosazea

In diesem Stadium kommt es vorwiegend zu Teleangiektasien und einer Rötung des Gesichtes und eher zu wenigen entzündlichen Papeln. Wie im Vorstadium können bestimmte Reize das klinische Bild verstärken. Neben den sichtbaren Zeichen der Haut kommt es zu Juckreiz, Stechen oder auch Brennen (Abbildung 2) [25]. Gerade weniger ausgeprägte Teleangiektasien sind in einem dunklen Untersuchungsraum leicht zu übersehen. Man sollte sich daher als Augenarzt angewöhnen, auch auf die feinen Veränderungen zu achten.

Stadium 2:

Papulopustulöse Rosazea

Zusätzlich zu der Rötung des Gesichtes treten nun vermehrt entzündliche Papeln und auch Pusteln auf. Diese finden sich typischerweise symmetrisch an Stirn und Wangen, wobei auch eine Ausbreitung bis über den Hals zu Dekolleté und Brust möglich ist. Wichtig ist die Abgrenzung gegenüber einer Akne. Die Primäreffloreszenzen der Akne, die Komedonen – umgangssprachlich „Mitesser“ – fehlen bei der Rosazea (Abbildung 3) [25].



Abbildung 2: Teleangiektasien im Stadium 1

Stadium 3:**Glandulär hyperplastische Rosazea**

Dieses Stadium ist durch große entzündliche Knoten sowie durch Phyme (Phyma – griechisch: Knolle) vor allem an Nase und Wangen gekennzeichnet. Die Patienten sind durch das entstellende Aussehen stark beeinträchtigt [25].

Sonderformen der Rosazea

Neben den geschilderten Stadien existieren noch Sonderformen der Rosazea wie der M. Morbihan, die lupoide Rosazea, die Rosacea conglobata, die gramnegative Rosazea, die Rosacea fulminans, die medikamentös induzierte Rosazea und aus dermatologischer Sicht auch die Ophthalmorosazea [13].

Neben letzterer ist aus ophthalmologischer Sicht noch der Morbus Morbihan von besonderer Bedeutung. Hierbei handelt es sich um derbe, nicht eindrückbare Schwellungen, die außer den Augenlidern auch Stirn, Glabella, Nase und Wangen betreffen können. Die Beschreibung erfolgte 1957 erstmals durch den französischen Dermatologen Robert Degos. In Anlehnung an den Ort der Erstbeschreibung wurde die Erkrankung nach der bretonischen Region Morbihan benannt, einem Gebiet, in dem interessanterweise wohl ein großer Teil der Bevölkerung keltischen Ursprungs ist [13, 21].

Ophthalmologische Diagnostik

Da eine okuläre Beteiligung bei Rosazeapatienten wie geschildert alles andere als selten ist, versteht es sich von selbst, dass alle Patienten, die sich in dermatologischer Behandlung befinden und über okuläre Probleme klagen, beim Augenarzt vorgestellt werden. Viele Patienten erwähnen aber die okulären Symptome gar nicht erst, da sie diese nicht mit der dermatologischen Erkrankung in Verbindung bringen. Es muss also gezielt danach gefragt werden. Häufig handelt es sich bei den ersten Symptomen um die eines trockenen Auges. In der Düsseldorfer Hautklinik wird daher ein

modifizierter, einfach auszuwertender Symptomfragebogen (SPEED – Standardized pattern evaluation of eye dryness) zur Verfügung gestellt, der den Rosazeapatienten standardmäßig ausgehändigt wird. Ab einer gewissen Punktzahl wird eine Vorstellung in der Augenklinik initiiert.

Sind die Patienten schließlich in der ophthalmologischen Praxis angekommen, sollte speziell nach Zeichen einer Meibomdrüsendysfunktion gesucht werden, da diese wie geschildert das Kernproblem bei der okulären Rosazea darzustellen scheint. Hierzu empfiehlt sich zunächst die Betrachtung der Lidkante.

Betrachten der Lidkantenmorphologie

Da hinter einer Meibomdrüsendysfunktion in erster Linie eine Obstruktion der Meibomdrüsen steht, sollte zunächst auch nach verstopften Ausführungsgängen an der Lidkante gesucht werden. Typischerweise findet sich an den Öffnungen der Meibomdrüsen noch eingedicktes Sekret, das auch als „plugging“ oder „pouting“ bezeichnet wird (Abbildung 4). Weiterhin findet sich häufig eine nach hinten abgerundete Lidkante. Außerdem sind eine Rötung der Lidkanten sowie vermehrte Vas-kularisationen (Kollaretten) charakteristisch [28].

Neben Veränderungen der Meibomdrüsenfunktion sollte auch auf andere Pathologien der Lider geachtet werden, die gehäuft mit

Morbus Morbihan:

Hierbei handelt es sich um derbe, nicht eindrückbare Schwellungen, die außer den Augenlidern auch Stirn, Glabella, Nase und Wangen betreffen können.



Abbildung 3: Papeln und Pusteln im Stadium 2

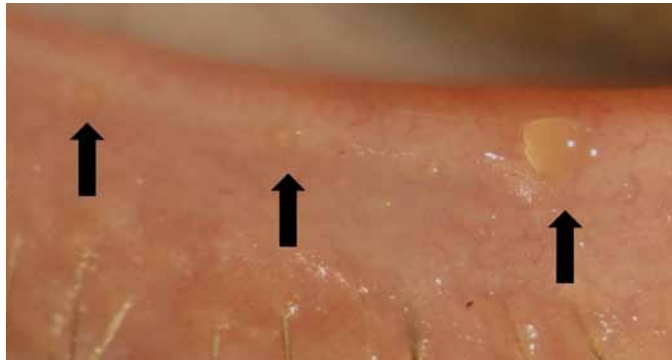


Abbildung 4: Verstopfte Öffnungen der Meibomdrüsen (plugging/pouting)

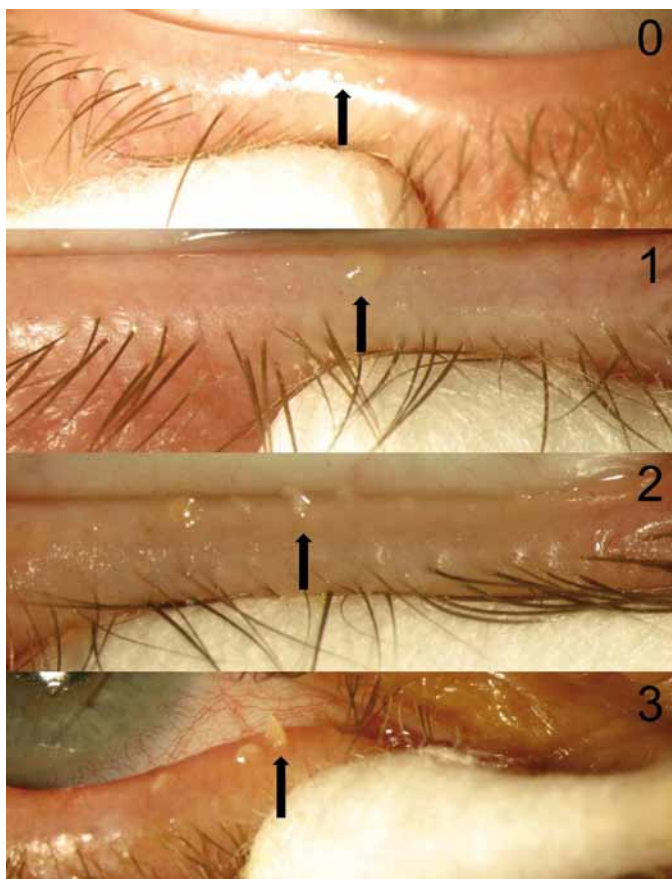


Abbildung 5: Sekretqualität: ölige Flüssigkeit (Grad 0), getrübbte Flüssigkeit (Grad 1), getrübbte Flüssigkeit mit granulären Bestandteilen (Grad 2), zahnpasteartiges Sekret (Grad 3)

einer Rosazea einhergehen. Hier sind eine anteriore Blepharitis, Chalazien und auch Teleangiektasien der Lidhaut zu nennen.

An dieser Stelle sei noch einmal auf die Differenzierung zwischen einer anterioren und posterioren Blepharitis sowie einer Meibomdrüsendysfunktion hingewiesen. So bezeichnet eine Blepharitis allgemein eine Entzündung der Lider. Die anteriore Blepharitis betrifft dabei den vorderen Teil der Lider nämlich die Haut und Wimpern. Die posteriore Blepharitis betrifft hingegen hauptsächlich den hinteren Teil der Lider mit den Meibomdrüsen. Eine Meibomdrüsendysfunktion wiederum beschreibt zunächst nur die Verstopfung der Drüsen bzw. die Veränderung des Sekretes. Eine Entzündung ist kein obligater Bestandteil einer Meibomdrüsendysfunktion, kann aber ebenfalls auftreten. So ist die Meibomdrüsendysfunktion sicherlich der Hauptgrund für eine posteriore Blepharitis – aber eben nicht der einzige.

Überprüfen der Funktion der Meibomdrüsen

Im Anschluss an die Betrachtung der Lidrandmorphologie sollte eine diagnostische Expression der Meibomdrüsen erfolgen. Dies erfolgt klassischerweise mit einem Wattestäbchen, kann aber auch mittels Glasspatel oder mit den Fingerkuppen erfolgen. Ziel ist dabei zunächst festzustellen, wie viele Drüsen auf Druck Sekret abgeben. Bei der Expression mit den Fingern sprechen beispielsweise weniger als 10 offene Drüsen von insgesamt rund 24 Drüsen am Unterlid für eine Meibomdrüsendysfunktion [28]. Dabei ist zu beachten, dass je nachdem wie die Expression durchgeführt wird, der Druck auf die Drüsen zum Teil erheblich variiert. Die fehlende Standardisierung ist das Hauptproblem der diagnostischen Expression.

Von Korb et al. wurde daher ein handgehaltenes Instrument entwickelt, das eine definierte Kraft von zirka 1,25 g/mm² auf die Augenlider ausübt [12]. Dies entspricht in etwa der Kraft, die physiologisch durch ei-

nen Lidschlag auf die Meibomdrüsen entsteht. Mit dem Instrument werden zeitgleich ungefähr 8 Drüsen erfasst. Bei dieser Form der standardisierten Untersuchung sprechen weniger als 5 von zirka 24 auf Druck sezernierende Drüsen im Unterlid für eine Dysfunktion der Meibomdrüsen [8].

Beurteilen der Sekretbeschaffenheit

Neben der Zahl der auf Druck sezernierenden Drüsen sollte auch auf die Beschaffenheit des abgegebenen Sekretes geachtet werden. Unterschieden wird dabei zwischen einer klaren, öligen Flüssigkeit (Grad 0), einer getrübbten Flüssigkeit (Grad 1), einer getrübbten Flüssigkeit mit granulären Bestandteilen (Grad 2) und einem zahnpastartigen Sekret (Grad 3), das wie ein gedrehter Strang aus den Drüsen exprimiert werden kann [6, 28]. Zur Veranschaulichung sind die Stufen der Sekretqualität in Abbildung 5 dargestellt.

Meibographie

Eine noch nicht weit im klinischen Alltag verbreitete Methode zur Erfassung und Quantifizierung des atrophiebedingten Funktionsausfalls der Meibomdrüsen ist die Meibographie. Früher mussten hierbei die Lider von außen quasi durchleuchtet werden, um am evertierten Lid die Drüsen sichtbar zu machen. Heute ist die Untersuchung wesentlich patientenfreundlicher mittels Infrarotkameras durchführbar.

Klassifikation der Meibographie

Für den Ausfall der Drüsen wurden verschiedene Klassifikationssysteme vorgeschlagen [8, 12]. Die Klassifikation nach Arita erscheint am praxistauglichsten. Hierbei können für Ober- und Unterlid jeweils drei Punkte vergeben werden. Ein Ausfall von weniger als einem Drittel der Drüsen ergibt einen Punkt, mehr als ein Drittel zwei Punkte, mehr als zwei Drittel drei Punkte. Anschließend werden die Werte von Ober- und Unterlid addiert, so dass sich für eine vollständige Atrophie ein Wert von 6 ergibt (Abbildung 6) [1].

Veränderungen der Binde- und Hornhaut

Neben der Beteiligung der Lider oder vermutlich gerade in Folge der Lidpathologien sind bei einer Rosazea auch Veränderungen der Bindehaut und Hornhaut beschrieben. Diese umfassen Neovaskularisationen, Randinfiltrate, Phlyktänen, einen peripheren Pannus, korneale Ausdünnung und auch Ulzerationen. Insbesondere bei Auftreten von Ulzera und subepithelialen Infiltraten können die Neovaskularisationen unbehandelt bis ins Zentrum der Hornhaut fortschreiten und stellen so eine visusbedrohende Komplikation dar [20]. Abbildung 7 zeigt einen typischen Befund für eine obstruktive, nicht vernarbende Meibomdrüsendysfunktion, die bei der Rosazea häufig zu finden ist: Neben den Hornhautvaskularisationen und Infiltraten besteht eine deutliche Blepharitis mit Verdickung und Vaskularisationen der Lidkante ohne klar erkennbare Grenze zwischen Bindehaut und Epidermis. Bei genauerer Betrachtung fällt zudem auf, dass die Ausführungsgänge der Meibomdrüsen insbesondere temporal im Bereich der Bindehaut münden. Normalerweise liegen die Öffnungen der Ausführungsgänge vor der Grenze zwischen Haut und Bindehaut. Diese Verlagerung nach hinten ist ein typischer Befund der nicht vernarbenden Meibomdrüsendysfunktion [17].

Neben der Beteiligung der Lider oder vermutlich gerade in Folge der Lidpathologien sind bei einer Rosazea auch Veränderungen der Bindehaut und Hornhaut beschrieben.

Eine noch nicht weit im klinischen Alltag verbreitete Methode zur Erfassung und Quantifizierung des atrophiebedingten Funktionsausfalls der Meibomdrüsen ist die Meibographie.

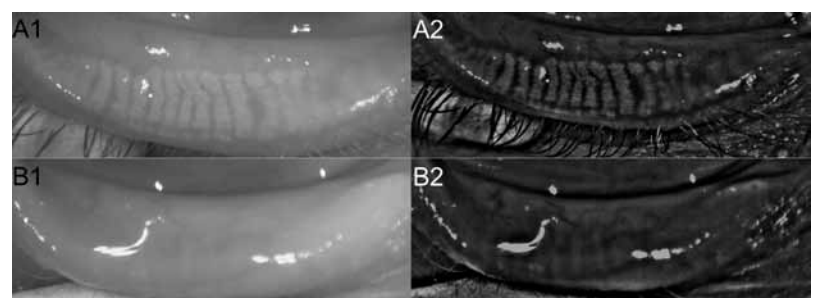


Abbildung 6: Die Meibographie eines Patienten mit Rosazea und nahezu kompletter Atrophie der Meibomdrüsen im Vergleich zu einem gesunden jungen Mann. Da die Drüsen auch im Oberlid fast komplett atrophisch sind, müsste hier ein Wert von 6 nach der Klassifikation von Arita et al. vergeben werden (A1 und A2). Nahezu komplette Atrophie bei einer Rosazeapatientin (B1 und B2)

Die Basis einer jeden Therapie der Meibomdrüsendifunktion bildet die Lidrandhygiene. Diese setzt sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen: der Erwärmung und der Lidmassage.

Die Schwachstelle der Behandlung ist die Compliance der Patienten. Es wird angenommen, dass ein Großteil der Patienten die Behandlung abbricht oder nur sporadisch durchführt.

Therapie der Rosazea

Prophylaxe

Prophylaktisch empfiehlt sich ein konsequenter UV-Schutz. Des Weiteren sollten Heißgetränke, Alkohol, gewürzte Speisen und Vasodilatoren gemieden werden. Zur Gesichtspflege werden seifenfreie Reinigungsprodukte empfohlen und von wasserfesten Kosmetika wird abgeraten [20].

Da sich eine okuläre Rosazea meist in Form einer Meibomdrüsendifunktion und einer posterioren Blepharitis bemerkbar macht, ist das primäre Ziel, diese frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. So können vermutlich auch die schwerwiegenden Folgen wie z. B. die Ausbildung von Hornhautulzera vermieden werden.

Lidrandhygiene

Die Basis einer jeden Therapie der Meibomdrüsendifunktion bildet die Lidrandhygiene. Diese setzt sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen: der Erwärmung und der Lidmassage. Der Schmelzpunkt der Lipide im Sekret der Meibomdrüsen scheint bei einer Meibomdrüsendifunktion aufgrund einer veränderten Zusammensetzung des Drüsensekretes (Meibum) anzusteigen

[2, 15]. Um die verfestigten Lipide wieder zu verflüssigen, wird daher eine Erwärmung der Lider empfohlen, wobei dies auf verschiedene Arten erfolgen kann. Am gängigsten ist wahrscheinlich die Erwärmung mittels warmer Kompressen. Hierbei sollte beachtet werden, dass die Kompressen zirka 45°C warm sind und für mindestens 4 Minuten auf die Augenlider gelegt werden. Außerdem wird empfohlen, die Kompressen nach 2 Minuten zu wechseln, um ein Auskühlen zu vermeiden [4]. Inzwischen sind zahlreiche Alternativen in Form von Infrarotbestrahlung oder speziellen Brillen bzw. Masken erhältlich [6].

Im Anschluss an die Erwärmung sollten die nun wieder verflüssigten Lipide mittels Massage aus den Drüsen exprimiert werden. Dies kann mittels Wattestäbchen, Glasspatel oder mit den Fingerkuppen erfolgen. Genau wie bei der diagnostischen Expression ist jedoch die Kraft, die bei der Massage aufgewendet wird, zum Teil erheblich unterschiedlich. Auch wenn bislang keine prospektiv randomisierten Studien zur Lidmassage und Erwärmung durchgeführt wurden, ist die Liderwärmung und Massage nach Expertenmeinung bei Meibomdrüsendifunktion indiziert. Wie oft und wie lange ist jedoch strittig. Wir empfehlen unseren Patienten die Liderwärmung für 5 Minuten mit anschließender Massage 2x täglich durchzuführen. Ein positiver Effekt ist nach 6 bis 8 Wochen zu erwarten.

Die Schwachstelle der Behandlung ist die Compliance der Patienten. Es wird angenommen, dass ein Großteil der Patienten die Behandlung abbricht oder nur sporadisch durchführt. Die Patienten sollten daher wiederholt auf die Notwendigkeit der Lidrandhygiene hingewiesen werden [9].

Eine mögliche Alternative ist eine seit kurzem auch in Deutschland verfügbare Behandlungsmethode, die Erwärmung und Massage der Lider in einer einzigen Behandlung kombiniert. Die Kombinationsbehandlung dauert zirka 12 Minuten und erzielt nach ersten Studiendaten mit einer Einmalbehandlung erstaunlich gute Ergebnisse über einen langen Zeitraum. Die



Abbildung 7: Hornhautinfiltrate und Vaskularisationen bei einem Rosazeapatienten mit deutlicher Meibomdrüsendifunktion und Blepharitis

sogenannten Aktivatoren werden den Patienten dabei wie eine Art Brille aufgesetzt, die die Augenlider von vorne und von hinten umfasst. Während der hintere Teil die Drüsen erwärmt, wird der vordere Teil mittels Luftdruck in einem bestimmten Rhythmus aufgepumpt und so die Drüsen exprimiert [6, 8].

Tränenersatzmittel

Es fällt inzwischen sehr schwer, den in Deutschland verfügbaren Markt an Tränenersatzmitteln zu überblicken. Im Wesentlichen unterscheiden sich die erhältlichen Tränenersatzmittel aber in dem Gehalt an Konservierungsmitteln, der Viskosität und dem Lipidanteil.

Der Trend geht heute zunehmend dahin, nur noch konservierungsmittelfreie Präparate zu verwenden. Es sei hierzu kurz angemerkt, dass ein negativer Effekt von Konservierungsmitteln bei Tränenersatzmitteln bislang nicht am Menschen gezeigt werden konnte [7].

Ähnlich verhält es sich mit der Viskosität, bei der häufig die Faustregel höhere Viskosität gleich besserer Tränenersatz angewendet wird, was jedoch so bislang auch nicht durch Studien belegt werden konnte. Wie geschildert liegt bei der Rosazea meist eine Dysfunktion der Meibomdrüsen mit einem daraus resultierenden Mangel an Lipiden im Tränenfilm vor. Die Verwendung von lipidhaltigen Tränenersatzmitteln liegt daher nahe. Jedoch verursacht ein hoher Lipidanteil meist auch ein Verschwommensehen über einen längeren Zeitraum [9]. Als Alternative stehen liposomale Sprays zur Verfügung, die auf die geschlossenen Lider angewendet werden und daher das Sehen nicht beeinträchtigen. Insgesamt fehlen bislang kontrollierte Studien, die die positiven Effekte einer Substitution der Lipide im Tränenfilm belegen können [6].

Lokale Antibiotika

Bei der Rosazea werden bereits seit längerem systemische Antibiotika mit guten Erfolgen eingesetzt. Eine lokale antibiotische Therapie bei okulärer Rosazea scheint daher eine sinn-

volle Option zu sein. Tatsächlich konnten durch Barnhorst et al. die Vorteile einer Therapie mit Metronidazol-Gel und Lidkantenpflege über 12 Wochen gegenüber reiner Lidkantenpflege bei okulärer Rosazea gezeigt werden [3]. Ebenfalls positive Effekte konnten Haque et al. bei einer Therapie mit Azithromycin-Augentropfen über 4 Wochen erzielen [11]. Die Wirkung auf die Rosazea und die Meibomdrüsendysfunktion scheint in beiden Fällen nicht durch die eigentliche antibiotische Wirkung zustande zu kommen. Man nimmt an, dass vor allem bei Azithromycin eine antiinflammatorische Wirkung unabhängig von der antibiotischen Wirkung vorhanden ist [6, 9].

Systemische Antibiotika

Wie erwähnt, werden zur systemischen Therapie der Rosazea gerne Tetrazyklinderivate wie Minozyklin und Doxyzyklin eingesetzt. Diese haben auch auf die okuläre Rosazea positive Effekte, die analog zur lokalen Therapie wohl nicht durch die eigentliche antibiotische Wirkung bedingt sind. Neben antioxidativen Eigenschaften ist hierbei auch eine antiinflammatorische Wirkung durch die Inhibition von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) beschrieben. Speziell bei der Meibomdrüsendysfunktion scheint die Hemmung von Lipasen der kommensalen Lidflora von Bedeutung zu sein. Eben diese Lipasen scheinen für die Verhärtung der Fette in den Meibomdrüsen verantwortlich zu sein. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Hemmung dieser fettspaltenden Enzyme sinnvoll, da so gezielt der Pathomechanismus unterbrochen werden kann und in der Folge die Fette in den Drüsen wieder verflüssigt werden [9]. Dass Tetrazyklinderivate tatsächlich wirksam sind, konnte in einer Studie vom Evidenzgrad I gezeigt werden. Die Autoren beschrieben eine verlängerte Break-up-time und eine Veränderung der Lipidzusammensetzung nach Therapie mit Minozyklin und Lidkantenpflege über 8 Wochen gegenüber Patienten, die nur Lidkantenpflege erhielten [26]. Aufgrund dieser Daten empfehlen wir unseren Patienten

Eine lokale antibiotische Therapie bei okulärer Rosazea scheint eine sinnvolle Option zu sein.

Im Wesentlichen unterscheiden sich die erhältlichen Tränenersatzmittel in dem Gehalt an Konservierungsmitteln, der Viskosität und dem Lipidanteil.

Speziell bei der Meibomdrüsendysfunktion scheint die Hemmung von Lipasen der kommensalen Lidflora von Bedeutung zu sein.

Ein recht neues Konzept zur Behandlung der Obstruktion der Meibomdrüsen ist die Sondierung.

Als Dauertherapie bei entzündlichen Veränderungen der Lider und insbesondere der Hornhaut sollte eine Therapie mit Ciclosporin A-Augentropfen in Betracht gezogen werden.

bei unzureichendem Therapieerfolg von Lidkantenpflege und lipidhaltigem Tränenersatz eine Therapie mit Minozyklin 100 mg einmal täglich über mindestens 8 Wochen. Alternativ wird insbesondere von den Dermatologen gerne Doxzyklin 40 mg verordnet, was in dieser Form als Fertigarzneimittel speziell für die Rosazea-Behandlung zugelassen ist. Bei Unverträglichkeit einer systemischen Therapie empfehlen wir eine lokale Therapie mit Azithromycin-Augentropfen einmal täglich über 28 Tage [6].

Antiinflammatorische Therapie

Bei Vorliegen von Entzündungszeichen, sei es in Form einer Blepharitis oder einer Keratokonjunktivitis, sollte eine antiinflammatorische Therapie in Erwägung gezogen werden. Hier kommen natürlich in erster Linie Glukokortikosteroide zum Einsatz. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen wie Kataraktprogression und Augeninnendruckanstieg sollte keine Dauertherapie erfolgen. Ein kurzzeitiger Einsatz in Kombination mit Antibiotika ist aber insbesondere bei einer Keratitis mit Infiltraten und Vaskularisationen im Randbereich sinnvoll [9].

Als Alternative zur steroidalen Therapie werden auch Ciclosporin A-Augentropfen verabreicht, die als Fertigarzneimittel in Deutschland bislang jedoch nicht erhältlich sind. Alle bekannten Studien setzten 0,05%iges Ciclosporin A ein, das in den USA üblicherweise verwendet wird. Die positiven Effekte einer Therapie konnten an kleinen Patientenkollektiven in mehreren kontrollierten prospektiven Studien nachgewiesen werden [19, 22, 24]. Ein Effekt ist bei dieser Therapie erst nach rund 2 Monaten zu erwarten [9].

Als Dauertherapie bei entzündlichen Veränderungen der Lider und insbesondere der Hornhaut sollte daher eine Therapie mit Ciclosporin A-Augentropfen in Betracht gezogen werden. Wir setzen dabei normalerweise Ciclosporin A 1% Augentropfen ein, die mit dem Verweis „analog NRF* 15.21“ rezeptiert werden können [6].

Chirurgische Therapieansätze

Es existieren nur wenige chirurgische Konzepte zur Behandlung einer okulären Rosazea und Meibomdrüsendifunktion. Ein recht neues Konzept zur Behandlung der Obstruktion der Meibomdrüsen ist die Sondierung. Hierzu wird mit einer Sonde jede Drüse einzeln wieder eröffnet. Bislang existieren hierzu nur retrospektive Analysen [14] und kleinere Fallserien. Die Ergebnisse einer erst kürzlich publizierten Studie zur Sondierung speziell bei Rosazeapatienten versprechen hierbei eine deutliche Verbesserung der Symptome [29].

Spezifische Therapie des M. Morbihan

Bei dieser seltenen Variante der Rosazea mit derben Lidschwellungen existiert bislang kein klarer Therapiestandard. Meist werden in der Literatur Einzelfälle oder kleine Fallserien beschrieben. Insgesamt ist das Management der Erkrankung schwierig. In Frage kommen medikamentöse Therapien wie bei der Rosazea mit Tetrazyklinderivaten, Lymphdrainage, plastischer Chirurgie und auch intraläsionale Triamcinoloninjektionen. Kombinierte Maßnahmen scheinen dabei am erfolgversprechendsten zu sein [21].

Fazit

Um das Krankheitsbild der Rosazea erfolgreich zu behandeln, empfiehlt sich eine enge Zusammenarbeit mit den dermatologischen Kollegen. Nach Möglichkeit sollten alle Rosazeapatienten mit dermatologischen Problemen gezielt auch nach okulären Symptomen befragt werden und entsprechend eine ophthalmologische Untersuchung eingeleitet werden. Hierbei steht die Frage nach einer Dysfunktion der Meibomdrüsen

*NFR= Das Neue Rezeptur-Formularium ist ein von der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände herausgegebenes Sammelwerk, in dem Formeln, Standardisierungen und apothekengerechte Herstellungstechniken von Arzneimitteln erfasst sind. Es dient der Qualitätssicherung von Rezepturarmitteln, vor allem für jene Arzneistoffe, die nicht als Fertigarzneimittel verfügbar sind.

an erster Stelle. Erkennt man erste Zeichen einer Meibomdrüsendysfunktion, sollte eine Therapie aufbauend auf Lidkantenpflege und Tränenersatzmittel bis hin zur systemischen Therapie mit einem Tetrazyklinderivat und lokaler antiinflammatorischer sowie ggf.

antibiotischer Therapie erfolgen. Wenn man so die frühen Stadien identifiziert und kontrolliert, kann man bei den meisten Patienten das Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie Hornhautulzera und Neovaskularisation verhindern.

Literatur

1. 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
2. Auw-Haedrich C, Reinhard T (2007) Chronische Blepharitis: Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 104: 817–826; quiz 827–828
3. Barnhorst DA Jr, Foster JA, Chern KC, Meisler DM (1996) The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 103: 1880–1883
4. Blackie CA et al (2008) Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 85: 675–683
5. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM (2004) Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 50: 266–272
6. Finis D, Schrader S, Geerling G (2012) Meibom-Drüsen-Dysfunktion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229: 506–513
7. Fraunfelder FW (2006) Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 25: 1133–1138
8. Friedland BR, Fleming CP, Blackie CA, Korb DR (2011) A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction. *Curr Eye Res* 36: 79–87
9. Geerling G et al (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2050–2064
10. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ (2003) The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 22: 230–233
11. Haque RM et al (2010) Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 29: 871–877
12. Korb DR, Blackie CA (2008) Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 27: 1142–1147
13. Lehmann P (2005) Rosazea. *Klinik, Pathogenese, Therapie. Hautarzt* 56: 871–885; quiz 886–887
14. Maskin SL (2010) Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29: 1145–1152
15. McCulley JP, Shine WE (1998) Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol* 438: 319–326
16. Nelson JD et al (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1930–1937
17. Nichols KK et al (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1922–1929
18. Oltz M, Check J (2011) Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 82: 92–103
19. Perry HD et al (2006) Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 25: 171–175
20. Pfeffer I, Schaller M (2012) Rosazea. *Akt Dermatol* 38: 217–228
21. Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S (2011) Chronisches Lidödem assoziiert mit Rosazea (Morbus Morbihan): Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten und Therapieoptionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228: 19–24
22. Rubin M, Rao SN (2006) Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 22: 47–53
23. Schaumberg DA (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1994–2005
24. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS (2009) Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 26: 651–659
25. Sobottka A, Lehmann P (2009) Rosacea 2009: Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie, klinische Manifestationsformen und Therapiestrategien. *Hautarzt* 60: 999–1009
26. Souchier M et al (2008) Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol* 92: 819–822
27. Stone DU, Chodosh J (2004) Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 15: 499–502
28. Tomlinson A (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2006–2049
29. Wladis EJ (2012) Intraductal Meibomian Gland Probing in the Management of Ocular Rosacea. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*: Epub ahead of print

Korrespondenzadresse:
Dr. med. David Finis
Universitätsaugenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

E-Mail: David.Finis@med.uni-duesseldorf.de