

# **Diplomarbeit**

## **Retrospektive Datenauswertung der Akanthamöben Keratitis Infektionen an der Universitäts Augenklinik Graz von 1997 bis 2017**

eingereicht von

**Wolfgang List**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts Augenklinik Graz**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. Georg Mossböck**

und

**Dr. Wilfried Glatz**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.04.2018

Wolfgang List eh

## Vorwort

In dieser Diplomarbeit wurde auf eine geschlechtsneutrale Sprache beziehungsweise auf eine Formulierung in beiden Geschlechtern geachtet. Dieser Sprachstil wurde bewusst gewählt, da beide Geschlechter in jedem Fall gleichermaßen angesprochen werden.

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Beteiligten bedanken, die mir stets im Laufe meines Studiums und der Erarbeitung meiner Diplomarbeit zur Seite standen und motivierende Worte zugesprochen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester, bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht haben, mich durch ein offenes Ohr unterstützt haben und besonders in Zeiten der Prüfungsvorbereitung immer für mich da waren. Ohne sie wäre es mir heute nicht möglich, mit großer Freude meine Diplomarbeit abzugeben.

Weiters möchte ich mich auch herzlichst bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Georg Mossböck für die zeitintensive, freundliche und professionelle Betreuung und Unterstützung meiner Diplomarbeit bedanken. Ich konnte mich jederzeit mit Fragen an ihn wenden und bekam durch ihn die Möglichkeit, ein Poster vorzustellen und internationale Kongresse kennen zu lernen.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Wilfried Glatz. Durch ihn und seine Unterstützung war es mir überhaupt erst möglich, ein Thema für eine Diplomarbeit an der Universitäts Augenklinik zu bekommen. Auch heute noch kann ich mich jederzeit mit Fragen an ihn wenden, die er mir mit Freude und Professionalität beantwortet.

Ein großer Dank gilt auch allen meinen Freunden, die ich im Laufe des Studiums kennen gelernt habe. Durch sie wurden lernintensive Zeiten erträglicher und sie haben das Studium für mich zu dem gemacht, was es heute für mich ist, eine Zeit, an die ich mich gerne mein Leben lang zurück erinnern werde.

## Zusammenfassung

### Titel:

Retrospektive Datenauswertung der Akanthamöben Keratitis Infektionen an der Universitäts Augenklinik Graz von 1997 bis 2017

### Hintergrund:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Akanthamöben Keratitis Fälle an der Universitäts Augenklinik Graz zu beurteilen.

### Setting:

Universitäts Augenklinik Graz.

### Methoden:

An der Studie wurden 39 Augen von 37 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Datensätze wurden retrospektiv erhoben. Der Infektionsnachweis erfolgte durch Abstriche, Biopsien, Vorderkammerpunktionen und PCR. Die beurteilten Parameter sind Alter, Visus bei Erstvorstellung, im Verlauf und bei Letztvorstellung, vergangene Traumata, Tragen von Kontaktlinsen, mikrobielle Koinfektionen, Behandlungsstrategien und Behandlungsdauer. Weiters wurden chirurgische Maßnahmen und das Auftreten von Sekundärglaukomen und Cataracta complicata aufgezeichnet.

### Ergebnisse:

39 Augen von 37 Patientinnen und Patienten,  $30 \pm 13$  Jahre alt, wurden in die Studie aufgenommen, 17 (46%) weiblich und 20 (54%) männlich, in 2 (10,3%) Fällen beide Augen. 36 (92,3%) Personen waren bei Diagnosestellung Kontaktlinsen Trägerinnen und Träger. Die Diagnostik erfolgte in 89,7% der Augen durch Abstriche, in 2,6% durch Biopsien, in 2,6% durch Vorderkammerpunktionen und via PCR in 7,7%. Mikrobielle Koinfektionen traten in 46,2% auf. Die durchschnittliche Dauer der Symptome bis zur Diagnosestellung betrug  $5 \pm 9.3$  Wochen. Ein Sekundärglaukom konnte bei 4 (10,3%) Augen nachgewiesen werden und eine Cataracta complicata bei 7 (17,9%) Augen. Unter Monotherapie sank der Visus von Erstvorstellung bis zur Letztvorstellung von  $\log(\text{MAR})$  0,1 auf  $\log(\text{MAR})$  0,2 ab, die

Zweifachtherapie führte zu einem Visusanstieg von log(MAR) 1,4 auf log(MAR) 0,5 und unter Dreifachtherapie entwickelte sich die Sehleistung von log(MAR) 1,1 zu log(MAR) 0,5. Die durchschnittliche Dauer der Akanthamöben-spezifische Therapie beträgt  $19,9 \pm 27,8$  Wochen. Eine perforierende Keratoplastik wurde an 10 (25,6%) Augen durchgeführt, die Dauer vom Erstauftreten von Symptomen bis zur Operation betrug im Schnitt  $169 \pm 283,5$  Wochen.

#### Zusammenfassung:

Die Akanthamöben Keratitis stellt eine schwerwiegende Erkrankung der Hornhaut dar, die vorrangig jüngere Bevölkerungsgruppen betrifft und meist bei Kontaktlinsen Trägerinnen und Trägern vorkommt. Obwohl es sich nach wie vor um eine seltene Erkrankung handelt, konnte die Studie aufzeigen, dass die Inzidenz im Beobachtungszeitraum angestiegen ist. Daher sind die Bewusstheit der Erkrankung, so wie eine adäquate diagnostische und frühzeitige mikrobiologische Untersuchung unabdingbar für eine ehebaldige Diagnose und somit bessere Prognose.

## Abstract

### Title:

Retrospective evaluation of cases of acanthamoeba keratitis at the Department for Ophthalmology at the Medical University Graz between 1997 and 2017

### Purpose:

To analyze the course of proven acanthamoeba keratitis cases at the Department for Ophthalmology at the Medical University Graz between 1997 and 2017.

### Setting/Venue:

Department for Ophthalmology at the Medical University Graz, Austria.

### Methods:

Patient data were collected from electronic health-records and charts from 1997 until 2017 and reviewed retrospectively. Additionally, registered ophthalmologists were asked for their most recent information. Patients with positive evidence for acanthamoeba in the cornea or contact-lenses via smear, biopsy or PCR were included. The evaluated parameters were age, BCVA at initial presentation and at last follow-up, history of trauma and contact-lenses, microbial coinfections, treatment strategies and duration of treatment. Furthermore, secondary interventions (i.e. keratoplasty or amniotic membrane patch) and rate of secondary glaucoma and secondary cataract were recorded.

### Results:

39 eyes of 37 patients with a mean age of  $30 \pm 13$  years were included, of whom 36 (92.3%) were contact-lens wearers. Positive results were found via smears in 35 (89.7%) cases, via biopsy in 1 (2.6%), via anterior chamber puncture in 1 (2.6%) and via PCR in 3 (7.7%) cases. Mean time-to-diagnosis was  $5 \pm 9.3$  weeks. Bacterial coinfections occurred in 16 (41%) eyes, fungal infections in 3 (7.7%) and 3 (7.7%) eyes were co-affected by HSV. By using monotherapy, BCVA declined from log(MAR) 0.1 to log(MAR) 0.2, via dual therapy it increased from log(MAR) 1.4 to log(MAR) 0.5 and via triple therapy from log(MAR) 1.1 to log(MAR) 0.5. The duration of acanthamoeba specific therapy was  $19.9 \pm 27.8$  weeks.

Perforating keratoplasty was performed in 10 (25.6%) eyes. Duration from first symptoms until keratoplasty was  $169 \pm 283.5$  weeks.

Conclusion:

Acanthamoeba keratitis remains a potentially devastating corneal disease. It typically occurs in the younger population, mainly among contact lens users. Although it is still a rare condition, the number of infections increased from 9 between 1997 and 2003 to 21 between 2011 and 2017. Awareness, medical history taking, clinical examination and an adequate therapy are important for early diagnosis, resulting in a better visual outcome.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vi</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>14</b>
<b>Das menschliche Auge - Anatomische, physiologische und histologische Grundlagen</b> .....	<b>15</b>
<b>Die Kornea</b> .....	<b>16</b>
<b>Der Tränenfilm</b> .....	<b>20</b>
<b>Die Keratitis</b> .....	<b>22</b>
Definition.....	22
Die Pathogenese und Risikofaktoren.....	23
Infektiöse Keratitis.....	25
Klinisches Erscheinungsbild.....	30
<b>Kontaktlinsen und ihr Einfluss auf den Metabolismus</b> .....	<b>32</b>
<b>Akanthamöben</b> .....	<b>35</b>
Definition.....	35
Risikofaktoren der Akanthamöben Keratitis.....	37
Klinisches Erscheinungsbild.....	38
Diagnostik.....	40
Therapeutische Möglichkeiten.....	41
Differenzialdiagnosen.....	45
<b>Methodik</b> .....	<b>47</b>
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>

<b>Einleitung und deskriptive Statistik .....</b>	<b>53</b>
<b>Visus .....</b>	<b>56</b>
<b>Intraokulardruck .....</b>	<b>59</b>
<b>Sekundärereignisse .....</b>	<b>59</b>
<b>Therapie.....</b>	<b>59</b>
<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
<b>Erkranktenkollektiv .....</b>	<b>70</b>
<b>Klinisches Erscheinungsbild .....</b>	<b>71</b>
<b>Visus und Therapie .....</b>	<b>73</b>
<b>Dauer bis zur Diagnosestellung und Therapie .....</b>	<b>74</b>
<b>Perforierende Keratoplastik .....</b>	<b>75</b>
<b>Zusammenfassend .....</b>	<b>77</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>

## Glossar und Abkürzungen

AIDS	Erworbenes Immundefizienzsyndrom
Akanthopodien	Charakteristische hyaline Fortsätze der Akanthamoeben
Akkommodation	Veränderung der Brechkraft des Auges
Ametropie	Unmöglichkeit einer scharfen Abbildung eines Gegenstandes auf der Retina bei entspannter Akkommodation
Amnionmembran	Innerste Schicht der Plazenta
Angiogenese	Neubildung von Blutgefäßen
Astigmatismus	Brechungsfehler, bei dem die Krümmung der Hornhaut betroffen ist
Ätiologie	Beschreibt die Ursache einer Erkrankung
Blepharospasmus	Lidkrampf, durch Kontraktion des Musculus orbicularis oculi
BCVA	Best corrected visual acuity
CDC	United States Center for Disease Control and Prevention
Cross linking	Verfahren zur Quervernetzung und Stabilisierung der Kornea
Diffusion	Passiver Ausgleich von Konzentrationsunterschieden
DIN	Deutsches Institut für Normung
Dioptrie	Einheit der Brechkraft einer Linse
Dk	Produkt aus Diffusionskoeffizient und Löslichkeitskoeffizient, zur Beschreibung der Gasdurchlässigkeit per definierter Oberfläche
DNA	Desoxyribonukleinsäure – Träger der Erbinformation
EBV	Epstein-Barr-Virus
Enukleation	Chirurgische Entfernung des Auges
Epiphora	Tränenträufeln über den Lidrand
Fusarium	Gattung der Schlauchpilze
GAE	granulomatöse Amöbenenzephalitis
Gefäßinjektion	Sichtbarwerden von Gefäßen durch vermehrten Blutfluss
Glaukom	Schädigung des Nervus opticus mit Gesichtsfeldausfällen
Gram	Färbemethode in der Bakteriologie
GTT	Guttae – Latein für Tropfen

HSV	Herpes-Simplex-Virus
Hypopyon	Eiteransammlung in der Vorderkammer
HZV	Herpes-Zoster-Virus
In vitro	Außerhalb eines lebenden Organismus
In vivo	Innerhalb eines lebenden Organismus
IOD	Intraokulardruck
Katarakt	Trübung der Augenlinse
Keratoplastik	Transplantation der Hornhaut
log(MAR)	Logarithmus des Kehrwerts der Sehschärfe
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule – Einheit für Druck
ODAK	Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis
PAS	Periodic Acid Schiff - Färbemethode
PCR	Polymerase Kettenreaktion – Vervielfältigung von DNA
PHMB	Polyhexamethylenbiguanid
Photophobie	Hypersensibilität gegenüber Licht
PKP	Perforierende Keratoplastik
PMMA	Polymethyl Methacrylat – spezielle Form einer formstabilen Kontaktlinse
Protozoe	Eukaryonter Einzeller
RGP	rigid gas permeable – starre, gasdurchlässige Kontaktlinse
RNA	Ribonukleinsäure
Suppuration	Auftreten einer Eiterung
Synechien	Auftreten von Verklebungen und Verwachsungen
Topisch	Lokal, örtlich
Ulzeration	Substanzdefekt aufgrund infektiöser Ätiologie
Virulenz	Fähigkeit zur Entwicklung einer Erkrankung
Visus	Sehschärfe
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Auges.....	16
Abbildung 2: Histologischer Schnitt der Hornhaut.....	19
Abbildung 3: Tränenwege.....	22
Abbildung 4: Hypopyon .....	30
Abbildung 5: Hypopyon nach perforierender Keratoplastik .....	31
Abbildung 6: Gefäßeinsprossung in die Hornhaut .....	31
Abbildung 7: Ulkus der Hornhaut.....	32
Abbildung 8: Darstellung eines Ringinfiltrats .....	38
Abbildung 9: Ulkus corneae mit stromalen Läsionen.....	39
Abbildung 10: Jahresverteilung der Akanthamoeben-Infektionen.....	53
Abbildung 11: Jahresverteilung mit Trendlinie .....	54
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung .....	55
Abbildung 13: Entwicklung des Visus im ersten Jahr .....	58
Abbildung 14: Boxplot des Visus in log(MAR) innerhalb des ersten Jahres.....	58
Abbildung 15: Visusentwicklung nach Kombinationstherapie innerhalb der ersten 12 Monate .....	62
Abbildung 16: Visusentwicklung nach Dauer der Symptome bis Diagnosestellung.....	65
Abbildung 17: Anteil der Kontaktlinsen tragenden Bevölkerung an der deutschen Gesamtbevölkerung .....	68
Abbildung 18: Vergleich Infektionen und Kontaktlinsenpenetration nach Altersgruppen	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionen des Tränenfilms .....	20
Tabelle 2: Medikamenten Datenbank .....	43
Tabelle 3: Visus Werte .....	50
Tabelle 5: Verteilung der Erkrankungen nach Altersgruppen .....	54
Tabelle 6: Jahresverteilung der Akanthamöben-Infektionen auf drei Gruppen .....	54
Tabelle 7: Jahreszeitliche Verteilung der Erstvorstellungen .....	55
Tabelle 8: Häufigkeiten und Kombinationen desinfizierender Augentropfen .....	60
Tabelle 9: Antibiotika. Häufigkeit der Substanzklassen .....	61
Tabelle 10: Therapiekombinationen .....	63
Tabelle 11: Häufigkeit von Kortikosteroiden und PKP .....	63
Tabelle 12: Visusentwicklung nach Dauer der Symptome bis Diagnosestellung und Häufigkeit von Zysten .....	64
Tabelle 13: Kortikosteroide (präoperativ) und die Häufigkeit einer Keratoplastik.....	66
Tabelle 14: Vorhandensein von Zysten bei perforierender Keratoplastik .....	67
Tabelle 15: Vergleich der Studienpopulation .....	71

## Einleitung

Die Akanthamöben Keratitis ist eine Entzündung der Hornhaut, die durch eine bestimmte Art von Protozoen, der Akanthamöben Spezies, ausgelöst wird. Dabei handelt es sich um eine sehr seltene, jedoch in der Inzidenz in den letzten Jahren steigende Erkrankung. Ein besonderes Risiko besteht für Trägerinnen und Träger von Kontaktlinsen, besonders nach vernachlässigter Hygiene der Aufbewahrungsbehälter und der Kontaktlinsenreinigung, aber selten auch nach Mikrotraumata der Kornea, wodurch die Integrität des Epithels gestört wird und somit eine Eintrittspforte für Erreger eröffnet wird. Akanthamöben kommen weltweit ubiquitär vor, ein erhöhtes Risiko besteht besonders bei Kontakt mit kontaminiertem Wasser, Klimaanlage, Sanitäreinrichtungen und aufgewirbelter Erde.

Nach dem akuten Stadium der Entzündung kann es in weiterer Konsequenz, im Langzeitverlauf, zu einer Defektheilung der Kornea kommen, die zu einem herabgesetzten Visus bis hin zum Sehverlust führen kann und eine chirurgische Intervention, der Keratoplastik, erforderlich macht. In seltenen Fällen ist, als therapeutischer Endpunkt, eine Enukleation, also die operative Entfernung des Bulbus, notwendig. Diese wird vor allem dann erforderlich, wenn unter adäquater Therapie keine Verbesserung der Infektion erreicht werden kann.

## Das menschliche Auge - Anatomische, physiologische und histologische Grundlagen

Das menschliche Auge dient der optischen Sinneswahrnehmung und lässt sich in einen dioptrischen Abschnitt und in einen sensorischen Abschnitt unterteilen. Der dioptrische Apparat besteht aus sämtlichen Anteilen, die an der Lichtbrechung beteiligt sind. Darunter beinhaltet sind die Tränenflüssigkeit, die Kornea, die vordere und hintere Augenkammer mit dem darin enthaltenen Kammerwasser, die Linse und der Glaskörper. Der sensorische Anteil des Auges wird durch die Retina gebildet, die im hinteren Abschnitt des Auges lokalisiert ist und durch zwei verschiedenen Typen von Photorezeptorzellen das Lichtsehen und das Farbsehen ermöglicht. Nach außen wird der Bulbus durch eine dreischichtige Wand begrenzt, wodurch sowohl die Form des Bulbus, als auch der Augeninnendruck selbst, aufrecht erhalten werden können. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da durch eine Deformation des Bulbus die exakte Brechung auf die Retina nicht mehr gegeben ist.

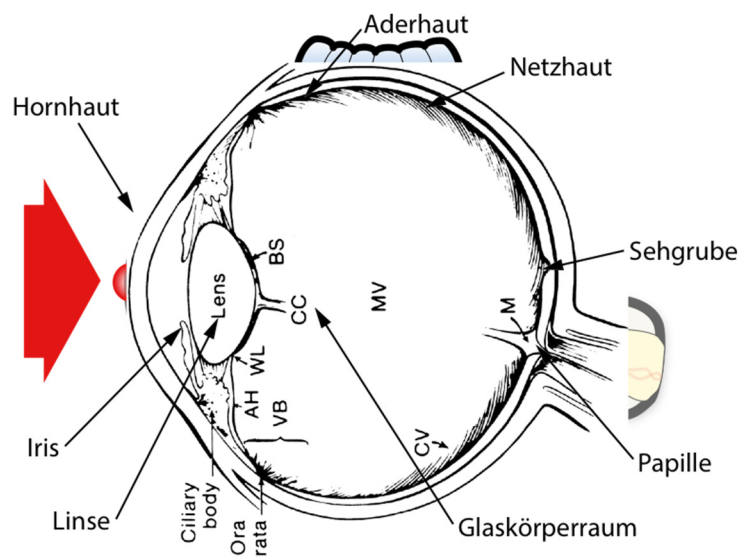
Die Innerste dieser Schichten ist die **Tunica nervosa**, die im hinteren Augenabschnitt der neuronalen Verarbeitung in elektrochemische Signale dient. Die Pars optica enthält die Photorezeptorzellen, bestehend aus den Stäbchen, die für Hell- und Dunkelsehen, sowie Dämmerungssehen verantwortlich sind und den Zapfen, die Farbsehen ermöglichen. Sie ist zweischichtig aufgebaut und besteht aus einem Stratum nervosum, dem Anteil, der uns das Sehen ermöglicht und die Photorezeptoren enthält und dem Stratum pigmentosum. Dieser Anteil wird auch als Pars caeca bezeichnet, da er nicht an der Sinneswahrnehmung beteiligt ist. Die Pars optica geht an der Ora serrata in die Pars caeca über. Ab hier befinden sich keine weiteren Photorezeptorzellen auf der Retina, sie stellt somit die Begrenzung unseres Gesichtsfeldes dar. An der Rückseite des Corpus ciliare und der Iris befinden sich entsprechend die Pars ciliaris und die Pars iridica, die beide Anteile der Pars caeca darstellen.

Die mittlere Schicht wird durch die **Tunica vasculosa** gebildet und in der Klinik auch als Uvea bezeichnet. Sie besteht aus der Choroidea, dem Corpus ciliare und der Iris. Die Choroidea besitzt die Funktion der gefäßtragenden Bindegewebsschicht und dient somit der Nährstoffversorgung der Retina. Die Trennung des zur Retina gehörigen Pigmentepithels und der Lamina choroidocapillaris der Choroidea erfolgt durch die Bruch Membran. Das Corpus ciliare führt mit seinem Musculus ciliaris die Funktion der

Akkommodation aus und an den Processus ciliares erfolgt die Produktion des Kammerwassers. In den Einsenkungen der Fortsätze entspringen die Zonulafasern, an denen die Linse aufgehängt ist. Die Iris besitzt die Funktion einer Blende und umgibt die Pupille, durch die das Licht auf die Retina einfällt. Durch den Musculus sphincter pupillae und den Musculus dilatator pupillae wird die Pupillenweite geregelt.

Die äußerste Schicht der Augenhaut wird durch die **Tunica fibrosa** gebildet. Sie besteht in den hinteren zwei Drittel aus der nicht transparenten Sklera und im vorderen Drittel aus der transparenten Kornea. Nach dem Übergang, dem Limbus corneae, wird die Sklera in den vorderen Abschnitten durch die bindegewebige Konjunktiva bedeckt. [1] [2]

Abbildung 1: Aufbau des Auges



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik Graz)

## Die Kornea

Die Kornea, zu Deutsch Hornhaut, ist ein einzigartiger, fibröser Anteil der Tunica fibrosa des Auges. Als transparentes Bindegewebe sind ihre Funktionen einerseits die Schutzfunktion gegenüber der Umwelt, als mechanische und für Krankheitserreger impermeable Barriere, und andererseits, durch funktionelle und strukturelle Eigenschaften, die Brechung des Lichtes auf die Retina. Von den angrenzenden Strukturen, den lakrimalen Drüsen und der

Konjunktiva, wird ein Sekret erzeugt, welches durch den Lidschlag gleichmäßig über die Kornea verteilt wird und eine geschmeidige Oberfläche erzeugt. Für die mechanische Festigkeit ist eine kollagene Matrix verantwortlich, die auf Hydratationsmechanismen angewiesen ist, um ihre Transparenz zu erhalten. [3]

Im Gesunden besitzt sie keine Vaskularisation und ist eines der am dichtesten innervierten Gewebe des Körpers, welches in Form und Gestalt einem Uhrglas mit ovaler Beschaffenheit ähnelt. Sie weist eine stärkere Krümmung als die Sklera auf und misst im Durchschnitt 11,5 Millimeter vertikal und 12 Millimeter horizontal, ohne dabei stark zu variieren. [4] Die stärkste Krümmung besteht im Zentrum und nimmt peripher davon ab, wodurch eine asphärische Form entsteht. Der Übergang von Kornea zur Sklera erfolgt am Limbus corneae, der einen zirkulären Falz, den Limbus corneae, darstellt.

Während die sensorische Versorgung durch einen Ast des V. Hirnnervs, dem Nervus Trigemini, erfolgt, existieren zusätzlich noch ein subepithelialer und ein stromaler Nervenplexus, die Verletzungen und Reizungen der Kornea vermitteln. [4] Die Nervenendigungen der Hornhaut bestehen, im Gegensatz zur Cutis, aus freien Nervenendigungen, da die Transparenz durch neuronale Rezeptoren beeinträchtigt werden würde. [3]

Histologisch können fünf Schichten differenziert werden: das Epithel, die Bowman Membran, das Stroma, die Descemet Membran und das Endothel. Weiters, wenn auch im eigentlichen Sinne nicht Bestandteil der Kornea, wird der Tränenfilm häufig funktionell und anatomisch mit der Kornea assoziiert. Aufgebaut wird die Hornhaut durch Epithelzellen, Synzytium-bildende Keratozyten und Endothelzellen.

Das **Epithel** der Hornhaut weist keine Verhornung auf und besteht aus etwa vier bis sechs Schichten. Hierbei werden drei Zelltypen unterschieden. Von innen nach außen sind das eine Schicht Basalzellen, zwei bis drei Schichten Flügelzellen und zwei bis drei Schichten Schuppenzellen. Das Epithel macht zehn Prozent der Kornea aus und hat eine Dicke von etwa 50 Mikrometer. Eine Zellteilung findet nur in der Basalzelllage statt und benötigt bis zur Differenzierung in Schuppenzellen sieben bis vierzehn Tage, bevor die Zellen in den Tränenfilm abgegeben werden, was als Desquamation bezeichnet wird. Die Verbindung zwischen den Epithelzellen wird durch tight junctions ausgebildet, wodurch das Eindringen von chemischen Substanzen und Tränenflüssigkeit in tiefere Zellschichten verhindert werden kann und somit die Ausbildung eines Ödems im Stroma verhindert wird.

Die **Bowman Membran** ist eine azelluläre, membranähnliche Zone, die sich zwischen der Basalmembran des Epithels und dem Stroma befindet und auch Lamina limitans anterior genannt wird. Sie hat eine Dicke von etwa acht bis zehn Mikrometer und besteht aus Kollagenfibrillen, die sich hinsichtlich ihres Durchmessers und ihrer Länge kleiner als jene des Stromas darstellen. Die Produktion der Fibrillen erfolgt durch stromale Keratozyten, wodurch der Übergang der Bowman Membran in das Stroma kontinuierlich ist. Kommt es zu einer Verletzung oder Schädigung der Bowman Membran, besitzt sie keine Fähigkeit der Regeneration.

Das **Stroma** bildet die durchmesserstärkste Schicht der Kornea und macht etwa 90 Prozent aus. Sie wird zu einem Großteil aus Kollagenfibrillen aufgebaut, wobei Kollagen Typ I den Hauptteil davon darstellt. Weiters finden sich auch Kollagen Typ III, Typ V und Typ VI im Stroma. Neben den Kollagenfibrillen, die zusammen mit Glykosaminoglykanen die extrazelluläre Matrix bilden, besteht das Stroma auch aus Keratozyten und Nervenfasern. Die Kollagenfibrillen sind dabei in Lamellen angeordnet, wobei die Verlaufsrichtung der einzelnen Fibrillen innerhalb einer Lamelle immer parallel ist, der Winkel der Verlaufsrichtung der Fibrillen kann sich unter den Lamellen jedoch unterscheiden. Die Lamellen verlaufen parallel zur Hornhautoberfläche, über den gesamten Hornhautdurchmesser und sind im mittleren und hinteren Drittel besonders kompakt angeordnet. Das Stroma wird durch 200 bis 300 Lamellen aufgebaut, zwischen denen sich Keratozyten und in geringem Ausmaß auch polymorphkernige Leukozyten, Plasmazellen und Makrophagen befinden. Im Raum zwischen den Fibrillen befinden sich Proteoglykane, die Wasser anziehen. Kommt es zu einer Verletzung des Stromas, wandern Keratozyten in das Wundgebiet ein und differenzieren zu Fibroblasten.

Die **Descemet Membran**, auch Lamina limitans posterior, bildet die Basalmembran des Endothels und wird von diesem gebildet. Sie besteht aus Kollagen Typ IV, Laminin und Fibronectin und kann sich im Gegensatz zur Bowman Membran im Falle einer Verletzung einfach erneuern.

Das **Endothel** besteht aus einer einzelnen Zellschicht aus etwa 400.000 hexagonalen Endothelzellen mit einer Dicke von vier bis sechs Mikrometer. Die Endothelzellen besitzen kaum Fähigkeit zur Mitose, die Zellzahl ist indirekt proportional zum Alter und sinkt von zirka 4000 Zellen pro Quadratmillimeter in den ersten Lebensjahren auf etwa 2000 pro Quadratmillimeter im Erwachsenenalter. Sie besitzen eine hohe metabolische und

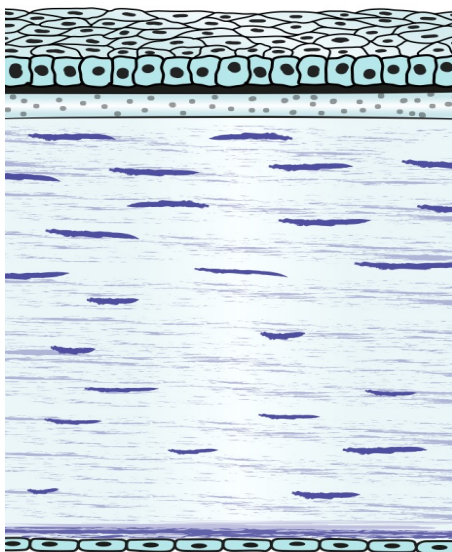
sekretorische Aktivität und vereinzelt lässt sich ein Zilium nachweisen, dessen Funktion jedoch nicht bekannt ist, da es keine Fähigkeit zur Motilität besitzt. An der Grenze zur Vorderkammer befinden sich Mikrovilli, um die Zelloberfläche zu vergrößern. Die Hauptaufgabe des Endothels besteht darin, den Wassergehalt des Stromas zu regulieren.

[5] [3] [6] [7]

Die Kornea bewirkt mit zirka +43 Dioptrien etwa zwei Drittel der Brechkraft des Auges. Um die Transparenz aufrecht zu erhalten, besteht die Kornea aus sehr homogenen Strukturen, da es bei Dichteinhomogenität und Unterschieden in den Brechungsindizes zu ungleichmäßigen Lichtbrechungen und Trübungen kommen würde. Ein weiterer, wesentlicher Faktor ist, dass die Abmessungen und Anordnung der Kollagenfibrillen in einem bestimmten Verhältnis zur Wellenlänge des sichtbaren Lichtes stehen und über einen regelmäßigen Durchmesser von 30 Nanometer verfügen. [1] [5] Für die optischen Eigenschaften der Hornhaut sind die Transparenz, die Gegebenheiten der Oberfläche, die Kontur, so wie der refraktive Index von entscheidender Bedeutung. [5]

Die Versorgung der Kornea erfolgt, da sie im Gesunden keine Gefäße aufweist, durch Diffusion über drei Wege. Von vorne durch den ihr aufliegenden Tränenfilm, von hinten aus dem Kammerwasser und aus der Peripherie durch Gefäße des Limbus corneae. [8] [1] [9]

*Abbildung 2: Histologischer Schnitt der Hornhaut*



(Quelle: Abbildung der Medizinischen Universität Graz)

## Der Tränenfilm

Der Tränenfilm, auch präokulärer Tränenfilm, hat einige wichtige Funktionen, insbesondere ist er für die optische Qualität der Kornea verantwortlich. Die Produktion findet in den Tränendrüsen, den akzessorischen Tränendrüsen, darunter die Krause Drüsen und Wolfring Drüsen, den Moll Drüsen und den Meibom'schen Drüsen statt. Weiters sind auch die Epithelien der Konjunktiva an der Tränenfilmproduktion beteiligt. [10] Die Funktionen des Tränenfilmes sind in folgender Tabelle aufgelistet.

*Tabelle 1: Funktionen des Tränenfilms*

• Optische Oberfläche des Auges
• Ausgleich von Unregelmäßigkeiten an Horn- und Bindehaut
• Epithelregenerierende Wirkung
• Epithelschützende Wirkung
• Reinigung der Hornhaut
• Antibakterielle Wirkung
• Immunologische Wirkung
• Hydratation der Hornhaut
• Sauerstoffversorgung der Hornhaut

(Quelle: Brewitt & Zierhut, 2001, S. 34)

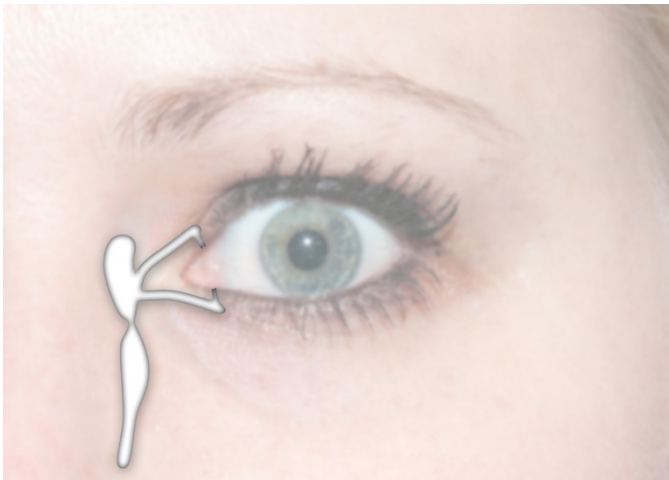
Neben der Sauerstoffversorgung der Hornhaut sind im Tränenfilm auch Nährstoffe enthalten, die der Versorgung der avaskulären Kornea dienen. Die exakte Zusammensetzung des Tränenfilmes wird von mehreren Faktoren, wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und aktuellem Gesundheitszustand beeinflusst und kann somit variieren. Bestandteile sind Wasser, Elektrolyte, antimikrobielle Moleküle, Immunglobuline und Modulatoren, Wachstumsfaktoren und epitheliale Wachstumsfaktoren, Fibrinogen, Muzine, Neuropeptide und Fibroblasten Wachstumsfaktoren, die in einer Matrix-ähnlichen Struktur angeordnet sind. [11] Innerhalb des Tränenfilms besteht ein osmotischer

Gradient, der durch die Verdunstung der Tränenflüssigkeit hervorgerufen wird. Durch die entstehende Hyperosmolarität wird Flüssigkeit aus der Vorderkammer durch die Hornhautschichten entzogen. [10]

Zur vereinfachten Erklärung wird der Tränenfilm in einem Dreischichtenmodell erklärt, eine tatsächliche Auftrennung in voneinander abgrenzbare Schichten ist in der Realität jedoch nicht möglich. Direkt der Hornhaut aufliegend befindet sich die Muzinschicht mit einer unregelmäßigen und schlechten Abtrennbarkeit von der anschließenden wässrigen Schicht. Die oberste und äußerste Schicht ist die Lipidschicht, die hauptsächlich aus Cholesterin und Wachs aufgebaut wird und eine gute Abgrenzbarkeit zur wässrigen Schicht besitzt.

Die Muzine werden durch die Mikroplicae und Mikrovilli des Bindehautepithels und Becherzellen produziert und dienen der gleichmäßigen Benetzung des Auges. Bei den wässrigen Anteilen unterscheidet man eine Basalsekretion und eine Reizsekretion, wobei durch bestimmte, äußere Reize die Sekretion um das bis zu Einhundertfache gesteigert werden kann. Die Produktion erfolgt durch die Glandulae lacrimales und akzessorischen Tränendrüsen. Der äußerste Filmanteil, die Lipidschicht, wird durch die Meibom'schen Drüsen abgesondert und reduziert die Verdunstung des Tränenfilmes. Die Tränenproduktion zieht die Auslösung einer Kontraktion des Musculus orbicularis oculi nach sich, wodurch der Tränenfilm temporal superior beginnend nach nasal inferior über die Kornea verteilt wird. Ein Teil der Tränenflüssigkeit verdunstet dennoch, der Hauptteil fließt über das Punctum lacrimale superius und Punctum lacrimale inferius in den Canaliculus lacrimalis superior und Canaliculus lacrimalis inferior ab. Diese münden gemeinsam in den Saccus lacrimalis, der über den Ductus nasolacrimalis unter die Concha nasalis inferior mündet. [11] [10]

Abbildung 3: Tränenwege



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik Graz)

Die Infektabwehr der Tränenflüssigkeit wird durch einen geringen pH-Wert, Muzine, Laktoferrine, Lysozyme und Komplementfaktoren, sowie auch durch spezifische Abwehrmechanismen bewerkstelligt. [10]

## Die Keratitis

### Definition

Die Keratitis ist eine Entzündung der Kornea, die in infektiöse und nicht infektiöse Ätiologien untergliedert werden kann. Zu den infektiösen Keratitiden werden bakteriell, sowie auch viral, fungal und parasitär induzierte Entzündungen gezählt. Die Frequenz für das Auftreten der einzelnen Erreger variiert nach geographischer Lage sowie ökonomischen und klimatischen Faktoren. Während anaerobe Erreger und parasitäre Infektionen der Hornhaut bis 1950 nur vereinzelt dokumentiert wurden, ist die Inzidenz derselben besonders in den letzten Jahren stark gestiegen.

Zu den Ursachen einer nicht infektiösen Keratitis gehören unter anderem die periphere ulzerative Keratitis durch Autoimmunerkrankungen, die phlyktenuläre Keratitis, die eine Typ IV Hypersensitivitätsreaktion darstellt, die Keratokonjunktivitis vernalis, auch

Frühjahrsbindehautentzündung, oder shield ulcer genannt, die Staphylococcus aureus Keratitis marginalis, Kontaktlinsen assoziierte sterile Infiltrate und das metaherpetische Ulkus, als postinfektiöses Ulkus. [12]

Ein erschwerender Faktor bei der Diagnosestellung ist, dass sich die infektiöse Keratitis klinisch nicht von den nicht infektiösen Bedingungen der Hornhaut unterscheiden lässt. Bei unspezifischen klinischen Zeichen und suspektem Befund ist es erforderlich, einen Abstrich anzufertigen, nach dessen Vorliegen eine adäquate Therapie begonnen werden kann. Die initiale Therapie orientiert sich am vorliegenden Befund des Epithels, der stromalen Invasion und weiteren Faktoren wie Kontaktlinsen-Status, Risikofaktoren und der eventuellen Anamnese der Patientinnen und Patienten. [13]

### Die Pathogenese und Risikofaktoren

Bei der Keratitis handelt es sich um eine Erkrankung, die vorrangig beim Vorhandensein von Risikofaktoren auftritt. Laut einer Studie aus Australien beläuft sich die Zahl der Risikofaktor assoziierten mikrobiellen Keratitis auf 70 Prozent. [14]

Unter physiologischen Bedingungen befinden sich in der Tränenflüssigkeit Keime, die physiologische Flora, welche jedoch zu keiner Infektion führen und einer kontinuierlichen Veränderung unterlegen und individuell unterschiedlich sind. Weiters trägt diese Flora dazu bei, das exogene Keimwachstum durch die Limitierung der Nährstoffe zu unterbinden. Die Augenlider beugen, als Schutzbarriere vor äußerem, physischem Einwirken, der Entstehung von Entzündungen vor, sorgen durch den Lidschlag für eine gleichmäßige Verteilung des Tränenfilms und verhindern das Haftenbleiben von Erregern an der Oberfläche der Kornea. Der Tränenfilm beinhaltet antimikrobiell wirksame Substanzen, wie sekretorische Immunglobuline, Laktoferrine, Lysozyme und Lymphozyten. Weiters zählt zu seinen Aufgaben auch das Ausschwämmen von Krankheitserregern. [13] Somit ist als Risikofaktor für die Entstehung einer Keratitis, insbesondere der bakteriellen Keratitis, die unphysiologische Zusammensetzung des Tränenfilmes zu nennen.

Ein sehr wichtiger Bestandteil der Vermeidung einer Keratitis ist das intakte und unversehrte Korneaepithel. Kommt es durch ein Trauma zur Schädigung dessen Integrität, eröffnet sich somit eine Eintrittspforte für Keime, was die Entstehung der Keratitis

begünstigt. Dies kann ebenso durch pathologische Veränderungen der Augenlider verursacht werden. Bei einem Ektropium, dem Aufklappen des Lides nach vorne, wobei meist das Unterlid betroffen ist, kann es zu einem inkompletten Lidschluss kommen, wobei die Hornhaut nicht ausreichend benetzt wird und die physikalische Schutzbarriere nicht gegeben ist. Weiters liegt das Punctum lacrimale nicht mehr dem Bulbus an, wodurch die Tränenflüssigkeit nicht ausreichend abfließen kann, was wiederum zur Epiphora, einem tränenden Auge, führt. Als weiterer Risikofaktor ist das Entropium zu nennen, das eine Einwärtsdrehung des Lides, ebenfalls zumeist des Unterlides, bezeichnet und zu einer Trichiasis führen kann. Darunter versteht man das Reiben der Wimpern auf der Bulbusoberfläche, wodurch eine Fremdkörpersymptomatik ausgelöst wird und eine Schädigung der Hornhaut entstehen kann. Wie das Ektropium, führt auch das Entropium zur Epiphora, da auch bei diesem Krankheitsbild das Punctum lacrimale nicht mehr dem Bulbus anliegt. Als dritte, Keratitis assoziierte Pathologie des Augenlides, ist der Lagophthalmus zu nennen, der einen inkompletten, aktiven Lidschluss bezeichnet und zur Xerophthalmie, der Austrocknung von Kornea und Konjunktiva, führt. [15]

Auch systemische Erkrankungen zählen zu den Risikofaktoren für eine Keratitis. So ist das Risiko zum Beispiel auch bei Frühgeborenen erhöht, die zum Zeitpunkt der Geburt eine weniger ausgereifte Immunabwehr besitzen. Als einige wenige dieser systemischen Erkrankungen seien die Immunglobulin Defizienz, die Sichelzellanämie, der systemische Lupus erythematodes, sowie der Zustand nach Splenektomie zu nennen. Eine lokale Immundefizienz tritt auch bei der Behandlung mit Kortikosteroiden auf, bei der es zur Unterdrückung der Neutrophilen Migration durch chemotaktisch wirksame Faktoren kommt. Weiters zählen auch die Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten, maligne Erkrankungen, chronischer Alkoholismus, ausgedehnte Verbrennungen, das erworbene Immundefizienzsyndrom AIDS, so wie Drogenabhängigkeit, das höhere Lebensalter, eine ausgeprägte Mangelernährung und Schwangerschaft hinzu. [15]

Als Hauptfaktor für die Entstehung einer Keratitis ist die Irritation des intakten Epithels zu nennen. Neben den zuvor erwähnten Einflussfaktoren durch die Augenlider stehen die direkt auf die Hornhaut einwirkenden Einflüsse im Vordergrund. In zwei unterschiedlichen Studien aus Australien im Jahr 2008 und aus Irland im Jahr 2009 stehen das Tragen von Kontaktlinsen als Risikofaktor mit 21 Prozent beziehungsweise 41,1 Prozent an erster

Stelle. Vor allem davon betroffen ist die Altersgruppe der 31- bis 40-jährigen und die Verwendung von Tageslinsen mit 59,5 Prozent. [14] [16]

An zweiter Stelle mit 21,1 Prozent beziehungsweise 18 Prozent stehen die Vorerkrankungen der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes. Als wichtigste Vorerkrankung ist hier der Hornhautbefall durch Herpes Simplex Virus HSV Typ I zu nennen, wodurch es zu epithelialen Läsionen kommt. Ebenfalls eine wichtige Rolle spielen die atopische Keratokonjunktivitis und wie zuvor beschrieben, Erkrankungen der Augenlider. Während das Trauma und vorhergehende okuläre Operationen auch als bedeutende Ursachen zu erwähnen sind, machen prädisponierende systemische Vorerkrankungen nur 4,4 Prozent, beziehungsweise 3 Prozent aus. [16] [14]

### Infektiöse Keratitis

Als Auslöser einer infektiösen Keratitis werden Bakterien, sowie auch Viren, Pilze und Parasiten gezählt.

### *Bakterielle Keratitis*

Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Moraxella catarrhalis*. [13] Die Entzündung läuft in Stadien ab, beginnend mit der progressiven Infiltration, der anschließenden aktiven Ulzeration, der Regression und schließlich der Heilung. Anfangs kommt es zum Anhaften und Eindringen der Bakterien, dem eine Invasion in das Stroma nachgeht. Durch die Freisetzung von Toxinen und Enzymen kommt es zu einem Zellverlust und der Entwicklung eines Ödems der Kornea. Weiters kommt es zu einer Freisetzung von polymorphkernigen Leukozyten und neutrophilen Granulozyten, anfangs aus dem Tränenfilm, später auch aus eingewachsenen Gefäßen aus dem Limbus, die sich in das Epithel und das Stroma ausbreiten, wodurch eine charakteristische Trübung der Hornhaut entsteht. Das anschließende Ausmaß der Ulzeration ist von der Virulenz der Bakterien, wie auch von der

Toxinproduktion abhängig. Es kommt zur Nekrose von Epithel und Stroma, wodurch eine umschriebene Ulzeration entsteht, die in den Randbereichen von neutrophilen Granulozyten umgeben ist. An der Basis ist das Ulkus von aufgeworfenem Gewebe umgeben und die Entstehung eines Hypopyons, der Ansammlung von Eiter in der vorderen Augenkammer, ist möglich. Wenn die Keratolyse voranschreitet und das Stroma sich weiter verdünnt, besteht die Gefahr einer Perforation, die als schwerwiegende und dringend behandlungsbedürftige Komplikation zu werten ist. Im Stadium der Regression gelingt es der humoralen und zellulären Immunabwehr, in Kombination mit der antibakteriellen Therapie, die Replikation zu bremsen und durch Phagozytose die Erreger und Gewebsreste abzubauen. Im Stadium der Heilung werden die letzten Gewebsreste vollständig abgebaut und strukturelle Schädigungen der Kornea durch die Umwandlung von Keratozyten und Histozyten in Fibroblasten repariert. Bei Zerstörung der Bowman Membran kann diese nicht wiedergebildet werden, sie wird jedoch durch fibröses Gewebe ersetzt, über dem das Epithel langsam regenerieren kann. Gegen Ende der Heilungsphase regrediert die entstandene Vaskularisation im Bereich des Ulkus und es bleiben undurchblutete Gefäße zurück. [13] [15]

### *Virale Keratitis*

Die beiden wichtigsten Vertreter der viralen Keratitis sind die Herpes Simplex HSV Keratitis und die Herpes Zoster HZV Keratitis. Man unterscheidet bei dem Herpes Simplex Virus zwischen Typ I und Typ II, die häufigere okuläre Infektion geht jedoch von Typ I, die charakteristisch für Herpes labialis ist, aus. Die Infektion mit dem Virus erfolgt zumeist als Tröpfcheninfektion. Im Alter von fünf Jahren sind bereits 60 Prozent der Bevölkerung infiziert, beim Erreichen des Erwachsenenalters sind es bis zu 90 Prozent. In selteneren Fällen ist auch eine Übertragung unter der Geburt möglich, wenn die Mutter zum Zeitpunkt des Partus an einer genitalen HSV Typ II Infektion leidet. Nach einer Infektion mit dem HSV kommt es zur Virusreplikation in einem Endorgan und anschließendem Befall der zervikalen, trigeminalen und sympathischen Ganglien, wodurch eine latente Infektion entsteht, die lebenslang bestehen bleibt. Die Entstehung einer Herpes Simplex Keratitis kann entweder durch den primären Befall der Kornea entstehen, oder durch die

Ausbreitung über das Ganglion trigeminale, was die häufigere Situation darstellt. Da diese Erkrankung nicht nur eine einfache Keratitis repräsentiert, sondern auch zu einer immunologischen Erkrankung mit Beteiligung aller Hornhautschichten führt, ist sie aus diagnostischer und therapeutischer Sicht sehr anspruchsvoll. Neben einer epithelialen Keratitis kann es zu einer neurotrophischen Keratopathie, stromalen Keratitis, nekrotisierenden stromalen Keratitis und Endothelitis, die üblicherweise einen unilateralen Befall und in nur etwa drei Prozent einen bilateralen Befall verursacht, kommen. [17]

Eine Infektion mit dem Varizella Zoster Virus (VZV) kann zur Entstehung eines Herpes Zoster Ophthalmicus führen. Diese Augenbeteiligung der Infektion kommt durch den Virusbefall des Nervus ophthalmicus ( $V_1$ ), einem Ast des Nervus trigeminus (V), zustande, dessen Äste zur Innervation des Auges, wie auch der Lider und umgebenen Haut dienen. Eine akute Infektion führt in rund zwei Drittel zu einer kornealen Beteiligung und kann als punktuelle epitheliale Keratitis, frühe Pseudodendritis, vordere stromale Infiltrate, Keratouveitis und Endothelitis, serpiginöse Ulzeration, Sklerokeratitis, korneale muköse Plaques, disciforme Keratitis, neurotrophe Keratopathie, Expositionskeratopathie, interstitielle Keratitis und Lipidkeratopathie und letztlich als dauerhaftes Hornhautödem ablaufen. [18]

Zu den Erregern der selteneren viralen Keratitiden zählen das Epstein Barr Virus (EBV), das eine Entstehung einer Konjunktivitis, Uveitis, Keratitis, die sowohl epithelial als auch stromal ablaufen kann, oder Parinaud's okuloglanduläres Syndrom verursachen kann. Weiters werden Adenoviren hinzugezählt, die sich in 41 Serotypen und sieben Subtypen untergliedern lassen und sich am Auge, meist bilateral, als Keratokonjunktivitis mit mildem bis schwerem Ausmaß manifestieren. Variola und das Vacciniavirus können in sehr seltenen Fällen ebenso zur Entstehung einer Konjunktivitis und Keratitis führen. Da die Pockeninfektion jedoch seit 1977 von der WHO, World Health Organization, als eradiziert gilt, ist eine okuläre Infektion durch Variola äußerst unwahrscheinlich. Das Vacciniavirus wird zur Pockenimpfung eingesetzt und kommt in dieser Form in der Natur nicht vor.

Als letzte Vertreter der selteneren viralen Keratitiden gelten das Coxsackievirus und das Enterovirus. Sie führen beide zu einer akuten hämorrhagischen Konjunktivitis und besitzen eine hohe Infektiosität. Die Hornhautbeteiligung ist, neben der hämorrhagischen Konjunktivitis, meist nur milde ausgeprägt und nach etwa einer Woche selbstlimitierend. [19]

## *Fungale Keratitis*

Die fungale Keratitis stellt ein anspruchsvolles Krankheitsbild für den Kliniker dar. Die Diagnosestellung ist erschwert und häufig verzögert, bis ein verifizierter Laborbefund vorliegt. Ebenso erschwert ist die Therapie, da derzeitige Wirkstoffe, anders als bei Antibiotika, wenig Effektivität aufweisen. Zusätzlich wird durch die Anwendung von Breitbandantibiotika am Auge, wie auch dem Einsatz von Kortikosteroiden, eine begünstigende Situation für das Pilzwachstum und Unterdrückung der endogenen Immunabwehr geschaffen. Zu den häufigsten Pilzen, die in der physiologischen okulären Flora vorkommen, zählen *Aspergillus* sp., *Rhodotorula* sp., *Candida* sp., *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp. und *Alternaria* sp. Die Infektion erfolgt, wenn ein Trauma der Hornhaut, wie zum Beispiel durch Naturstoffe wie Holz, etc., vorliegt, oder in der Anamnese das Tragen von Kontaktlinsen oder vorangegangene Operationen angegeben werden. Im Stroma kommt es zur Vermehrung der Pilze durch sexuelle oder asexuelle Reproduktion. Sie verursachen dort eine Gewebnekrose und Entzündungsreaktion, die durch Mykotoxine, proteolytische Enzyme und lösliche Antigene zustande kommt. Weiters besitzen Pilze die Fähigkeit, die Descemet Membran zu durchbrechen und in die Vorderkammer und Sklera zu perforieren, wodurch eine adäquate Behandlung und endogene Immunreaktion aufgrund der fehlenden Gefäßzuführung erschwert wird. Klinisch manifestiert sich die fungale Keratitis meist innerhalb eines Tages bis 36 Stunden nach erfolgtem Trauma und lässt sich symptomatisch nicht von einer bakteriellen Keratitis differenzieren, weshalb der Abstrich der Hornhaut in der Diagnostik eine bedeutende Rolle spielt. Diese können aber auch ein falsch negatives Ergebnis liefern, wenn der Epitheldefekt repariert wurde und die Pilzinfektion sich tief in das Stroma ausgebreitet hat. Unspezifische Erscheinungsbilder, die sowohl bei fungalen, als auch anderen mikrobiellen Keratitiden vorkommen, sind epitheliale Defekte und Entzündungserscheinungen, wie auch Ödeme, konjunktivale Gefäßinjektionen und Vorderkammerreaktionen, so wie das Vorhandensein eines Hypopyons. Das Auftreten eines trockenen und rauen Epithels, teilweise mit Ulzerationen, zarten und irregulären Rändern des schlecht umschriebenen stromalen Infiltrates, Satellitenläsionen oder multifokalen Mikroabszessen und schmutzig grauem bis braunem Erscheinungsbild der Kornea kann jedoch hinweisend auf eine fungale Genese sein. [13] [20]

### *Parasitäre Keratitis*

Die parasitäre Keratitis ist eine seltene, aber in der Inzidenz stark steigende Infektion der Hornhaut, wie auch mehrere Studien belegen. [21] [22] Im Rahmen dieser Diplomarbeit ist allen voran die Akanthamöben Keratitis zu nennen, neben dieser existieren jedoch auch noch weitere parasitäre Erreger, wie Leishmania, Onchocerca volvulus, Nosema und Trypanosoma mit den Subspezies T. gambiense und T. rhodesiense. Zu einer sekundären Parasiten-assoziierten Keratitis, durch Befall anliegender Strukturen, führen Ascaris lumbricoides, Coenurus, Taenia solium, Dirofilaria, Dracunculus medinensis, Echinococcus granulosus, Loa loa, Paragonimus, Schistosoma, Sparganum spirometra, Thelazia callipaeda, Trichinella spiralis, Scabies, Demodex, Oestrus ovis, Pediculus und Zecken. [23]

### *Akanthamöben Keratitis*

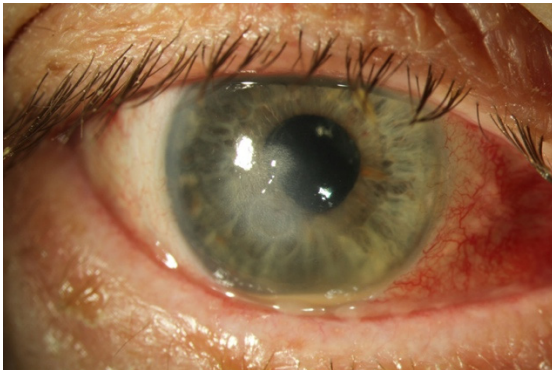
Die Akanthamöben Keratitis ist eine Infektion, die beide Geschlechter gleichermaßen betrifft, in jedem Alter auftreten kann, gehäuft jedoch bei der jüngeren Generation und zumeist unilateral manifestiert. Die ersten Fälle dieser Keratitis Form wurden in den 1970er Jahren beschrieben, zuvor wurden Akanthamöben als Hartmannella klassifiziert. In den ersten Jahren waren nur sehr wenige Fälle bekannt. Als Ursache für die stark steigenden Inzidenzen vermutet man eine erhöhte Bedachtheit bei der Diagnosestellung, steigende Zahlen bei der Kontaktlinsen tragenden Population, eine mangelhafte Aufklärung über die Hygiene der Kontaktlinsen und den Umgang damit und genauere und schnellere Labortests auf den Nachweis eines Akanthamöbenbefalls. Die Entstehung der Keratitis kann durch den direkten Hornhautkontakt mit Akanthamöben oder sekundär durch mit Akanthamöben verunreinigte Flüssigkeiten oder Gegenstände, wie vor allem Kontaktlinsen, hervorgehen. Die typische Symptomatik äußert sich als Fremdkörpergefühl, Photophobien, Rötung des Auges und der Reizung der Hornhaut. Da diese Organismen die Fähigkeit zur Penetration des kornealen Epithels besitzen, sollte bei jeder Keratitis bei Kontaktlinsen tragenden Personen die mögliche Infektion in Betracht gezogen werden. [23] Als Hauptrisikofaktor ist hier das Tragen von Kontaktlinsen zu nennen. Nach Schätzungen entwickelt eine von 300 bis 1500 Trägerinnen und Trägern über eine Periode von 30 Jahren eine Akanthamöben

Keratitis [21]. Die Aufteilung auf weiche Kontaktlinsen und formstabile Kontaktlinsen wurde in einer Studie aus England mit 88 Prozent für weiche Kontaktlinsen und nur 12 Prozent für formstabile Kontaktlinsen publiziert. [24]

### Klinisches Erscheinungsbild

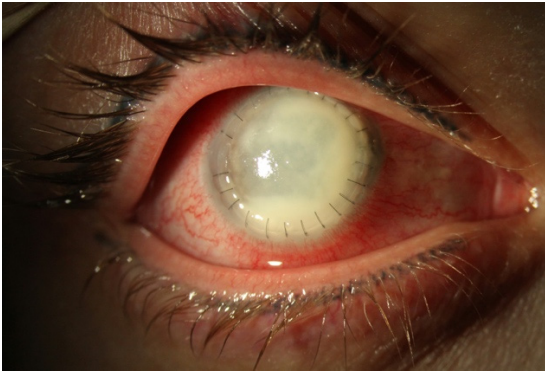
Als klinisches Erscheinungsbild geben Patientinnen und Patienten häufig Schmerzen und Fremdkörpergefühle, eine Sehverminderung, Photophobien und Epiphora, dem Missverhältnis zwischen Tränenproduktion und Abfluss der Tränenflüssigkeit über ableitende Wege, an. Weiters kann es auch zur Hornhauttrübung kommen, die bei Irreversibilität eine chirurgische Intervention erforderlich machen kann, um das Sehvermögen wiederherzustellen. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Ausbildung eines Hypopyons möglich, worunter man eine Eiteransammlung in der vorderen Augenkammer versteht.

*Abbildung 4: Hypopyon*



(Quelle: Abbildungen der Universitäts Augenklinik Graz)

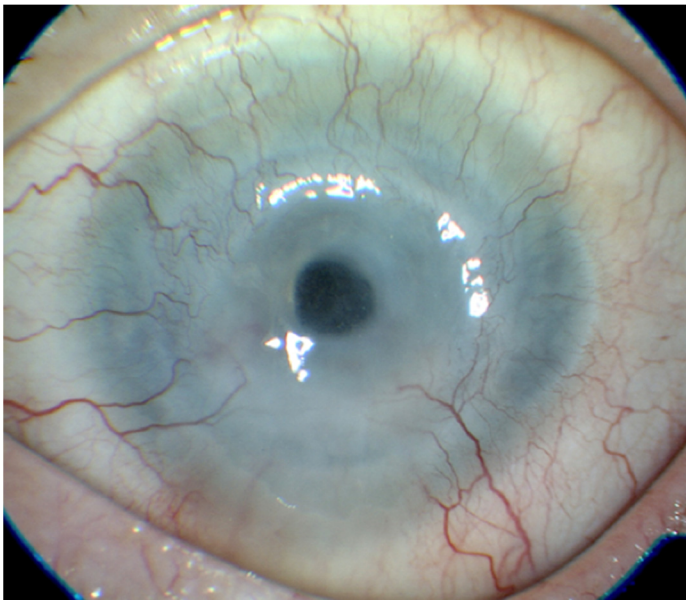
*Abbildung 5: Hypopyon nach perforierender Keratoplastik*



(Quelle: Abbildungen der Universitäts Augenklinik Graz)

Weiters kommt es bei längerem Bestehen der kornealen Reizung zu einer Gefäßsprossung in die Hornhaut, die aus dem Limbusbereich nach zentral voranschreitet und unter adäquater Therapie im Krankheitsverlauf eine Rückbildungstendenz aufweist. Die Gefäßinjektion kann auch zur Verlaufskontrolle und zum Therapieerfolgsnachweis herangezogen werden.

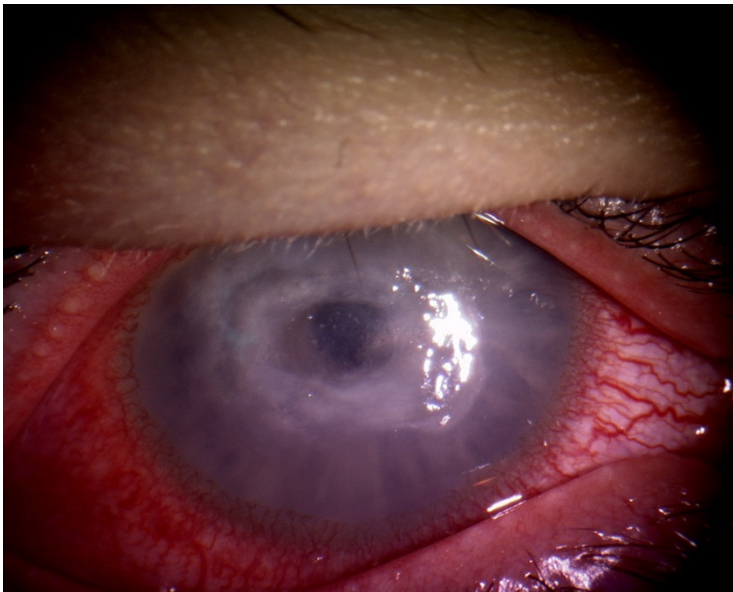
*Abbildung 6: Gefäßsprossung in die Hornhaut*



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik Graz)

Die Entstehung eines kornealen Ulkus wird dadurch hervorgerufen, dass es aufgrund der eingewanderten neutrophilen Granulozyten zur Bildung von proteolytischen Enzymen, wie den Kollagenasen, kommt, die eine Zerstörung der kollagenen Fasern verursachen. [25]

*Abbildung 7: Ulkus der Hornhaut*



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik)

### Kontaktlinsen und ihr Einfluss auf den Metabolismus

Die Geschichte der Kontaktlinse geht auf die Jahre 1888 und 1889 zurück, als die Idee einer kornealen Linse, in der Größe jedoch eigentlich einer sklerokornealen Linse entsprechend, damals noch aus Glas, unabhängig von Eugen Fick aus Zürich, Eugene Kalt aus Paris und August Müller aus Gladbach, geboren wurde. Während die einstigen Ophthalmologen Eugen Fick und Eugene Kalt ihre damaligen Linsen zur Korrektur von Hornhautverkrümmungen einsetzten, war die Idee des Medizinstudenten aus Gladbach, August Müller, die Ametropie, also die Fehlsichtigkeit des Auges, durch eine der Hornhaut aufliegende Glaslinse zu korrigieren. Die Verwendung von Glas als Linse birgt jedoch eine schwerwiegende Limitation. Sie besitzt keine Permeabilität für Sauerstoff und somit entsteht schon nach kurzer Tragedauer der Zustand einer Hypoxie an der Hornhaut.

Die erste Kunststofflinse wurde 1936 eingeführt und bestand im äußeren Sklerabereich aus undurchsichtigem Harz und im zentralen Bereich weiter aus Glas. Diese historischen Modelle würden heute einer formstabilen Kontaktlinse entsprechen. Hierbei handelt es sich um formstabile, gasdurchlässige, rigid gas permeable oder RGP, Kontaktlinsen. Die spätere RGP Kontaktlinse wurde aus einem speziellen Kunststoff, dem PMMA, Polymethyl Methacrylat, gefertigt, das eine bessere biologische Verträglichkeit, wie auch eine hohe Sauerstoffpermeabilität aufwies. Diese wird in  $Dk$  angegeben und beschreibt die Menge der Gasdurchlässigkeit per definierter Oberfläche (das Produkt aus dem Diffusionskoeffizient  $D$  und Löslichkeitskoeffizient  $k$  beschreibt die Permeabilitätseigenschaften der Kontaktlinse). [26] [27] [28]

Bei der Fertigung einer modernen Kontaktlinse spielt die Verwendung von PMMA heutzutage nur mehr eine untergeordnete Rolle und die Suche nach neuen Kunststoffen wird ständig unter Berücksichtigung gewisser Voraussetzungen fortgesetzt. So ist die Hauptanforderung an eine Linse, dass das Material die optische Korrektur der Fehlsichtigkeit erfüllen kann, ohne dabei biologische Auswirkungen auf das Auge zu haben. Es dürfen keine chemischen Reaktionen bei Verwendung von Pflegeprodukten entstehen, keinen Einfluss auf den Metabolismus des Auges geben und die Tränenzirkulation auf der Hornhaut unterbrechen oder zu einer Reizung dieser, wie auch der Bindehaut oder der Augenlider führen. Des Weiteren sollte sich das Material selbst gut pflegen und reinigen lassen, ohne dabei Schaden zu nehmen. Die Stoffe aus Pflegemitteln oder andere Fremdstoffe sollten allerdings nicht im Material gespeichert werden, was sonst zu einer Belastung des Auges führen würde. [29] Eine heutzutage gängige, jedoch in materialtechnischer Hinsicht nicht immer korrekten Unterteilung der Linsen nach dem deutschen Institut für Normung DIN, ist die Klassifikation in formstabile Linsen und weiche Linsen. Sie unterscheiden sich insofern als eine harte Linse ihre ursprüngliche Form ohne äußerliche Stützung unter normalen Bedingungen beibehält, während eine weiche Linse ihre Form unter normalen Bedingungen nicht beibehalten kann. Hier differenziert man noch zusätzlich die Hydrogel Linse, die zur Beibehaltung ihrer Weichheit die Anwesenheit von Wasser benötigt und die Silikonkautschuk Linse, deren Weichheit auch bei der Abwesenheit von Wasser bestehen bleibt. [29]

Das Tragen von Kontaktlinsen hat sowohl eine mechanische, als auch eine metabolische, ausgelöst durch die Barrierefunktion der Linse, Auswirkung auf die Hornhaut und das

gesamte Auge. Die mechanischen Auswirkungen auf die Hornhaut können durch den fehlerhaften Umgang mit der Linse beim Einsetzen und Entfernen, wie auch durch anhaftende Ablagerungen oder Beschädigungen derselben, eine für das Auge inadäquate Linsengeometrie und Druckbelastungen entstehen und können in weiterer Folge zu Erosionen und Stippungen, also der punktförmigen Schädigung des Hornhautepithels und der Bindehaut, führen. Deutlich schwerwiegender fallen die Komplikationen durch die Barrierewirkung der Linse aus. Es kommt gleichermaßen zu einer Behinderung der Sauerstoffzufuhr an die Kornea, wie auch Blockade der Kohlendioxid Abfuhr und zur Hinderung des Abtransportes von abgeschilferten Epithelzellen über die Tränenflüssigkeit. Der Sauerstoffbedarf der Kornea beträgt fünf bis sechs Mikroliter pro Quadratcentimeter und Stunde. Die Quelle dafür ist vorrangig der Sauerstoff aus der Luft, der in der Tränenflüssigkeit in Lösung geht und durch den Lidschlag über die gesamte Hornhaut verteilt wird. Durch die eingesetzte Kontaktlinse verringert sich die Tränenflüssigkeit, die dem Sauerstoffaustausch zur Verfügung steht und es tritt eine hypoxische Situation ein. [30]

Die Folgen der Hypoxie sind individuell unterschiedlich und betreffen die Zellschichten der Hornhaut auf unterschiedliche Weise. In der Basalschicht des Epithels kommt es aufgrund des Sauerstoffmangels zu einer Abnahme der Mitoserate. Wird dieser Abnahme nicht durch die Reduktion der Abschilferung entgegengesteuert, kommt es zu einer Verdünnung der Epithelschicht, was beim langjährigen Tragen nachgewiesen werden kann und regelmäßig kontrolliert wird. Zusätzlich nimmt die Bindung des Epithels an die Bowman Membran ab, der Glykogengehalt und damit die Energiereserve sinkt und Mikrozysten entstehen.

Im Stroma kann der Mangelzustand zur Ausbildung eines Ödems führen und durch die Schwellung der Glykosaminoglykane die Refraktion durch eine Änderung der Hornhautradien beeinflussen. Bei starker Schwellung nimmt weiters die Transparenz der Kornea ab und beim Überschreiten der Dickenzunahme um fünf Prozent entstehen weißliche Striae im hinteren Stromabereich und der Descement Membran, die bei Regression wieder rückstandslos verschwinden. Weiters nimmt die Transparenz der Kornea bei starker Schwellung ab.

Am Endothel entstehen durch das Tragen von weichen Kontaktlinsen und der akuten Hypoxie nach einigen Minuten dunkle Flecken im Größenausmaß mehrerer Endothelzellen,

die sich nach 90 Minuten vollständig zurückgebildet haben. Diese sogenannten Blebs bilden sich aufgrund der Ödembildung im Endothel. [27] Das langzeitige Tragen von Linsen führt am Endothel zur Entstehung von vielfältigen und vergrößerten Endothelzellveränderungen, die auch als Polymorphismus und Polymegatismus bekannt sind. [31] [30]

## Akanthamöben

### Definition

Akanthamöben wurden erstmals 1930 von Sir Aldo Castellani, als kleine Amöben, beschrieben. Damals zählte man sie auf Grund ihrer Größe zur Gruppe der Hartmannella, bis im Jahr 1967 die Gruppe der Akanthamöben definiert wurde. [32]

Sie zählen zu den Organismen der Protozoen und werden in zwei Lebensformen unterteilt, in denen sie auftreten können. Die aktive Form stellen die vegetativen Trophozoiten dar, die auch als Fressstadium bezeichnet werden. Sie weisen eine Motilität auf, sind proliferationsfähig und ernähren sich von Bakterien und Pilzen. Die äußerst widerstandsfähige Lebensform bezeichnet man als Akanthamöbenzysten, die auch unter schwierigen Umweltbedingungen wie Trockenheit und Hitze über viele Jahre überleben können, gegen Chlor und antimikrobiell wirksame Substanzen resistent sind und die Dauerform darstellen. So bleibt die Infektiosität selbst nach 24 Jahren in vier Grad Celsius kaltem Wasser erhalten. Unter günstigen Umwelteinflüssen können sich Akanthamöben von der Zystenform in Trophozoiten umwandeln, wie auch unter lebensfeindlichen Bedingungen, wie Nährstoffmangel, Trockenheit oder toxischen Lebensbedingungen, zurück in Zysten durch die Bildung einer zellulosehaltigen, doppelwandigen Ummantelung. Die beiden Stadien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Größe, die größeren Trophozoiten erreichen je nach Subtyp einen Durchmesser von 15 bis 50 Mikrometer, während die kleineren Zysten zwischen 10 und 25 Mikrometer messen. Trophozoiten besitzen eine irreguläre Form und stachelförmige Fortsätze. Ihre Fortbewegung erfolgt durch geradliniges Vorangleiten. Sie ernähren sich durch den Vorgang der Phagozytose vorrangig von *Escherichia coli* und anderen, Gram negativen Enterobakterien, weiters aber auch von

Pilzen und einzelligen Organismen. Die Phagozytose ist dadurch gekennzeichnet, dass Partikel durch Einschnürung der Zellmembran in den zytoplasmatischen Raum aufgenommen werden und sogenannte Phagosomen gebildet werden, die durch die Fusion mit Lysosomen zur Verdauung Phagolysosome bilden. Eine Nahrungsaufnahme im Zystenstadium gibt es nicht. Sie lässt sich durch ihre Doppelwand charakterisieren. Die Ektozyste, also die äußere Ummantelung, besitzt eine faltige Erscheinung, während die Endozyste glatt ist. Beide Wandschichten stehen an den Ostiolen miteinander in Verbindung. Bislang werden 24 Arten von Akanthamöben differenziert, die häufigsten Erreger der Akanthamöben assoziierten Keratitis stellen jedoch *A. castellanii*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. culbertsoni*, *A. rhyodes*, *A. lugdunensis*, *A. quina* und *A. griffini* dar. [33] Diese sind jedoch nicht generell als pathogen einzustufen. [34]

Ihr Vorkommen in der Natur ist ubiquitär, man findet sie sowohl im Leitungswasser, abgefülltem Wasser, Schwimmbädern, Seen und Brackwasser, als auch in der Erde, Staub, der Luft, Klimaanlage und menschlichen und tierischen Exkrementen. Vereinzelt lassen sich Akanthamöben sogar im nasopharyngealen Abstrich von gesunden Individuen nachweisen, führen dort aber zu keiner Infektion. [35]

Die Pathogenese der Akanthamöben Keratitis entsteht durch die proteolytische Enzymfreisetzung dieser Amöben, wie Phospholipasen, Lysozyme und Zellulasen. Begünstigend für die Infektion ist eine bestehende Kontamination mit Gram negativen Bakterien oder Viren, wodurch ein idealer Nährboden gegeben ist.

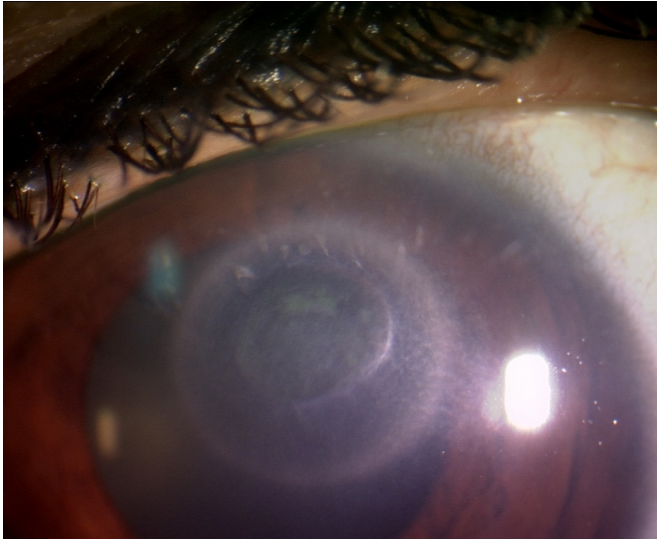
Neben der Akanthamöben Keratitis können Akanthamöben an der Entstehung teils schwerwiegender Erkrankungen kausal beteiligt sein. Dazu zählt unter anderem die granulomatöse Amöbenenzephalitis GAE, die fast ausschließlich bei immuninkompetenten Patientinnen und Patienten auftritt. Eintrittspforte für eine systemische Erkrankung oder Organbefall durch Akanthamöben sind Hautläsionen und der untere Respirationstrakt, wodurch die Parasiten in die Blutbahn gelangen. Darüber hinaus sind auch einige weitere Akanthamöben assoziierte Erkrankungen bekannt, wie Formen der Dermatitis und Pneumonitis, aber auch Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, des Genitals, der Niere, die Endophthalmitis, Osteomyelitis, Otitis und Sinusitis. Allen diesen liegt die Gemeinsamkeit zugrunde, dass sie vorwiegend beim erworbenen Immundefizienzsyndrom AIDS auftreten. [36]

Die Akanthamöben Keratitis ist eine Infektion, die auch bei immunkompetenten Individuen auftritt. Charakteristisch für die Erkrankung sind Personen jüngeren Alters. In Österreich liegt die höchste Inzidenz im Alter zwischen 21 und 30. Trägerinnen und Träger von Kontaktlinsen sind deutlich häufiger betroffen. Es besteht keine Diskrepanz in der Geschlechterverteilung. [37] Meist tritt eine Infektion unilateral auf, wobei auch Fälle bilateralen Auftretens beschrieben sind. Die wahrscheinlich wichtigste Quelle der Akanthamöben Keratitis stellen verunreinigte Kontaktlinsenbehälter dar. Man nimmt an, dass die Behälter durch den Kontakt mit Akanthamöben kontaminiertem Leitungswasser besiedelt werden, wo sich die Amöben durch binäre Zellteilung vermehren und schließlich über die kontaminierte Kontaktlinse auf die Augenoberfläche gebracht werden. Ein besonderes Risiko stellen hier weiche Tages-Kontaktlinsen dar, die für etwa 75 Prozent der Akanthamöben assoziierten Keratitiden verantwortlich sind, da ein Trophozoit an diesen besonders gut anhaften kann und sich die Pflege dieser als schwieriger gestaltet, jedoch ist eine Kontamination aller Arten von Linsen möglich. [38] Somit sollte die eigenmächtige Herstellung von Kochsalzlösungen, wie auch das Abspülen der Linse oder dessen Behälter unter Leitungswasser unterlassen werden. Akanthamöben besitzen die Fähigkeit, mit ihren Akanthopodien, den spitzen Ausläufern der Zellmembran, am kornealen Epithel anzuhaften, bis sie in die Hornhaut eindringen können. Dies geschieht zumeist durch kleine Mikrotraumata, die durch die Reibung der Kontaktlinse am Epithel entstehen. Jedoch ist bekannt, dass diese Traumata keine Voraussetzung für eine Infektion darstellen, denn auch durch Zwischenzellräume ist das Eindringen in die Hornhaut möglich. [36] So lässt sich das Auftreten von Akanthamöben Keratitiden bei refraktiv unkorrigierten Augen erklären, die etwa zehn bis fünfzehn Prozent ausmachen. [39] In weniger industrialisierten Entwicklungs- und Schwellenländern wie Indien spielen Kontaktlinsen als Risikofaktor eine geringere Rolle, dort ist das Auftreten häufiger mit direkten Traumata der Kornea und anschließendem Kontakt mit Wasser verbunden.

## Klinisches Erscheinungsbild

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen kommt es im frühen Krankheitsstadium zum Auftreten erster, unspezifischer klinischer Zeichen. Zu diesen zählen starke okuläre Schmerzen, massive Photophobien, Epiphora, Rötung und Fremdkörpergefühl des Auges und Lidschwellungen auf der betroffenen Seite. Das Ausmaß der Schmerzen ist dabei oft nicht mit dem klinischen Bild konkordant. Ausschlaggebend hierfür sind kleine epitheliale und subepitheliale Infiltrate des Epithels, die sich als epitheliale Trübungen, Mikrozysten, pseudodendritische Veränderungen und Keratitis superficialis punctata präsentieren. Dieses anfängliche Krankheitsbild ähnelt der Herpes Simplex Keratitis, weshalb es zu Fehldiagnosen und verzögertem Therapiebeginn kommen kann. Im weiteren Verlauf nehmen die Infiltrate zu und bilden halbmondförmige Zeichen bis charakteristische Ringinfiltrate, die stetig dichter und umschriebener werden.

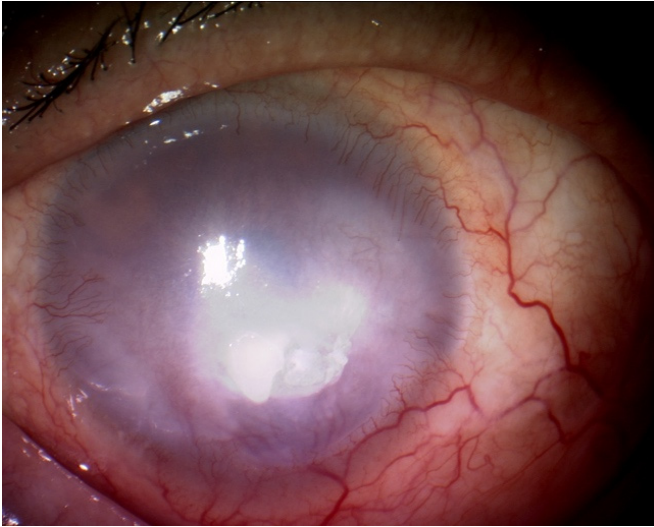
*Abbildung 8: Darstellung eines Ringinfiltrats*



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik)

Das Auftreten von Stroma Infiltraten zeigt ein fortgeschrittenes Stadium und präsentiert sich durch Satellitenläsionen und Ulzerationen. Auch zentrale Stroma Ödeme wurden beobachtet. Darüber liegendes Epithel kann dabei intakt bleiben oder Erosionen aufzeigen.

Abbildung 9: Ulkus corneae mit stromalen Läsionen



(Quelle: Abbildung der Universitäts Augenklinik)

Durch den Verlust von Stroma kann sich eine Descemetozele bilden, bei der sich die Hornhaut nach außen wölbt und die Gefahr der Perforation birgt. Kennzeichnend für die Akanthamöben Keratitis ist die radiale Keratoneuritis, die ein Infiltrat entlang Hornhautnerven darstellt, einen oder mehrere Nerven befallen kann und als Ursache für die massiven Schmerzen angenommen wird. [33] [38]

Als Komplikation einer Akanthamöben Keratitis kann in weiterer Folge ein Sekundärglaukom oder eine Cataracta complicata auftreten. Ursächlich für das Auftreten eines Sekundärglaukoms können Verklebungen zwischen der entzündeten Hornhaut und der Iris sein, wodurch das Kammerwasser nicht mehr über den Kammerwinkel abfließen kann. Als zweite Komplikation ist die Arzneimittel- und inflammatorisch induzierte Katarakt, auch Cataracta complicata genannt, zu nennen. Sie bezeichnet eine Trübung der Augenlinse in Folge einer okulären Erkrankung. Als Ursache kann sowohl die Entzündung durch die Akanthamöben Infektion, wie auch die Behandlung, insbesondere durch Kortikosteroid-haltige Augentropfen, dienen.

## Diagnostik

Die Diagnosestellung sollte möglichst frühzeitig erfolgen, da eine rasche Therapieeinleitung die Prognose und somit den Visus im Langzeitverlauf verbessert. Sie findet jedoch häufig verzögert statt, da die Infektion selten und schwierig gegen eine Keratitis anderer Genese abzugrenzen ist. Die häufigste Fehldiagnose stellt dabei die Herpes Simplex Keratitis aufgrund des ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes im Frühstadium dar. [23] Hinzu kommt, dass eine Herpes Simplex Koinfektion oder andere mikrobielle Begleitinfektionen in 10 bis 23 Prozent bestehen können. [40] [41]

Neben der Untersuchung durch Zuhilfenahme der Spaltlampe stellt die frühe Gewebegewinnung und Gewebeuntersuchung, so wie Untersuchung der mitgebrachten Kontaktlinsen und deren Behälter, einen wichtigen Faktor dar, da nur auf diese Art eine definitive Diagnose gestellt werden kann. Die Gewinnung von Hornhaut erfolgt durch Abkratzen des suspekt erscheinenden Epithels, falls epitheliale oder subepitheliale Defekte vorliegen. Das Prozedere erfolgt unter lokaler Anästhesie und gewonnenes Material kann sowohl zum Ausstrich auf Objektträgern und lichtmikroskopischen Untersuchungen verwendet werden, als auch zur Kultivierung auf mit *Escherichia coli* beschichteten non-nutrient Agar Platten aufgetragen werden, die täglich mit dem Lichtmikroskop auf das Vorhandensein von Trophozoiten beurteilt werden müssen. Die Kultivierung von Trophozoiten erfolgt über sieben bis zehn Tage bei 35 Grad Celsius, zum Nachweis von Zysten sind längere Intervalle erforderlich, bis sich diese in Trophozoiten umwandeln. Falls das Epithel intakt erscheint, aber eine stromale Infektion vorliegt, sollte die Hornhautbiopsie in Erwägung gezogen werden. Um ein möglichst rasches Ergebnis zu erhalten, kann zusätzlich zur Biopsie ein Abstrich der Biopsie-Basis erfolgen. Neben den Färbemethoden mit Hämatoxylin und Eosin, Periodic Acid Schiff PAS und Calcofluor White Färbung stehen Fluoreszin markierte Antikörper gegen Akanthamoeben und die Elektronenmikroskopie zur Verfügung. [33] Ein weiteres Verfahren zum Akanthamoeben Nachweis stellt die konfokale Mikroskopie dar, die eine Echtzeitdarstellung der Hornhaut auf struktureller und zellulärer Ebene erlaubt. Während frühere Geräte eine Limitation durch zu geringe Auflösungen erfahren haben, können moderne Geräte zwei bis vier Mikrometer auflösen und bieten eine Sensitivität von über 90 Prozent. [40]

Der Nachweis von zellulärer und mitochondrialer Akanthamöben DNA erfolgt mittels Polymerase Kettenreaktion PCR, wodurch sich die Spezies differenzieren lassen. Dieses Verfahren wurde 2001 zum ersten Mal bei der Akanthamöben Keratitis eingesetzt und besitzt eine höhere Sensitivität als histologische Methoden. [40] [33]

### Therapeutische Möglichkeiten

Man unterscheidet medikamentöse und operative Therapieverfahren. Weiters ist es erforderlich darauf zu achten, ob Zystenstadien in der Hornhaut vorliegen, da diese eine höhere Therapieresistenz aufweisen und somit die Therapiestrategie, wie auch Behandlungsdauer, angepasst werden müssen.

### *Medikamentöse Therapieansätze*

Nach derzeitigem Wissensstand aus Studien von 2015 und 2016 liegt keine erfolgreich getestete Monotherapie vor, erfolgreiche Eradikationen wurden durch die Kombination von Antibiotika, antiviralen Wirkstoffen, Antiparasitika, antifungalen Wirkstoffen, antiprotozoalen Wirkstoffen und dem wichtigsten Bestandteil der Therapie, den desinfizierenden Therapien, erzielt. [42] [33]

Vereinzelt sind Fälle in der Literatur beschrieben, welche durch eine niedrig dosierte Monotherapie über mehrere Monate, hier mit Propamidin-Isethionat, zu einem Abklingen der Keratitis mit zarter Narbenbildung geführt haben. [43]

Die beiden wichtigsten Therapieansätze stellen Biguanide und Diamidine dar, sie gehören zu den desinfizierenden Augentropfen. In einer weiteren Subklassifizierung werden zu den Biguaniden Polyhexamethylen (PHMB) und Chlorhexidin gezählt, Hexamidine und Propamidine-Isethionat zählen zu den Diamidinen. [44] Biguanide stellen die einzige Therapieoption dar, die auch gegen Akanthamöben Zysten wirksam ist. [45]

Durch die orale Gabe von Itraconazol, einem systemisch wirkenden Antimykotikum, wird außerdem die Ausbreitung von Trophozoiten in angrenzendes Gewebe verhindert. [46] Auch Voriconazol wird als Akanthamöben-wirksam beschrieben, da es die 14 $\alpha$ -

Demethylase der Ergosterolsynthese hemmt. Neben Pilzen besitzen auch Akanthamöben Ergosterol in ihrer Zellwand. Durch die Anwendung von Voriconazol wird die Integrität der Zellwand beeinflusst und toxische Vorläufer der Ergosterolsynthese werden produziert. [47]

Der Wirkmechanismus der Biguanide besteht darin, an die Phospholipid Doppelschicht der Zellmembran von Akanthamöben zu binden. Es kommt dabei zu einem Umbau und irreversiblen Schäden der Membranen, wobei Kalzium und Elektrolyte aus dem Zytoplasma verloren gehen, wodurch die Lyse aktiviert wird und zum Zelltod führt.

Ein ähnlicher Mechanismus mit Schädigung der Zellmembranen wird für Diamidine, mit dem Wirkstoff Propamidine-Isethionat, angenommen. [48]

Die in der Therapie der Akanthamöben Keratitis verwendeten Antibiotika umfassen Aminoglykoside, Fluorochinolone und Chloramphenicole. Das Wirkungsprinzip der Aminoglykosid-Antibiotika beruht darauf, dass sie an die 30-S-Untereinheit der Ribosomen von aeroben Bakterien binden und zu einem Misreading der Proteinsynthese führen. Dabei entstehen Proteine, die keine Funktion ausführen können und somit die Proteinsynthese blockieren. Aminoglykoside werden zu den primär bakteriziden Antibiotika gezählt wodurch ein Bakterium, bevor es zur Replikation kommt, so stark geschädigt wird, dass es zum Zelltod kommt. Die häufigsten Vertreter der Aminoglykoside sind Gentamicin, Tobramycin und Neomycin. Chinolone besitzen ebenfalls eine bakterizide Wirkung. Durch die Bindung an Fluor kommt es zu einer Steigerung der Aktivität, weshalb sie den Namen Fluorochinolone tragen. Sie wurden früher auch als Gyrase-Hemmer bezeichnet, da sie die DNA-Gyrase beeinflussen. Die Aufgabe der Gyrase besteht darin, die Doppelstrang-Helix des Bakteriums in Schleifen zu legen und sie spiralig zu verdrillen. Chinolone wirken an den Enzymen Topoisomerase, vorrangig der Topoisomerase II und IV. Da der menschliche Organismus keine Topoisomerasen besitzt, bleiben die körpereigenen Zellen unbeeinflusst. Chloramphenicole besitzen durch die Bindung an die 50-S-Untereinheit eine bakteriostatische Wirkung, was bedeutet, dass die Replikation der Bakterien unterbrochen wird.

Das in der Therapie eingesetzte Antimykotikum, Voriconazol, zählt zur Gruppe der Azole. Azole führen zu einer Hemmung der Ergosterolsynthese, einem Bestandteil der Zellmembranen von Pilzen, wie auch Akanthamöben. Dieser Umstand wird durch die Hemmung der C14-Demethylierung erreicht, in dem das Enzym 14 $\alpha$ -Demethylase

unterbunden wird. Weiters kommt es zu einer Hemmung der endogenen Respiration und der oxidativen und peroxidativen Enzyme, wodurch die Zelle nekrotisch wird. [49] [50] [51] Das Ziel der Therapie besteht darin, sämtliche Trophozoiten und Zysten in der Kornea medikamentöse zu eradizieren und die Entzündungsreaktion aufzulösen. Dieses Ziel ist unter in vivo Bedingungen allerdings schwer zu erreichen und Behandlungsergebnisse nicht immer zufriedenstellend, obwohl in vitro Studien gute Ergebnisse liefern. Definitive Ursachen sind hierfür nicht bekannt, es wird vermutet, dass die Substanzen in vivo an Gewebe binden, vom Immunsystem deaktiviert werden oder in vivo höhere Therapieresistenz aufweisen als in vitro. Um den Wirkungsgrad der Tropftherapien zu erhöhen, kann das Hornhautepithel einem Debridement unterzogen werden, wodurch die Tropfen leichter in das Stroma infiltrieren. [46]

Der Therapiebeginn erfolgt durch die stündliche Gabe von Diamidinen, darunter Brolene und GoldenEye, und Biguaniden tagsüber und nachts für die ersten 48 Stunden. Im Verlauf kann die Therapie auf stündlich tagsüber für mehrere Tage bis Wochen reduziert werden. Die Adaptation an das klinische Bild ist dabei erforderlich, um die Epithel Toxizität so gering wie möglich zu halten. [40] Positive Effekte wurden auch bei der Gabe von Imidazol Derivaten wie Miconazol, Clotrimazol als Antimykotikum und Aminoglykosid Derivaten wie Neosporin in Kombination mit Brolene oder separat beschrieben. [33]

*Tabelle 2: Medikamenten Datenbank*

• Dibrom-Propamidin (Brolene Augensalbe) (0,15%)
• Propamidin-Isethionat (Brolene Lösung) (0,1%)
• Miconazol (10 mg/ml)
• Clotrimazol (1,0%)
• Neosporin (Neomycin-Polymycin B-Gramicidin), in Kombination mit oder ohne Brolene
• Ketoconazol oral (Nizoral) (200-600 mg/Tag)
• Polyhexamethylen Biguanid (PHMB) (0,02%)

(Quelle: Alizadeh, et al., 2008, S. 727)

Zusätzlich können auch topische Kortikosteroide angewendet werden, jedoch sind die Wirksamkeit und Auswirkung auf die Prognose umstritten. Sie besitzen einen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik und reduzieren die Vaskularisation der Hornhaut, was einen positiven Einfluss auf die Abwehrreaktion im Falle einer Keratoplastik hat. Zusätzlich können Kortikosteroide einen begünstigenden Einfluss auf schwere stromale Infiltrate und deren Progression haben und somit das Risiko der kornealen Perforation reduzieren. Die Indikationsstellung muss dennoch individuell und gründlich durchdacht werden, da auch Makrophagen und neutrophile Granulozyten eine limitierende Wirkung auf Trophozoiten und möglicherweise auch gegen Zysten haben. [52]

Eine weitere, recht neue Therapiemöglichkeit stellen Alkylphosphocholine dar. Sie wurden bis jetzt erfolgreich als antineoplastische Therapie eingesetzt und haben gegen *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* und *Entamoeba histolytica* eine antiparasitäre Wirkung gezeigt. Die Wirkung wird durch die Hemmung des Aufbaus und der Funktion der Zellmembran durch glykosomale Enzyme beschrieben. [53]

### *Operative Therapieansätze*

Zu den operativen Verfahren zählt das Debridement des Epithels, wobei es zu einer Ausschälung des Epithels kommt. Ein positiver Effekt entsteht dabei, wenn es in einer frühen Phase in Kombination mit antiprotozoalen Medikamenten eingesetzt wird, da dadurch die Wirksamkeit auf die Kornea erhöht wird und intraepitheliale Akanthamöben entfernt werden können.

Darüber hinaus besteht als operative Option die perforierende Keratoplastik. Dabei werden sämtliche Hornhautschichten der körpereigenen Hornhaut durch ein Spendertransplantat ersetzt. Diese invasive Maßnahme findet Anwendung, wenn es zu einer Perforation der Kornea kommt, die epithelialen Defekte unter Therapie keine Besserung oder eine Progression zeigen oder um die mit Akanthamöben Trophozoiten und Zysten besiedelte Hornhaut zu eradizieren. Um eine rezidivierende Infektion oder Progression zu vermeiden, ist es jedoch sinnvoll, die Akanthamöben vor dem Eingriff vollständig in der körpereigenen Hornhaut zu eliminieren. Überdies wird sie durchgeführt, um die Seheinschränkung zu korrigieren, wenn in Folge der Infektion

Hornhautunregelmäßigkeiten oder Vernarbungen im Bereich der Sehachse aufgetreten sind. Auch aus kosmetischer Indikation kann sie durchgeführt werden, wenn die Kornea irreversibel eingetrübt ist. [54] Zu beachten bleibt weiterhin, dass das Spendertransplantat eine unregelmäßige Oberfläche nach der Transplantation aufweisen kann, die sich durch Kontaktlinsen gut ausgleichen lässt. Somit wird auch der beste korrigierte Visus durch eine Kontaktlinse erzielt und nicht, wie im klinischen Alltag ausgeübt, durch eine Brille.

Weiters kann eine Amnionmembran Aufnäher durchgeführt werden. Die Gewinnung der Amnionmembran erfolgt durch Frauen, die mittels Kaiserschnitt gebären und einer Spende zustimmen. Es wird dabei ein Stück der innersten Schicht der Plazenta auf die eigene Hornhaut aufgenäht und fungiert als Basalmembranersatz oder temporäres Transplantat, wie eine Kontaktlinse, das antiinflammatorische, vernarbungshemmende und wachstumsfördernde Eigenschaften aufweist. [55]

Es besteht auch die Möglichkeit eines sogenannten Cross Linkings. Hierbei wird das Epithel abgeschabt und anschließend Riboflavin auf die Hornhaut getropft und mit Ultraviolett A Licht bestrahlt. Dabei entstehen freie Radikale, die einen oxidativen Schaden der DNA und RNA der Parasiten verursachen. [56]

### Differenzialdiagnosen

Die Akanthamöben Keratitis ist schwierig von Entzündungen viraler, bakterieller oder fungaler Genese zu unterscheiden. Vor allem im Anfangsstadium ähnelt sie einer Herpes Simplex Keratitis, die ebenso Trauma assoziiert sein kann. Sie unterscheiden sich jedoch dahingehend, dass eine Infektion durch HSV nicht in Zusammenhang mit dem Tragen von Kontaktlinsen steht und die dendritischen Läsionen bei HSV ulzeriert sind, während die pseudodendritischen Defekte der Akanthamöben Keratitis erhaben sind und das Epithel eine gelatinöse Erscheinung hat. Die stromalen Infiltrate der Akanthamöben Keratitis sind im Anfangsstadium kleiner als die der HSV Keratitis, können jedoch im fortgeschrittenen Stadium durch die Stromaeinschmelzungen und Ulzerationen wieder Ähnlichkeit aufweisen. Weiters kommt es durch den nervalen Befall bei HSV zur reduzierten Sensitivität der Hornhaut, die sich bei einer Akanthamöben Keratitis nicht finden lässt.

Zur Differenzierung zwischen bakteriellen oder fungalen Infektionen und Akanthamoeben, die gleichsam Trauma assoziiert und chronisch erscheinen können, dient das Vorhandensein der massiven Schmerzen, radialen Keratoneuritis und Ringinfiltrate der Zuordnung einer Akanthamoeben Keratitis. Für eine bakterielle Genese spricht das Auftreten von Suppuration und eine rasche Krankheitsentwicklung. Im Gegensatz dazu weisen fungale Keratitiden und Infektionen mit Mykobakterien keine Eiterreaktionen auf und sind langsam fortschreitend, sie bilden jedoch keine radiale Keratoneuritis und Ringinfiltrate aus. [33] [38]

## Methodik

Um den theoretischen Teil zu konzipieren und zu verfassen, wurden Studien aus der Metadatenbank Pubmed, Diplomarbeiten aus der Datenbank Thesis, sowie Fachliteratur und Standardwerke der Augenheilkunde aus der Bibliothek der Grazer Universitäts Augenklinik herangezogen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. So kann eine möglichst weitflächige und vollständige Sammlung relevanter Informationen erzielt werden, da es sich bei der Akanthamöben Keratitis um ein sehr seltenes, aber schwerwiegendes Krankheitsbild in der Ophthalmologie handelt.

Die Datenerhebung erfolgt über ein elektronisches Datenerfassungsprogramm, durch Einsicht in Operationsbefunde, mikrobiologische Befunde, dem stationären Aufnahmebefund und Entlassungsbefund und durch Durchsicht der analogen Dokumentationsakten. Zur elektronischen Datenerfassung wird das Dokumentationssystem „EyMed“ (FileMaker Inc., v3-6 and Eymed) herangezogen. Bei Unvollständigkeit, sowie auch bei Unklarheiten, werden die vorhandenen Daten durch Informationen aus analogen Dokumentationsakten, die in den zentralen Datenarchiven abgelegt sind, ergänzt. Aufnahmeberichte und Entlassungsberichte, wie auch die mikrobiologischen Befunde des Labors der Universitäts Augenklinik Graz und des Hygieneinstitutes der Medizinischen Universität Graz und Operationsberichte sind in chronologischer Reihenfolge über die Software EyMed aufrufbar. Um das Outcome der Patientinnen und Patienten beurteilen zu können, die nur vorübergehend zur Therapie vorstellig waren und anschließend in eine Betreuung durch die niedergelassenen Augenfachärztinnen und Augenfachärzte übergeben wurden, wurden die jeweiligen niedergelassenen ophthalmologischen Fachärztinnen und Fachärzte kontaktiert und um die Ihnen vorliegenden, rezenten Therapien, so wie den Visus gebeten.

Die mikrobiologischen Befunde liefern das Ergebnis der Laboruntersuchung auf das Vorhandensein von Akanthamöben Trophozoiten und Zysten. Ursprüngliches Material der Untersuchungen sind dabei Hornhautabstriche, die zumeist vor Therapiebeginn angefertigt werden, wie teilweise auch im Verlauf unter Therapie wiederholt wurden und das Aufbewahrungsbehältnis der Kontaktlinsen und die Kontaktlinsen selbst, welche die

Patientinnen und Patienten nach Aufforderung bei Zweitvorstellung mitbringen. Wird der Befund körperfremder Materialien auf Akanthamöben positiv beurteilt und der klinische Befund als angemessen empfunden, wird die Diagnose als bestätigt angenommen. Diese Erweiterung in der Befundung lässt sich dadurch erklären, dass Abstriche und Biopsien der Hornhaut immer nur repräsentativ für das gewählte Präparat, nicht aber für die gesamte Hornhaut sind. Um ausgedehnte Epitheldefekte durch wiederholte diagnostische Eingriffe zu vermeiden, hat man sich zu dieser Maßnahme entschieden. Liegt wiederholt ein unklarer Befund vor, werden Gewebeproben zur PCR Diagnostik an das Institut für Parasitologie der Medizinischen Universität Wien geschickt.

Um sämtliche Krankheitsfälle aufzufinden, werden in der Verteilerübersicht des Programmes Eymed unter „Auswertung / Statistik“ nach den Hornhaut spezifischen Hauptdiagnosen „HH Keratitis bei Akanthamöbiasis“, „HH Keratitis interstitiell und tief“ und „HH Keratitis, nicht näher bezeichnet“ gesucht. Als Zusatzinformation zur Hauptdiagnose wird ergänzend der deutsche, wie englische Begriff für Akanthamöben, sowie deren Abkürzungen gesucht. Entsprechend der Suchkriterien für Hauptdiagnose, werden die selben Begriffe unter Nebendiagnose eingesetzt. Schließlich wird auch noch unter „unkodiert“ nach den Begriffen „Akanthamöben Keratitis“, „Akanth Keratitis“, „Acanthamoebia keratitis“, „Acanthamoebic keratitis“, „Acanthamebia keratitis“, „Acanthamebic keratitis“ und „acanth keratitis“ gesucht. Weiters wird vom Labor der Augenklinik eine Namensliste der Personen mit positivem Abstrich auf Akanthamöben ausgehändigt. Alle erhaltenen Patientinnen und Patienten werden ungefiltert in eine Tabelle zur Durchsicht nach einer nachgewiesenen Diagnose aufgenommen. Lassen sich im Abstrich oder der PCR Trophozoiten oder Zysten nachweisen, erfolgt die Zuteilung in die Tabelle der „Fälle“, ergibt sich kein eindeutiger Befund bei fraglichen Zysten, aber eine Besserung der Symptome bis zur Heilung und eine Reduktion des klinischen Untersuchungsbefundes unter Akanthamöben spezifischer Therapie, wird in die Tabelle „fragliche Fälle“ zugeteilt. Bei fraglichem mikrobiologischen Befund und ausbleibender Therapie, beziehungsweise ausbleibendem Therapieansprechen erfolgt ebenfalls die Zuteilung in die Subgruppe „fragliche Fälle“. Können keine Akanthamöben nachgewiesen werden, erfolgt ein Ausschluss aus der Studie.

Die Erfassung der Therapie erfolgt durch Durchsicht der Therapieliste aus EyMed unter Erhebung des Medikaments, der Dosierung und der Therapiedauer in chronologischer

Reihenfolge. Es werden dafür Medikamentengruppen erstellt und dokumentiert, ob ein Medikament aus dieser Gruppe verschrieben wurde, in welcher Dosierung und über welchen Zeitraum. Diese Gruppen enthalten dabei Biguanide, topische Kortikosteroide, Diamidine, Antibiotika, Virustatika, Antimykotika, zusätzliche desinfizierende Augentropfen durch Betaisodona Augentropfen und weitere Therapiestrategien. Simultan dazu erfolgt die Dokumentation des Visus-Verlaufs aus der Visusliste. Da es keine klar definierten Zeitpunkte für Kontrollen im klinischen Setting gibt, sondern sich diese am klinischen Bild und dem Therapieansprechen orientieren, wird die Sehleistung bei Erstvorstellung, nach einem Monat, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach einem Jahr, nach zwei Jahren, nach drei Jahren und nach vier Jahren, so wie bei der letzten vorliegenden Klinikvorstellung erfasst. Da jedoch nicht immer der Visus bei erster Vorstellung erhoben wurde, wird hier der erste, verfügbare Visus, der zumeist innerhalb einer Woche nach Vorstellung erhoben wurde, als Sehschärfe bei Erstvorstellung angenommen. Diese Daten werden durch die gelieferten Informationen der niedergelassenen Fachärztinnen und Fachärzten ergänzt.

Beim Visus handelt es sich um den Kehrwert des Sehwinkels, der monokulär, also bei einem abgedeckten Auge, noch gesehen werden kann. Die Formel zur Berechnung lautet dabei:

$$\text{Visus} = \frac{1}{\text{Winkelminute } \alpha}$$

Die Erfassung des Visus erfolgt zuerst in der Ferne ohne korrigierende Sehhilfen und durch Abdeckung eines Auges, anschließend werden Sammellinsen (Plus-Gläser) beziehungsweise Streulinsen (Minus-Gläser) ansteigender Stärke aus dem Brillenkasten in ein Probiergestell eingesetzt, bis die subjektiv höchste Sehschärfe erzielt wird. Um einen Astigmatismus zu korrigieren, besteht außerdem die Möglichkeit, durch Zylindergläser, die im Probiergestell gedreht werden können, eine Verkrümmung der Hornhaut auszugleichen. Im klinischen Alltag wird die Sehschärfentestung mit Visustafeln oder Sehzeichenprojektoren in vordefinierten Abständen durchgeführt, die kleiner werdende Symbole, Zahlen oder Buchstaben, so genannte Optotypen, projizieren.

Für die statistische Auswertung werden ausschließlich vollständig gelesene Zeilen berücksichtigt. Somit ergibt sich, dass bei partiell erkannten Zeilen die nächst niedrigere, vollständig erkannte Sehschärfeangabe angenommen wird und einzelne Optotypen, die zusätzlich erkannt werden, nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Visus Werte

Visus	log(MAR)	Maran
0,008	2,1	Lichtempfinden (LE)
0,01	2,0	Handbewegungen (HBW)
0,0125	1,9	Fingerzählen (FZ)
0,0158	1,8	
0,0199	1,7	
0,0251	1,6	
0,0316	1,5	
0,0398	1,4	
0,05	1,3	
0,063	1,2	
0,08	1,1	
0,1	1,0	
0,125	0,9	
0,16	0,8	
0,2	0,7	
0,25	0,6	
0,32	0,5	
0,4	0,4	
0,5	0,3	
0,63	0,2	
0,8	0,1	
1,0	0,0	
1,25	-0,1	
1,6	-0,2	
2,0	-0,3	
2,5118	-0,4	

(Quelle: Bach & Kommerell, 1998, S. 190-195)

Der  $\log(\text{MAR})$ , Logarithmus des „minimum angle of resolution“, bezeichnet den Logarithmus des Kehrwertes des Visus.

Ähnlich dem Visus, erfolgt die Erfassung des intraokularen Drucks (IOD) bei Erstvorstellung, nach 12 Monaten und bei der letzten dokumentierten Vorstellung.

Ebenfalls erfasst wird, ob die vorstellige Person Kontaktlinsen trägt und ob es sich dabei um harte oder weiche Kontaktlinsen handelt, beziehungsweise auch, ob ein Trauma des Auges und der Hornhaut zurückliegt.

Bei Durchsicht der mikrobiologischen Befunde wurden Abstriche, Biopsien und PCR erfasst und das Datum der jeweiligen Untersuchung dokumentiert. Zusätzlich wurden das Vorhandensein von Zysten, bakterielle und fungale Ko-Infektionen mit dem entsprechenden Erreger, so wie das Vorliegen einer Herpes Simplex Infektion der Kornea berücksichtigt.

Zur Erfassung des klinischen und symptomatischen Erscheinungsbildes werden die Parameter Hypopyon bei Erstvorstellung, Ringinfiltrat, stromale Beteiligung, vordere Synechien, Photophobien, Blepharospasmus, Schmerzen, Fremdkörpergefühl und Epiphora durch ja und nein vermerkt und die Dauer der Symptome bis zur ärztlichen Erstvorstellung dargelegt.

Als Langzeitkomplikationen und resultierende Operationen wurden das Auftreten von Sekundärglaukomen und Cataracta complicata beachtet und recherchiert, ob eine Keratoplastik oder eine Amnionmembran Aufnäher durchgeführt wurden.

Sämtliche Daten wurden in einer Tabelle des Datenverarbeitungsprogrammes Excel (Microsoft Excel, Version 15.39, Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwaltet und durch die Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23, IBM, Armonk, USA) statistisch ausgewertet. Hierfür findet das Verfahren der deskriptiven Statistik zur Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Minima und Maxima Anwendung. Zur Überprüfung auf statistisch signifikante Ergebnisse wird zur Berechnung von Häufigkeiten der Chi<sup>2</sup>-Test und zur Berechnung von Mittelwerten der T-Test verwendet. Bei geringer Fallzahl unter 10 Patientinnen und Patienten, die das betrachtete Merkmal aufweisen, wird vertretend der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Beurteilung der Verteilungen wird vor Testdurchführung ein Boxplot erstellt, womit sich Ausreißer erkennen lassen. Das Signifikanzniveau wird auf 5 Prozent ( $\alpha=0,05$ ) festgelegt. Bei einem Ergebnis  $p \leq 0,05$  kann die Nullhypothese und somit die Annahme, dass das Auftreten eines

Ereignisses dem Zufall unterworfen ist, verworfen werden. Das berechnete Ergebnis gilt als statistisch signifikant. Das Quotenverhältnis, auch odds ratio genannt, dient der Beurteilung des Zusammenhangs zweier Merkmale. Es sagt aus, um wie viel das Risiko höher ist, unter einem bestimmten Umstand zu erkranken, gegenüber dem Risiko nicht zu erkranken.

Die Bearbeitung der Daten erfolgt anonymisiert, die Zuordnung zu einer Person ist somit nicht möglich.

# Ergebnisse

## Einleitung und deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 37 Patientinnen und Patienten in die Studie zur Akanthamöben Keratitis an der Universitäts Augenklinik in Graz aufgenommen, davon sind 17 (46%) weiblich und 20 (54%) männlich. Die Studie umfasst 39 Augen, wovon in 18 (46,1%) Fällen das rechte Auge, in 17 (43,6%) Fällen das linke Auge und in 2 (10,3%) Fällen beide Augen, somit 4 Augen in dieser Kategorie, betroffen waren. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer beträgt  $30 \pm 13$  Jahre mit einem Minimum von 16 Jahren, einem Maximum von 65 Jahren und einer Spannweite von 49 Jahren.

In unten dargestellter Tabelle ist die jährliche Verteilung der neu aufgetretenen Akanthamöben Infektionen der Hornhaut ersichtlich. Unterteilt man die Tabelle in drei Gruppen zu je sieben Jahren, erhält man für die erste Gruppe von 1997 bis 2003 9 (24,3%) Betroffene, für die zweite Gruppe von 2004 bis 2010 ebenfalls 9 (24,3%) und für die dritte Gruppe von 2011 bis zum derzeitigen Stand in 2017 19 (51,4%) Erkrankte.

Abbildung 10: Jahresverteilung der Akanthamöben-Infektionen

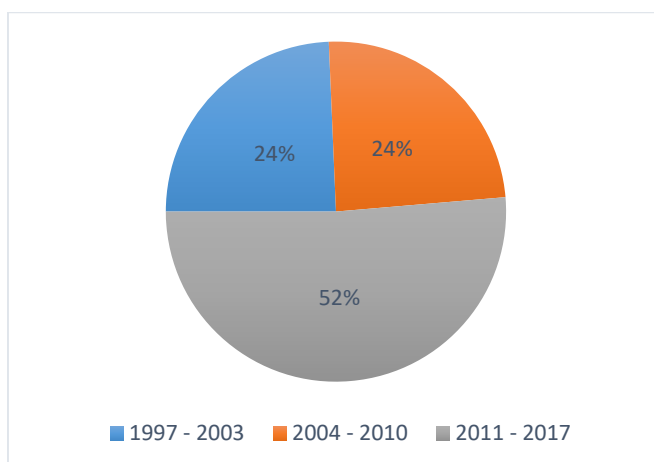


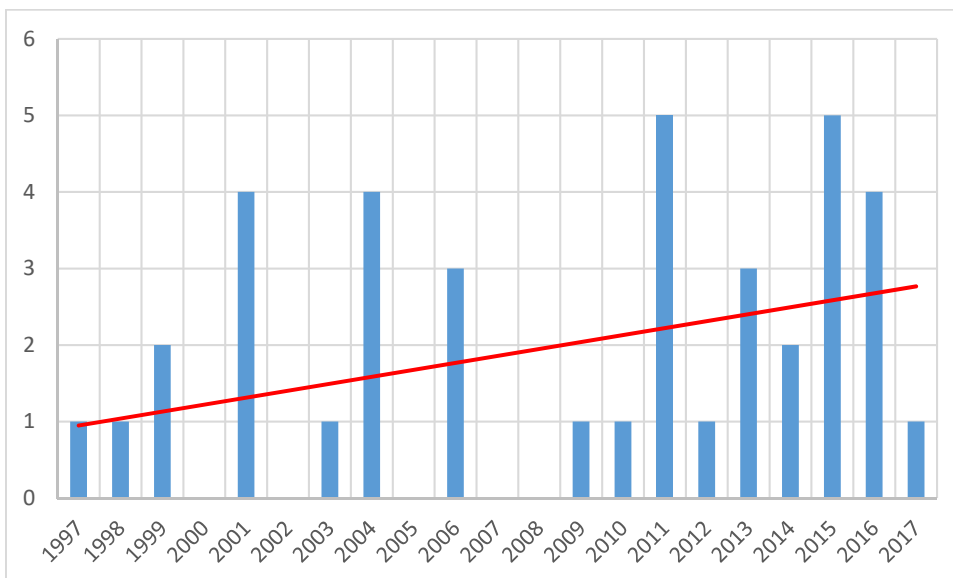
Tabelle 4: Verteilung der Erkrankungen nach Altersgruppen

Altersgruppe	16-24	25-34	35-44	45-54	>55
Anteil	15 (38,5%)	12 (30,8%)	8 (20,5%)	1 (2,6%)	3 (7,7%)

Tabelle 5: Jahresverteilung der Akanthamöben-Infektionen auf drei Gruppen

1997	1 (2,6%)	2004	4 (10,3%)	2011	5 (12,8%)
1998	1 (2,6%)	2005	0 (0%)	2012	1 (2,6%)
1999	2 (5,1%)	2006	3 (7,7%)	2013	3 (7,7%)
2000	0 (0%)	2007	0 (0%)	2014	2 (5,1%)
2001	4 (10,3%)	2008	0 (0%)	2015	5 (12,8%)
2002	0 (0%)	2009	1 (2,6%)	2016	4 (10,3%)
2003	1 (2,6%)	2010	1 (2,6%)	2017	1 (2,6%)
<b>Gesamt:</b>	<b>9 (23,1%)</b>	<b>Gesamt:</b>	<b>9 (23,1%)</b>	<b>Gesamt:</b>	<b>21 (53,8%)</b>

Abbildung 11: Jahresverteilung mit Trendlinie



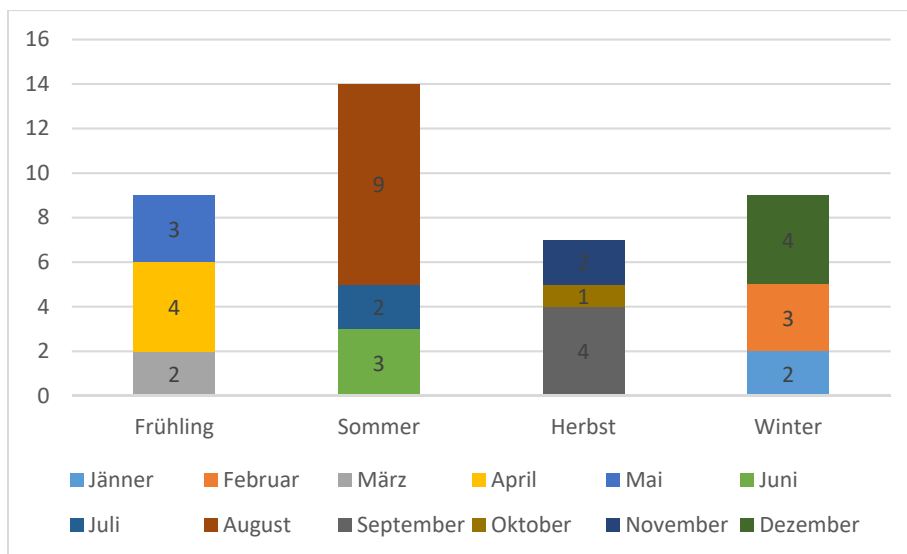
Die Verteilung der Infektionen, bezogen auf betroffene Augen, das Jahr und die Jahreszeiten, zeigt, dass es vorrangig in den Sommermonaten zu einer Zunahme der

Erstvorstellungen kommt. So ergeben sich für Frühling (März bis Mai) 8 Fälle, für Sommer (Juni bis August) sind es 13, für Herbst (September bis November) 7 und für Winter (Dezember bis Februar) 9. Auch bei einer Unterteilung in Quartale präsentiert sich das dritte Quartal mit den Monaten Juli bis September als das Stärkste. Anhand der Trendlinie in der Abbildung zur Jahresverteilung lässt sich der Anstieg der Inzidenz darstellen.

Tabelle 6: Jahreszeitliche Verteilung der Erstvorstellungen

Frühling	Sommer	Herbst	Winter
9 (23,1%)	14 (35,9%)	7 (18%)	9 (23,1%)

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung



Als häufigster Monat gilt August mit 9 Erstvorstellungen, gefolgt von 4 Vorstellungen im April, September und Dezember.

Bei 3 (7,7%) beteiligten Augen ist der Kontaktlinsenstatus negativ, bei den übrigen 36 (92,3%) positiv, wovon 21 (53,8%) Personen angaben, weiche Kontaktlinsen zu tragen, 8 (20,5%) gaben formstabile Kontaktlinsen an und in 7 (17,9%) Fällen ist die Angabe unbekannt. In 2 (5,1%) Fällen wurde ein okuläres Trauma erhoben, beide stehen in Assoziation mit Kontaktlinsen. Die durchschnittliche Dauer vom Auftreten von Symptomen

bis zur Diagnosestellung beträgt  $5\pm 9,3$  Wochen, bei Werten von 1 Tag bis hin zu 52 Wochen.

Die Diagnose wurde in 35 (89,7%) Fällen durch Abstriche, in 1 (2,6%) Fall durch eine Biopsie, in 1 (2,6%) Fall durch die Vorderkammerpunktion und in 3 (7,7%) Fällen durch Polymerase-Kettenreaktion PCR gestellt. Akanthamöben Zysten konnten bei 21 (53,8%) Augen nachgewiesen werden. Bei den übrigen nachgewiesenen Infektionen wurden Trophozoiten diagnostiziert oder der Status über Akanthamöben Zysten war unbekannt.

Bei 16 (41%) Augen konnten weiters auch bakterielle Erreger festgestellt werden, 3 (7,7%) Augen lieferten einen positiven Nachweis für fungale Koinfektionen und 3 (7,7%) lieferten zusätzlichen einen Herpes Simplex Virus Nachweis.

In der Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes wurden ein Hypopyon bei Erstvorstellung, Ringinfiltrat der Kornea, vordere Synechien und die stromale Beteiligung berücksichtigt. Lediglich 1 (2,6%) Auge wies bei erster Vorstellung an der Klinik ein Hypopyon auf, 12 (30,8%) Fälle wiesen Ringinfiltrate der Hornhaut auf, 2 (5,1%) Vorstellungen präsentierten sich mit vorderen Synechien und 18 (46,2%) Augen zeigten stromale Beteiligungen durch Trübungen, Infiltrate und Läsionen.

Weiters stellten sich alle Patientinnen und Patienten mit einer Symptomatik vor. An 37 (94,9%) Augen kam es zu einer Schmerzsymptomatik, 9 (23,1%) Augen führten zu einem Fremdkörpergefühl, an 14 (35,9%) Augen kam es zu Photophobien, 7 (17,9%) Augen fielen durch Epiphora auf und an 2 (5,1%) Augen trat ein Blepharospasmus auf.

## Visus

Bei Erstvorstellung lag der mittlere Visus bei  $\log(\text{MAR}) 1,1\pm 0,7$  mit einer Spannweite von  $\log(\text{MAR}) 2,1$  als Minimum und  $\log(\text{MAR}) 0,1$  als Maximum. Zur Berechnung dieser Daten konnten 31 Augen berücksichtigt werden. Als erstes Zeitintervall wurde ein Monat gewählt, um die Veränderungen unter Therapie beurteilen zu können. Hierfür liegen 30 Datensätze vor. Es kam zu einem Anstieg des Mittelwertes auf  $\log(\text{MAR}) 0,8\pm 0,7$  bei einem Minimum von  $\log(\text{MAR}) 2,0$  und einem Maximum von  $\log(\text{MAR}) 0,0$ . Drei Monate nach Erstvorstellung lag der Mittelwert des  $\log(\text{MAR})$  bei  $0,7\pm 0,7$  mit einer Spannweite von  $\log(\text{MAR}) -0,1$  bis  $\log(\text{MAR}) 2,0$ . 28 Datensätze lagen zur Berücksichtigung vor. Die

durchschnittliche Sehschärfe änderte sich nach sechs Monate andauerndem Intervall auf  $\log(\text{MAR}) 0,7 \pm 0,8$  und auch die Spannweite nahm auf  $\log(\text{MAR}) 2,1$  bis  $\log(\text{MAR}) 0,0$  ab. Es lagen 26 Datensätze vor. Bei der Kontrolle nach 12 Monaten waren es 13 vorliegende Datensätze, die einen durchschnittlichen Visus von  $\log(\text{MAR}) 0,6 \pm 0,6$  ergaben. Die höchste, erreichte Sehschärfe lag bei  $\log(\text{MAR}) 0,0$ , während die geringste bei  $\log(\text{MAR}) 2,0$  lag. Einer Kontrolle nach zwei Jahren unterzogen sich fünf Personen, wobei sich ein Mittelwert des Visus von  $\log(\text{MAR}) 0,8 \pm 0,8$  ergab. Die Spannweite reichte dabei von Minimum  $\log(\text{MAR}) 2,1$  bis Maximum  $\log(\text{MAR}) 0,2$ . Zur dreijährigen Kontrolle lagen 6 Datensätze vor, wobei der Mittelwert  $\log(\text{MAR}) 0,9 \pm 0,9$  betrug, reichend von  $\log(\text{MAR}) 2,1$  bis  $\log(\text{MAR}) 0,1$ . Nach vier Jahren erschienen noch 3 Patientinnen und Patienten zur Kontrolle, sie erreichten einen durchschnittlichen Visus von  $\log(\text{MAR}) 0,5 \pm 0,3$ , reichend von  $\log(\text{MAR}) 0,7$  bis  $\log(\text{MAR}) 0,2$ . Als letzter Parameter der Beurteilung der Sehschärfe wurde der Visus bei letzter Vorstellung, beziehungsweise letzter Kontrolle bei der niedergelassenen Ophthalmologin oder dem niedergelassenen Ophthalmologen betrachtet. Im Idealfall wurde zu diesem Zeitpunkt die Akanthamöben spezifische Therapie bereits abgesetzt und das klinische Erscheinungsbild zeigte eine Remission. Die vorhandenen Daten ergaben einen Mittelwert des Visus von  $\log(\text{MAR}) 0,5 \pm 0,7$ , die Spannweite reichte von  $\log(\text{MAR}) 2,1$  bis  $\log(\text{MAR}) 0,0$ . Die zeitliche Differenz zwischen Erstvorstellung und letzter Vorstellung betrug im Mittel  $125,4 \pm 197,3$  Wochen mit einem längsten Abstand von 953,3 Wochen und einer kürzesten Differenz von 1,3 Wochen.

Abbildung 13: Entwicklung des Visus im ersten Jahr

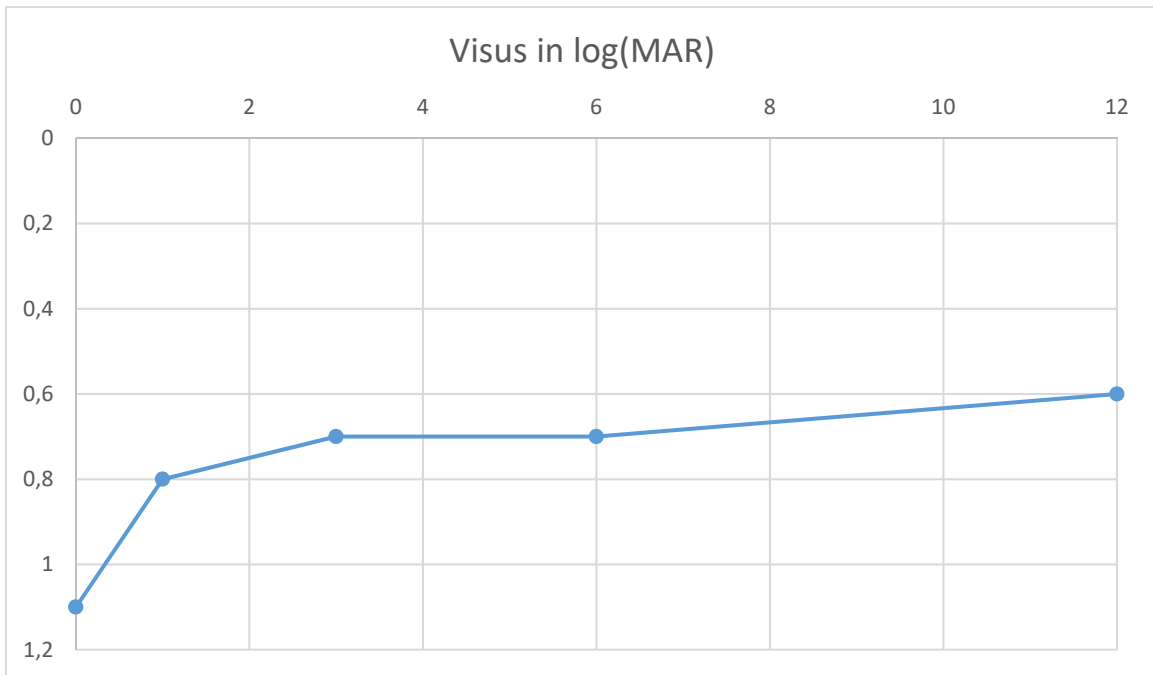
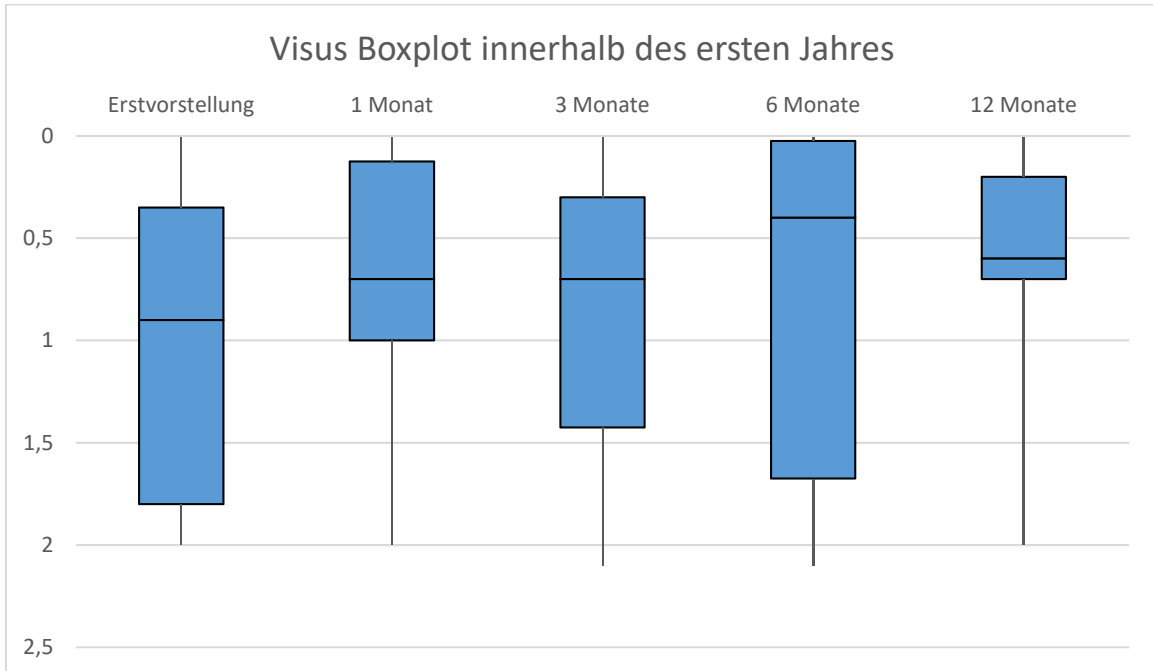


Abbildung 14: Boxplot des Visus in log(MAR) innerhalb des ersten Jahres



## Intraokulardruck

Bei Erstvorstellung wurde der Druck an 8 Augen erhoben, wobei sich ein mittlerer Druck von  $20,1 \pm 6$  mmHG, mit einer Spannweite von 19 mmHG, einem Minimum von 15 mmHG und Maximum von 34 mmHG, ergab. Bei der Kontrolle nach einem Jahr wurde der IOD an 7 Augen ermittelt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Druck von  $12,9 \pm 4,7$  mmHG, der von 6 mmHG bis 19 mmHG reichte. In einem Fall wurde der Druck als palpatorisch weich angegeben, wodurch keine exakte Berechnung möglich war, ein Sekundärglaukom zu diesem Zeitpunkt jedoch als unwahrscheinlich angesehen werden kann. Die Augeninnendruckmessung bei letzter Vorstellung wurde an 18 Augen durchgeführt. Der durchschnittliche IOD ergab  $12 \pm 5$  mmHG mit einer Spannweite von 2 mmHG bis 22 mmHG.

## Sekundärereignisse

4 (10,3%) Augen entwickelten, während sie sich einer Akanthamöben Keratitis Therapie an der Universitäts Augenklinik unterzogen, ein behandlungsbedürftiges Sekundärglaukom. 7 (17,9%) Personen entwickelten während des Beobachtungszeitraumes eine Trübung der Augenlinse.

## Therapie

Zur medikamentösen Therapie kamen Biguanide, topische Kortikosteroide, Diamidine, Antibiotika, Virustatika, Antimykotika, weitere desinfizierende Augentropfen durch Betaisodona und andere Therapien, vorrangig benetzende Tropfen und medikamentöse Mydriatika, zum Einsatz. 30 (76,9%) Augen wurden mit Biguaniden, Lavanid und Polyhexanid, therapiert. 35 (89,7%) Augen erhielten eine Therapie mit Diamidinen, hier wurden ausschließlich Brolene, Golden Eye und Desomedin verwendet.

Tabelle 7: Häufigkeiten und Kombinationen desinfizierender Augentropfen

Biguanid	2 (5,1%)
Diamidin	6 (15,4%)
Desinfektion	1 (2,6%)
Biguanid+Diamidin	22 (56,4%)
Biguanid+Desinfektion	1 (2,6%)
Diamidin+Desinfektion	2 (5,1%)
Biguanid+Diamidin+Desinfektion	5 (12,8%)

Darüber hinaus erhielten 37 (94,9%) Augen eine Therapie mit antibiotisch wirksamen Augentropfen, 9 (23,2%) erhielten eine desinfizierende Therapie mit Betaisodona GTT. Topische Kortikosteroide wurden 30 (76,9%) mal angewandt, an 7 (17,9%) Augen wurden sie bereits bei Erstvorstellung verschrieben. Bei 26 (66,7%) Therapien wurden Kombinationspräparate verwendet, die sowohl Kortikosteroide als auch Antibiotika enthalten. Zusätzlich erhielten 9 (23,1%) Fälle eine virustatische Therapie und 3 (7,7%) eine antimykotisch wirksame Therapie.

Von den 37 (94,9%) Augen, an denen antibiotische Tropfen eingesetzt wurden, wurden ausschließlich Antibiotika der Substanzklassen Aminoglykoside, Fluorochinolone und Chloramphenicole angewendet. 1 (2,6%) behandeltes Auge erhielt zusätzlich ein Fusidinsäure-haltiges Präparat. Aminoglykoside wurden 30 (76,9%) Betroffenen verabreicht, Fluorochinolone erhielten 27 (69,2%) Augen und in 9 (23,1%) Fällen wurden Chloramphenicole verschrieben. Die Zweifachkombination von Aminoglykosiden und Fluorochinolonen, zeitgleich oder nacheinander im Therapieverlauf, wurde bei 18 (46,2%) Augen angewandt, 3 (7,7%) Augen erhielten Aminoglykoside und Chloramphenicol und 4 (10,3%) erhielten die dreifache Kombination Aminoglykoside+Fluorochinolone+Chloramphenicol. Die Gabe von Fluorochinolone in Kombination mit Chloramphenicol kam in keinem Fall (0%) zum Einsatz.

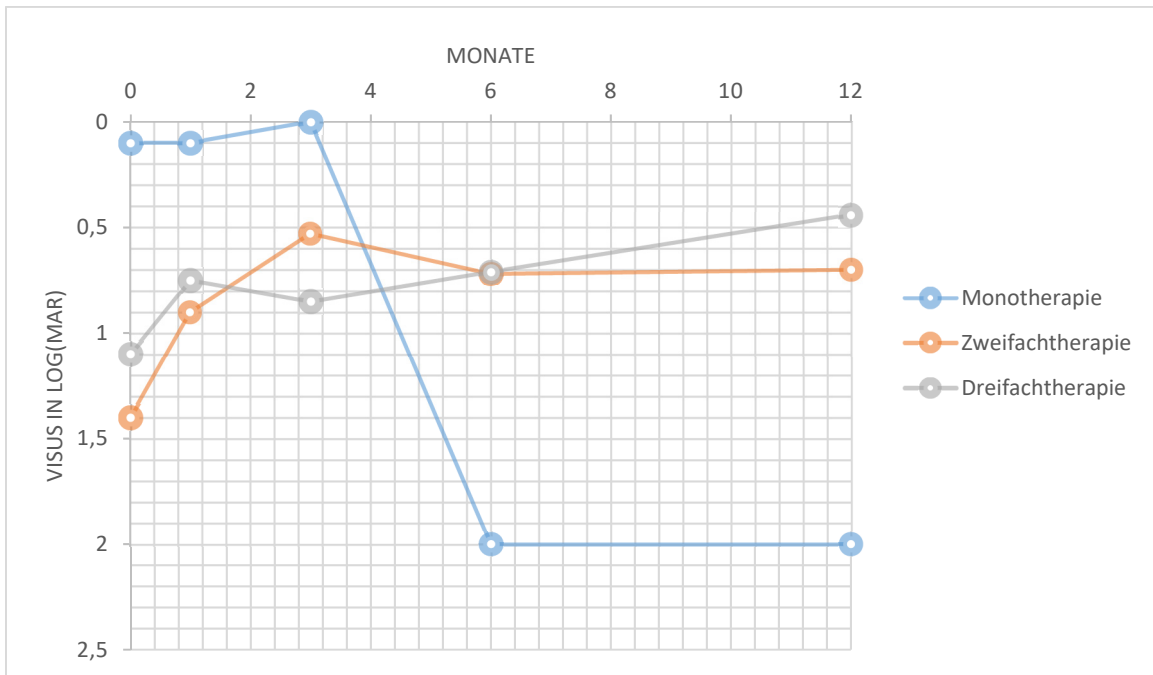
Tabelle 8: Antibiotika. Häufigkeit der Substanzklassen

Antibiotika Substanzklassen	Anzahl
Aminoglykosid	30 (81,1%)
Fluorochinolon	27 (73%)
Chloramphenicol	9 (24,3%)
Aminoglykosid+Fluorochinolon	18 (48,6%)
Aminoglykosid+Chloramphenicol	3 (8,1%)
Aminoglykosid+Fluorochinolon+Chloramphenicol	4 (10,8%)
Fluorochinolon+Chloramphenicol	0 (0%)
Andere (Fusidinsäure)	1 (2,7%)

Als Therapiestrategien werden die Monotherapie, Zweifachtherapie und Dreifachtherapie miteinander verglichen. Als Monotherapie wird eine Therapie mit Diamidinen, Biguaniden oder antibiotisch wirksamen Augentropfen gezählt. Zusätzlich zu diesen können Kortikosteroide angewendet werden. Als Zweifachtherapie gilt die Kombination von Biguaniden mit Diamidinen, Biguanide mit topischen Antibiotika oder die Kombination aus Diamidinen mit topischen Antibiotika. Bei der Dreifachtherapie werden Biguanide, Diamidine und antibiotische Augentropfen kombiniert.

Eine Monotherapie wurde an 2 (5,1%) Augen angewandt, in einem Fall durch den ausschließlichen Gebrauch von antibiotischen Augentropfen und im zweiten Fall durch die Gabe von Biguaniden. Die Zweifachtherapie fand bei 11 (28,2%) Patientinnen und Patienten Anwendung, die Kombination von Biguaniden und Diamidinen wurde einmal (9,1%) verschrieben, Biguanide und Antibiotika zweimal (18,2%) und Diamidine mit Antibiotika achtmal (72,7%). Die dreifache Kombinationstherapie erhielten 26 (66,7%) der 39 erkrankten Augen.

Abbildung 15: Visusentwicklung nach Kombinationstherapie innerhalb der ersten 12 Monate



Der Mittelwert der BCVA bei letzter Vorstellung unterschied sich unter Zweifachtherapie und Dreifachtherapie mit den Werten  $\log(\text{MAR}) 0,51 \pm 0,76$  und  $\log(\text{MAR}) 0,53 \pm 0,63$  nur geringgradig, unter Monotherapie ergab sich ein Mittelwert von  $\log(\text{MAR}) 0,2 \pm 0,28$ . Es bestand kein signifikanter Unterschied des mittleren Visus von Monotherapie und Zweifachtherapie ( $p=0,594$ ), so wie auch zwischen Monotherapie und Dreifachtherapie ( $p=0,480$ ). Auch der Vergleich von Zweifachtherapie und Dreifachtherapie lieferte kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,942$ ).

Unter Monotherapie entwickelte sich der Visus von  $\log(\text{MAR}) 0,1 \pm 0$  bei Erstvorstellung zu  $\log(\text{MAR}) 0,2 \pm 0,28$  bei letzter Vorstellung, was einer leichten Sehverschlechterung entspricht. Unter Zweifachtherapie konnten die Betroffenen die Sehleistung von  $\log(\text{MAR}) 1,4 \pm 0,86$  auf  $\log(\text{MAR}) 0,5 \pm 0,76$  verbessern. Die Dreifachtherapie führte zu einer Verbesserung des Visus von  $\log(\text{MAR}) 1,1 \pm 0,67$  zu  $\log(\text{MAR}) 0,5 \pm 0,63$ .

Der Anstieg der mittleren BCVA zwischen Erstvorstellung und letzter vorliegender Vorstellung unterschied sich zwischen Monotherapie und Zweifachtherapie nicht signifikant. Die Berechnung des Mann-Whitney-U-Tests lieferte einen Signifikanzwert von  $p=0,143$ . Der Vergleich von Monotherapie und Dreifachtherapie ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,167$ ). Die Berechnung der Signifikanz im Vergleich der

Zweifachtherapie und Dreifachtherapie zeigte auch keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,278$ ).

Tabelle 9: Therapiekombinationen

Monotherapie	2 (5,1%)
Zweifachtherapie	11 (28,2%)
Biguanid+Diamidin	1 (9,1%)
Biguanid+Antibiotikum	2 (18,2%)
Diamidin+Antibiotikum	8 (72,7%)
Dreifachtherapie	26 (66,7%)

Zusätzlich bekam eine (50%) Person, die durch Monotherapie behandelt wurde, topische Kortikosteroide, bei Zweifachtherapie waren es 8 (72,7%) und bei Dreifachtherapie 21 (80,8%) Patientinnen und Patienten. Unter Monotherapie musste in weiterer Folge an 1 (10%), bei Zweifachtherapie an 3 (30%) und bei Dreifachtherapie an 6 (60%) Augen eine perforierende Keratoplastik durchgeführt werden.

Tabelle 10: Häufigkeit von Kortikosteroiden und PKP

	Kortikosteroide	PKP
Monotherapie: 2 (5,1%)	1 (50%)	1 (50%)
Zweifachtherapie: 11 (28,2%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Dreifachtherapie: 26 (66,7%)	21 (80,8%)	6 (23,1%)

Bei den 14 (35,9%) Betroffenen, die sich innerhalb einer Woche nach Auftreten von Symptomen an der Klinik präsentierten, lag der mittlere Visus initial bei  $\log(\text{MAR}) 0,9 \pm 0,75$ . Lag diese Zeitspanne zwischen einer Woche und 4 Wochen (15 (38,5%) Personen), betrug der Visus  $\log(\text{MAR}) 1,0 \pm 0,75$ . Bei Erstvorstellung später als 4 Wochen nach Auftreten von

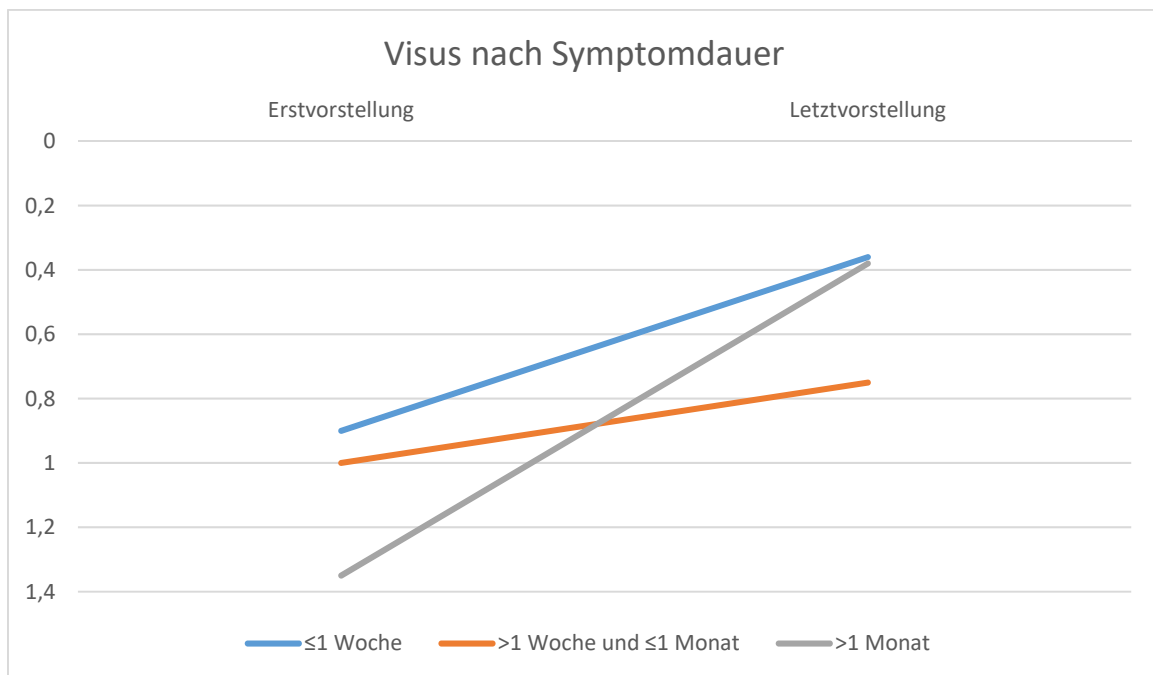
Symptomen (8 (20,5%) Personen), lag er bei  $\log(\text{MAR})$   $1,35 \pm 0,74$ . Dieser entwickelte sich bis zur Letztvorstellung in der Gruppe bis eine Woche zu  $\log(\text{MAR})$   $0,36 \pm 0,6$ , bei der Gruppe über einer Woche bis vier Wochen zu  $\log(\text{MAR})$   $0,75 \pm 0,83$  und bei der Gruppe über vier Wochen zu  $\log(\text{MAR})$   $0,38 \pm 0,21$ . Bei 2 (5,1%) Patientinnen und Patienten war die Dauer der Symptome vor Erstvorstellung nicht bekannt.

Der Visusanstieg von Erstvorstellung bis Letztvorstellung der Gruppe, die sich innerhalb einer Woche nach Symptombeginn an der Klinik präsentierte, zeigte gegenüber der Gruppe, die später als eine Woche aber innerhalb eines Monats an die Klinik kamen, keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,312$ ). Der Vergleich der Gruppen Vorstellung innerhalb einer Woche und Symptombdauer über ein Monat legte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis dar. Der Signifikanzwert nach Berechnung der exakten Signifikanz nach Mann-Whitney-U ergab  $p=0,173$ . Beim Vergleich des Visusanstiegs bei einer Symptombdauer von länger als eine Woche bis zu einem Monat und länger als einem Monat ergab sich ein knapp insignifikantes Ergebnis ( $p=0,057$ ).

Tabelle 11: Visusentwicklung nach Dauer der Symptome bis Diagnosestellung und Häufigkeit von Zysten

	Visus Erstvorstellung	Visus Letztvorstellung	Zysten
Bis 1 Woche: 14 (35,9%)	$0,9 \pm 0,75$	$0,36 \pm 0,59$ (15 $\pm$ 24 Monate)	11 (52,4%)
> 1 bis 4 Wochen: 15 (38,5%)	$1,0 \pm 0,75$	$0,75 \pm 0,83$ (31 $\pm$ 58 Monate)	6 (28,6%)
> 4 Wochen: 8 (20,5%)	$1,35 \pm 0,74$	$0,38 \pm 0,21$ (51 $\pm$ 53 Monate)	3 (14,3%)

Abbildung 16: Visusentwicklung nach Dauer der Symptome bis Diagnosestellung



Die mittlere Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Einleitung einer Therapie mit Diamidinen oder Biguaniden betrug  $4,6 \pm 8,4$  Wochen bei einer Spannweite von Therapiebeginn am selben Tag bis 52 Wochen danach.

Die durchschnittliche Dauer einer Akanthamöben spezifischen Therapie erreichte Werte von  $19,9 \pm 27,8$  Wochen bei einer kürzesten Therapiedauer von einem Tag bis zur längsten Therapie von 156 Wochen. An 16 Augen wurde die Therapie bis zur letzten Vorstellung fortgeführt, über das weitere Prozedere sind keine Informationen gegeben. Hier wurde das Datum der letzten Vorstellung als Ende der Therapie angenommen. Ein Auge erhielt ausschließlich eine antibakterielle Therapie, somit war keine Akanthamöben spezifische Therapie gegeben.

10 (25,6%) Augen erhielten eine Keratoplastik, 3 (7,7%) mussten sich einer Revision unterziehen. Die durchschnittliche Dauer von Erstvorstellung bis zur Keratoplastik betrug  $169 \pm 283,5$  Wochen mit einer Mindestdauer von 5 Wochen und einer Höchstdauer von 928 Wochen bei einer Spannweite von 923 Wochen. Die mittlere Dauer von Erstvorstellung bis zur Re-Keratoplastik bezifferte  $144 \pm 131,2$  Wochen mit einem Minimum von 8 Wochen bis zu einem Maximum von 269 Wochen. Die Zeitspanne nach Keratoplastik bis zur Revision dauerte im Mittel  $101 \pm 141,5$  Wochen mit einer Spannweite von 3 Wochen bis 263 Wochen.

Tabelle 12: Kortikosteroide (präoperativ) und die Häufigkeit einer Keratoplastik

	Kortikosteroide	Keine Kortikosteroide
Keratoplastik: 10 (25,6%)	9 (90%)	1 (10%)
Keine Keratoplastik: 29 (74,4%)	19 (65,5%)	9 (31%)

In der Gruppe der Betroffenen, die eine Keratoplastik erhielten, wurde bei 9 (90%) Augen präoperativ eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt, 1 (10%) Auge erhielt keine Kortikosteroide vor der Keratoplastik. Postoperativ wurden alle Augen, an denen eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde, mit Kortikosteroiden therapiert. Von den 28 Augen, bei denen keine Keratoplastik notwendig war, erhielten 19 (67,9%) Kortikosteroide und 9 (32,1%) keine Kortikosteroide. Bei einer Person konnte nicht erhoben werden, ob im weiteren Verlauf eine Keratoplastik durchgeführt wurde, da die weitere Betreuung in einem anderen Bundesland durchgeführt wurde. Nach Berechnung durch eine Chi<sup>2</sup> Kreuztabelle ergab sich  $p=0,325$ , es besteht keine signifikante Häufung an Keratoplastiken nach präoperativer Verabreichung von topischen Kortikosteroiden. Auch das Risiko für die Notwendigkeit einer Keratoplastik nach präoperativer Kortikosteroid Gabe zeigte keinen statistisch signifikanten Anstieg ( $p=0,523$ ).

Der mittlere Visus der Patientinnen und Patienten, die eine Keratoplastik erhielten, lag bei Erstvorstellung bei  $\log(\text{MAR}) 1,64 \pm 0,66$  und stieg im Verlauf bis zur Letztvorstellung auf  $\log(\text{MAR}) 0,98 \pm 0,91$  an. Betroffene, die keine Keratoplastik erhielten, hatten im Mittelwert einen Visus bei Erstvorstellung von  $\log(\text{MAR}) 0,9 \pm 0,66$ , der bis zur Letztvorstellung auf  $\log(\text{MAR}) 0,33 \pm 0,45$  anstieg.

Der Visusanstieg von Erstvorstellung bis Letztvorstellung unterscheidet sich nicht signifikant bei Personen, die eine Keratoplastik erhielten, gegenüber jenen, die keine erhielten ( $p=0,863$ ). Der Visus bei letzter Vorstellung unterscheidet sich knapp insignifikant ( $p=0,054$ ).

Bei Vorhandensein von Akanthamöben Zysten im Abstrich ergab der mittlere Visus der letzten Vorstellung einen  $\log(\text{MAR}) 0,35$ , konnten keine Zysten nachgewiesen werden, betrug er  $\log(\text{MAR}) 0,66$ . Der Zysten Status wurde weiters an 10 (25,6%) Augen nicht befundet, 1 (2,6%) Abstrich lieferte fragliche Zysten.

Die Differenz des Visus bei letzter Vorstellung unterschied sich zwischen Vorhandensein von Akanthamöbenzysten und dem Fehlen selbiger knapp nicht ( $p=0,055$ ).

An 3 (30%) Augen, an denen eine Keratoplastik durchgeführt wurde, konnten im Abstrich Zysten nachgewiesen werden, 4 (40%) Abstriche lieferten einen negativen Zysten-Befund. An den übrigen 3 (30%) Augen, die eine Hornhauttransplantation erhielten, wurde der Zystennachweis nicht befundet.

Unter Miteinbeziehung der sicher nachgewiesenen Zysten und durchgeführten Keratoplastiken lässt sich eine statistische Signifikanz für das Ausbleiben einer PKP bei Zysten mit  $p=0,023$  errechnen.

*Tabelle 13: Vorhandensein von Zysten bei perforierender Keratoplastik*

	PKP	Keine PKP
Zysten: 21 (53,9%)	3 (14,3%)	18 (85,7%)
Keine Zysten: 7 (18%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Unbekannter Befund: 11 (28,3%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)

Der beste korrigierte Visus bei letzter Vorstellung, wenn eine Keratoplastik durchgeführt wurde, erzielte im Mittelwert bei Vorhandensein von Zysten einen  $\log(\text{MAR})$  0,77, wurden keine Zysten im Abstrich nachgewiesen  $\log(\text{MAR})$  0,75.

Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied bei Vorhandensein von Zysten ( $p=0,629$ ).

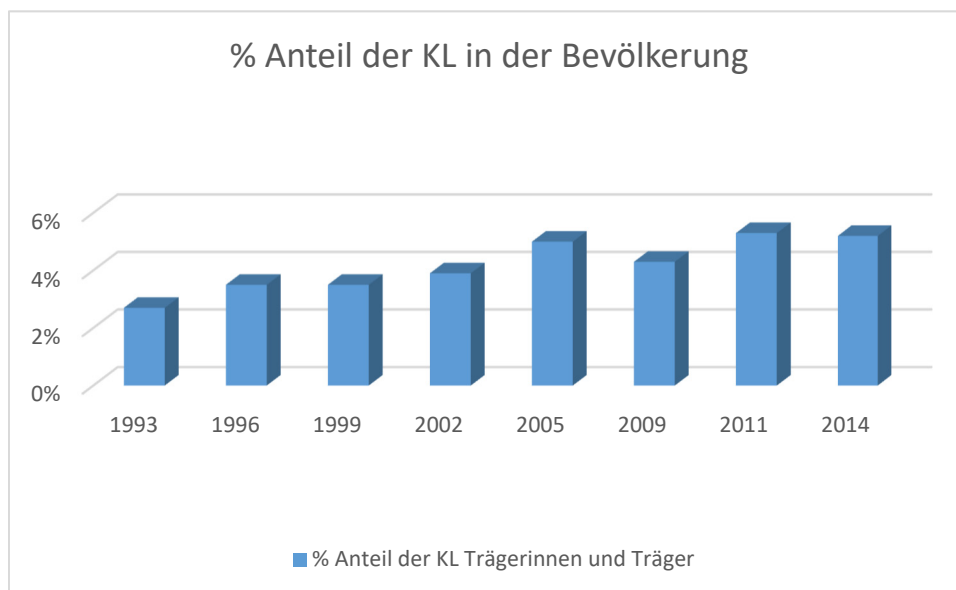
Eine Amnionmembran wurde in 2 (5,4%) Fällen aufgenäht.

Als sekundäre Komplikationen infolge der Akanthamöben Keratitis traten in 4 (10,8%) Fällen ein medikamentös therapiertes Sekundärglaukom auf, 7 (18,9%) Patientinnen und Patienten entwickelten eine Cataracta complicata.

## Diskussion

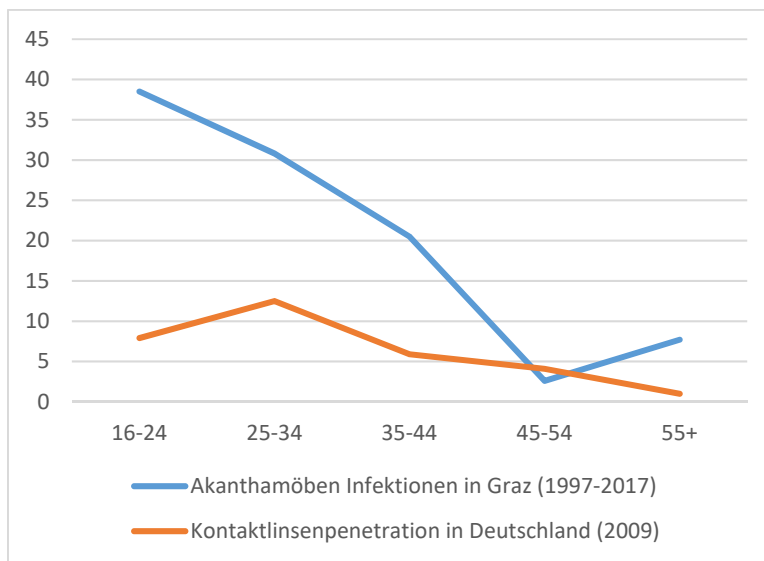
Das Ziel dieser Studie im Rahmen meiner Diplomarbeit besteht darin, sämtliche Akanthamöben Keratitis Fälle der Universitäts Augenklinik Graz zwischen den Jahren 1997 und 2017 darzustellen, sowie das therapeutische Vorgehen zu beleuchten und Sekundärkomplikationen, sowie die Visusentwicklung unter Therapie und die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe zu dokumentieren. Im Beobachtungszeitraum konnte ein Anstieg der Infektionen über die Jahre aufgezeichnet werden, der sich, unter Annahme einer Äquivalenz der Deutschen und Österreichischen Bevölkerung, unter anderem durch die steigende Anzahl der Kontaktlinsen tragenden Bevölkerung erklären lässt.

Abbildung 17: Anteil der Kontaktlinsen tragenden Bevölkerung an der deutschen Gesamtbevölkerung



Obenstehende Abbildung zeigt die anteilige Entwicklung der Kontaktlinsen Trägerinnen und Träger an der Gesamtbevölkerung zwischen den Jahren 1993 und 2014 in Deutschland. [57] [58] [59]

Abbildung 18: Vergleich Infektionen und Kontaktlinsenpenetration nach Altersgruppen



Zum Vergleich sind hier die Acanthamoeben Keratitiden nach Alter bei Erstvorstellung und die Kontaktlinsenpenetration in Deutschland zusammen in einer Abbildung dargestellt. Die angegebenen Werte beziehen sich auf den prozentuellen Anteil aller Infektionen, beziehungsweise den Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung. [60]

Ebenso ist eine Zunahme der Erstinfektionen in den Sommermonaten zu vermerken, was durch den vermehrten Aufenthalt in Schwimmbädern und Badegewässern verursacht sein könnte. Da die Acanthamoeben Keratitis eine Infektion der jungen Bevölkerung darstellt, mit einer höchsten Inzidenz zwischen dem 16. und 24. Lebensjahr, könnte man die steigende Zahl der Infektionen auch auf Ferien, beziehungsweise den vermehrten Einsatz von Tageskontaktlinsen und Monatslinsen bei Freizeitaktivitäten rückführen. Diese Annahme wird auch durch eine Analyse des europäischen Weichlinsen- und Pflegemittelmarktes aus 2012 bekräftigt. Im Bereich der Tageskontaktlinsen wurde ein Wachstum von 2,1 Prozent verzeichnet, während Zweiwochen- und Monatslinsen einen Rückgang von 2,0 Prozent hinnehmen mussten. Die Daten der formstabilen Kontaktlinsen wurden in der Analyse nicht erfasst. [61]

Obwohl für Österreich derzeit keine Daten vorliegend sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der ametropen Bevölkerung weiter zunehmen und somit auch die Zahl der Kontaktlinsen tragenden Population weiter steigen wird. Für das Jahr 2050 wird

nach Berechnungen angenommen, dass 54% bis 56% der Bevölkerung myop sein werden. In Westeuropa liegt die Häufigkeit derzeit zwischen 28,5% und 37%. [62]

Eine genaue Inzidenz der Akanthamöben Keratitis zu nennen ist schwierig, da sich das Einzugsgebiet der Universitäts Augenklinik Graz neben der Steiermark auch auf östliche Bezirke Kärntens und das südliche Burgenland ausweitet. Um dieses ausgeweitete Einzugsgebiet mit zu berücksichtigen, wird als Berechnungsgrundlage die Einwohnerzahl der Steiermark per 01.01.2017 herangezogen, die seit 2001 von 1.183.303 auf 1.237.298 anstieg. [63] Die kumulative Inzidenz der Akanthamöben Keratitis an der Universitäts Augenklinik Graz beträgt 0,000001576 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Überträgt man den Anteil der Kontaktlinsen tragenden Bevölkerung mit 5,2 Prozent aus Deutschland auf die österreichische Bevölkerung, so ergibt sich eine Inzidenz von 0,00003 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, was einer Infektion pro 30.000 Kontaktlinsen Trägerinnen und Träger pro Jahr entspricht. In weiterer Literatur wird sie ebenfalls mit einer Infektion pro 30.000 Kontaktlinsen Trägerinnen und Trägern pro Jahr (und 0,33 pro 10.000) beschrieben. [48] Neben dem deutlichen Anstieg der Erstinfektionen zeigte die Studie ebenfalls auf, dass die stärkste Zunahme der Sehschärfe innerhalb der ersten drei Monate erzielt werden konnte. In dieser Zeit entwickelte sie sich im Durchschnitt von  $\log(\text{MAR}) 1,1 \pm 0,7$  bei Erstvorstellung zu  $\log(\text{MAR}) 0,7 \pm 0,7$ . In den folgenden 9 Monaten konnte die Sehschärfe einen Anstieg auf  $\log(\text{MAR}) 0,6$  aufzeichnen.

### Erkranktenkollektiv

Es wurden 39 Augen von 37 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen (46% weiblich, durchschnittlich  $30 \pm 13$  Jahre, von 16 bis 65 Jahre). In 10,3% waren beide Augen betroffen, 92,3% der Betroffenen waren Trägerinnen und Träger von Kontaktlinsen, 58,3% davon weiche. Einen Einschluss in die Studie erhielten Personen, wenn eine Infektion der Akanthamöben durch Abstriche (89,7%), Biopsien (2,6%), Vorderkammerpunktionen (2,6%) oder PCR (7,7%) bestätigt werden konnte. Das Deutsche Akanthamöben-Register, welches die Infektionen retrospektiv aus 21 Abteilungen für Ophthalmologie über einen gleichartigen Beobachtungszeitraum (1997-2014) aufarbeitete, erhielt ein ähnliches Kollektiv, wie in Tabelle 15 ersichtlich. Lediglich in der Häufigkeit des Kontaktlinsenstatus,

der Symptomatik, der Durchführung einer Keratoplastik und der Diagnostik bestehen Unterschiede, es wurde wesentlich häufiger eine PCR durchgeführt und zusätzlich stand das konfokale Mikroskop als diagnostische Maßnahme zur Verfügung. [63] Somit ist ein Vergleich mit der deutschen Bevölkerung einigermaßen zulässig. Auch die Häufigkeit bilateraler Infektionen ist mit Studien aus England und Wales und den USA kongruent, in der Studie aus England und Wales wird eine Häufigkeit von 7,5% und in der Studie aus den USA von 2% beschrieben. [64] [65]

Tabelle 14: Vergleich der Studienpopulation

	Univ.-Augenklinik Graz	Deutsches Akanthamöben Register
Betroffene Augen	39	121
Alter	30 (16-65) Jahre	41,3 (14-76) Jahre
Kontaktlinsen-Status	92,3%	76%
PCR	7,7%	25,6%
Konfokale Mikroskopie	0%	20,4%
Ringinfiltrat	30,8%	53,4%
Hypopyon	2,6%	18,2%
Schmerzen	94,9%	67,0%
Katarakt	17,9%	19,8%
Dauer Symptome-Diagnose	5±9,3 (0-52) Wochen	2,8±4,0 (0-23) Monate
PKP	25,6%	40,4%
Re-PKP	7,7%	13,2%
Dauer Diagnose-PKP	19,6±102 (1-64) Monate	3,1±5,3 (0-22) Monate

### Klinisches Erscheinungsbild

Die Akanthamöben Keratitis wird in der Literatur morphologisch meist durch perineurale Infiltrationen, Ringinfiltrate und stromale Affektionen beschrieben, auch wenn das klinische Bild nicht eindeutig von anderen Keratitiden abzugrenzen ist. [66] In rund 10 bis 23 Prozent können sie im Rahmen einer Mischinfektion auftreten. [41] Aufgrund dieser

nicht eindeutigen Charakteristika, so wie dem Vorhandensein einer Mischinfektion, kommt es in bis zu 90 Prozent der Fälle zu anfänglichen Fehldiagnosen einer viralen, bakteriellen oder fungalen Keratitis. [67] Auch das Vorhandensein von starken, zur Morphologie unverhältnismäßigen Schmerzen kann zur Diagnose leiten.

Das häufigste Erscheinungsbild dieser Studie stellten stromale Beteiligungen dar, 46,2% der Augen präsentierten sich hiermit. Weitere 30,8% zeigten sich mit Ringinfiltrat, 5,1% hatten vordere Synechien und 2,6% ein Hypopyon.

Stromale Infiltrate entstehen durch die Protease-Aktivität der Trophozoiten, wenn sie in das Stroma der Kornea infiltrieren. Diese deuten auf ein verzögertes Krankheitsstadium hin und wurden in weiteren Studien mit 24% bis 54% der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose beschrieben. [68] Die Häufigkeit von Ringinfiltraten wird hier mit 26% bis 50% beschrieben. [68] Da es sich dabei um ein Zeichen einer verzögerten Infektion handelt, deutet dies auf eine frühe Präsentation und Diagnosestellung an der Universitäts Augenklinik Graz hin. Auch das Hypopyon spricht für einen späteren Krankheitsverlauf, in der Studie von Patel und McGhee werden Häufigkeiten zwischen 5% und 54% dokumentiert. [68] Die Häufigkeit von 2,6% unserer Studie lässt erneut eine frühe Präsentation und Diagnosestellung annehmen.

Alle in der Studie eingeschlossenen Personen wiesen eine Symptomatik auf. Die Häufigsten darunter sind Schmerzen mit 94,9%, gefolgt von Photophobien mit 35,9%, Fremdkörpergefühl bei 23,1%, Epiphora bei 17,9% und ein Blepharospasmus bei 5,1%. Diese Zahlen sind schwer zu vergleichen, da in den meisten Studien auf die Morphologie, nicht jedoch auf die Symptomatik der Betroffenen eingegangen wird. Lediglich im Deutschen Akanthamoeben-Register werden Schmerzen bei 67,0% beschrieben. [63]

Aus dem Vergleich zu anderen Studien lässt sich ableiten, dass die Patientinnen und Patienten der Universitäts Augenklinik Graz zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in Bezug auf die Symptomatik ein weniger weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen, meist erfolgte die Vorstellung aufgrund von Schmerzen.

## Visus und Therapie

Die Entwicklung der Sehschärfe ist, neben dem Verschwinden der Symptomatik, der wohl entscheidendste Faktor im Verlauf der Rehabilitation. Da es keine klar definierten Zeitpunkte für Kontrollen im klinischen Setting gibt, sondern diese sich am klinischen Bild und dem Therapieansprechen orientieren, wurde für die einjährige Kontrolle ein Intervall von zwei Monaten vor und nach dem 1-Jahreszeitpunkt beschlossen, bei der zwei, drei und vier jährigen Kontrolle sind es vier Monate vor und nach dem tatsächlichen Zeitpunkt.

Als konservativ-therapeutische Verfahren werden die Monotherapie, Zweifachtherapie und Dreifachtherapie unterschieden. Berücksichtigt werden hierfür Diamidine, Biguanide und antibiotische Augentropfen. Die Monotherapie wurde bei 5,1% angewandt, die Zweifachtherapie bei 28,2% und die Dreifachtherapie bei 66,7%. Dieses Ergebnis unterscheidet sich deutlich von einer Umfrage-Studie aus den USA von 2012, worin 47,6% angaben, Monotherapie in der Vergangenheit angewandt zu haben. Die häufigste Kombination im Allgemeinen war die Kombination aus Biguanid und Diamidin in 37,5%. [54] Im Gegensatz dazu wurde diese Kombination in Graz nur in 9,1% angewendet, die häufigste Zweifachkombination hier stellte die Kombination aus Diamidin und Antibiotikum dar. Auch aus dem Deutschen Akanthamöben-Register entnimmt man eine Häufigkeit der Monotherapie von 20,7%, während die Zweifachtherapie bei 24,7% und die Dreifachtherapie bei 54,5% versucht wurden. [63] Eine multizentrische Studie, an der Kliniken aus England, Italien und Polen mitarbeiten, untersucht derzeit eine neue Behandlungsstrategie durch den Einsatz von Polyhexamethylenbiguanid (PHMB). Das Projekt läuft unter dem Namen ODAK (Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis) und begutachtet die Wirkung von PHMB in den Konzentrationen 0,04%, 0,06% und 0,08% anstelle der bisher üblichen PHMB 0,02% unter den Gesichtspunkten der Anti-Akanthamöben Wirksamkeit, Sicherheit und Toxizität auf die Kornea. Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor. [69]

Zusätzlich wurden topische Kortikosteroide in unsere Studie in 50% bei Monotherapie, in 72,7% bei Zweifachtherapie und in 80,8% bei Dreifachtherapie kombiniert. Im Gegensatz dazu waren es beim Deutschen Akanthamöben-Register 5% bei Monotherapie, 0,8% bei Zweifachtherapie und 5,8% bei Dreifachtherapie.

Der Visusanstieg unter Therapie zeigte bei keiner der Therapien ein signifikant besseres Ergebnis. Eine perforierende Keratoplastik musste am häufigsten (60%) an eine Dreifachtherapie angeschlossen werden, gegenüber 30% bei Zweifachtherapie und 10% bei Monotherapie. Diese Zahlen sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von 10 Fällen mit PKP mit Vorsicht zu betrachten.

Die große Spannweite der Sehschärfe bei Letztvorstellung, reichend von  $\log(\text{MAR})$  2,1 bis  $\log(\text{MAR})$  0,0, deutet darauf hin, dass unter Therapie eine vollständige Erholung der Hornhaut möglich ist, jedoch in fünf Fällen keine Sehschärfe über Licht empfinden, Handbewegungen oder Fingerzählen hinaus erreicht werden konnte.

Ein wichtiger Faktor, der bei der Betrachtung der Visus-Werte berücksichtigt werden sollte, ist die Einschränkung der Sehschärfe nach durchgeführter Keratoplastik. Die Studie einer deutschen Universitätsklinik ergab, dass in 10% bis 30% nach durchgeführter perforierender Keratoplastik ein hoher Astigmatismus auftritt. Ein irregulärer Astigmatismus wird in bis zu 72% festgestellt. Daher müsste, um den tatsächlich höchsten Wert der Sehschärfe erfassen zu können, die Testung mit einer Kontaktlinse vorgenommen werden, die die Verkrümmung der Kornea ausgleicht. [70]

### Dauer bis zur Diagnosestellung und Therapie

Die durchschnittliche Dauer der Symptome bis zur Einleitung einer Akanthamöben spezifischen Therapie beträgt  $4,6 \pm 8,4$  Wochen, die durchschnittliche Dauer der Therapie  $19,9 \pm 27,8$  Wochen. Die Daten des Deutschen Akanthamöben-Register ergeben hierfür eine Dauer von Symptombeginn bis zur Therapie von  $2,8 \pm 4,0$  Monaten, eine weitere Studie mit 116 Teilnehmerinnen und Teilnehmern ergab 27 Tage. Bei Betroffenen, die keine Kontaktlinsen tragen, ist die Dauer mit 50 Tagen signifikant länger. [71]

Es gab keine signifikanten Unterschiede beim Visus nach Symptombdauer. Unterschieden wurden hierfür 3 Gruppen: Gruppe1: bis 1 Woche, Gruppe2: über eine Woche bis 4 Wochen, Gruppe3: über 4 Wochen. Dennoch war der Visus bei Erstvorstellung mit zunehmender Symptombdauer geringer. Der Visus bei Letztvorstellung zeigte in der Gruppe 2 einen schlechteren Outcome ( $\log(\text{MAR})$  0,75), während Gruppe 1 und Gruppe 3 nahe beieinanderlagen ( $\log(\text{MAR})$  0,36 bzw.  $\log(\text{MAR})$  0,38). Als Ursache hierfür wäre es möglich,

dass in Gruppe 3 Symptome angegeben wurden, die vor und unabhängig von der Akanthamöben Keratitis aufgetreten sind und somit fälschlicherweise zur Gruppe 3 zugeordnet wurden. Auch auf das Vorhandensein von Zystenstadien im Abstrich hatte die Dauer der Symptome den gegenteiligen Effekt des erwarteten Einflusses. So konnten sie in Gruppe 1 bei 52,4%, in Gruppe 2 bei 28,6% und in Gruppe 3 bei 14,3% nachgewiesen werden.

Als Ursache für das lange Intervall bis zur Diagnosestellung ist sehr wahrscheinlich die geringe Inzidenz der Akanthamöben Keratitis zu sehen. Wenn man die größte Gruppe von Betroffenen dieser Infektion betrachtet, junge Patientinnen und Patienten mit Kontaktlinsen, könnte man annehmen, dass Schmerzen, Photophobien und Fremdkörpergefühle häufig mit einem trockenen Auge und Reizungen der Konjunktiva und Kornea durch die Kontaktlinse verwechselt werden und daher eigenmächtig Maßnahmen gesetzt werden, bevor eine Ophthalmologin oder ein Ophthalmologe aufgesucht wird.

### Perforierende Keratoplastik

Die Durchführung der PKP hat neben der therapeutischen Indikation auch eine kosmetische Indikation, wobei diese vorrangig der Verbesserung der Sehleistung, wie zum Beispiel bei Narbenbildung im Bereich der Sehachse dient. [72]

Die perforierende Keratoplastik wurde an 25,6% der Augen durchgeführt, 30% davon mussten sich einer Revision unterziehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie aus dem Moorfields London, hier erhielten 25,5% der Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine lamellierende oder perforierende Keratoplastik, in 20% wurde diese wiederholt. [73] Durchschnittlich dauerte es an der Universitäts Augenklinik Graz  $39\pm 65$  Monate von Erstvorstellung bis zur PKP und  $23\pm 33$  Monate von PKP bis zur Re-PKP. Hingegen lag beim Deutschen Akanthamöben-Register die Dauer bei  $3,1\pm 5,3$  Monaten bis zur PKP und bei  $10,3\pm 10,0$  Monaten von der PKP bis zur Re-PKP. [63]

Der Visus bei Letztvorstellung nach PKP ergab ein knapp signifikant schlechteres Ergebnis als bei konservativ behandelten, was sich einerseits durch die Möglichkeit eines Astigmatismus nach PKP, als auch durch die wahrscheinlich schwereren Krankheitsfälle als in der konservativen Gruppe, erklären lässt. Die Berechnung des Vorhandenseins von

Zysten bei Patientinnen und Patienten, die sich einer PKP unterziehen mussten, ergab eine statistische Signifikanz für das Ausbleiben einer PKP bei Zysten. Eine Annahme hierfür wäre, dass Zysten-Stadien die ruhende Form darstellen, während Trophozoiten die aktive Form sind, die das Hornhautgewebe infiltrieren und die Entzündung verursachen.

## Zusammenfassend

Diese Studie hat dazu gedient, die Verläufe der Akanthamöben Keratitiden an der Universitäts Augenklinik Graz über einen Beobachtungszeitraum von 1997 bis 2017 zu evaluieren und verschiedene Therapiemethoden miteinander zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass diese teils fulminant verlaufende Infektion vorwiegend bei der jüngeren Bevölkerung auftritt und Kontaktlinsen als Hauptrisikofaktor zu nennen sind. Die Inzidenz der letzten Jahre ist steigender Tendenz.

Die Diagnostik der Akanthamöben Keratitis stellt eine Herausforderung dar, da sie kein einheitliches morphologisches Bild besitzt, häufig Koinfektionen bestehen und Keratitiden anderer Ätiologie, vor allem der Herpes-Simplex-Keratitis, kongruiert. An Akanthamöben sollte dringend gedacht werden, wenn sich unter laufender Therapie eine Persistenz der Beschwerden darstellt, die Ausprägung der Schmerzsymptomatik der Patientinnen und Patienten nicht mit dem morphologischen Bild übereinstimmt und Kontaktlinsen in der Anamnese bejaht werden.

Therapeutisch wurden die Monotherapie, Zweifachtherapie und Dreifachtherapie unterschieden. Die durchschnittliche Dauer der Akanthamöben spezifischen Therapie betrug  $19,9 \pm 27,8$  Wochen. Zusätzlich wurde an 25,6% der Augen eine perforierende Keratoplastik durchgeführt.

Der größte Anstieg des Visus konnte innerhalb der ersten drei Monate unter Therapie aufgezeichnet werden, die Sehschärfe nahm von initial  $\log(\text{MAR}) 1,1 \pm 0,7$  auf  $\log(\text{MAR}) 0,7 \pm 0,7$  zu.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Akanthamöben Keratitis ist die exakte Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt. Es konnte dennoch eine Übersicht über die Infektionen an der Universitäts Augenklinik Graz gegeben werden, die Vergleiche mit anderen internationalen Studien zulässt.

## Literaturverzeichnis

- [1] R. Lüllmann-Rauch, „Auge,“ in *Taschenlehrbuch Histologie*, R. Lüllmann-Rauch, Hrsg., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2012, pp. 601-628.
- [2] M. Hartmann, M.-A. Pabst und G. Dohr, „Augenlid und Auge,“ in *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*, 5. Auflage Hrsg., Österreich, Facultas Verlag, 2011, pp. 135-139.
- [3] H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, „Structure and Function of the Cornea,“ in *The Cornea*, H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, Hrsg., New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 3-54.
- [4] J. J. Kanski, „Hornhaut,“ in *Klinische Ophthalmologie - Lehrbuch und Atlas*, 6. Auflage Hrsg., J. J. Kanski, Hrsg., München, Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2008, p. 254.
- [5] J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, „Cornea,“ in *Cornea*, Bd. I, A. Patterson, Hrsg., St. Louis, Mosby, 1997, pp. 3-29.
- [6] R. C. Arffa, „Anatomy,“ in *Grayson's Diseases of the Cornea*, 3. Auflage Hrsg., K. Kist, Hrsg., St. Louis, Mosby, 1991, p. 24.
- [7] W. Kühnel, „Sinnesorgane,“ in *Taschenatlas Histologie*, 13. Auflage Hrsg., Stuttgart, Thieme Verlag, 2014, pp. 464-470.
- [8] F. Anderhuber, F. Pera und J. Streicher, „Hornhaut, Cornea,“ in *Waldeyer Anatomie des Menschen*, 19. Auflage Hrsg., J. Streicher, Hrsg., Berlin/Boston, Walter de Gruyter, 2012, pp. 876-879.
- [9] D. Vaughan und T. Asbury, „Hornhaut,“ in *Ophthalmologie - Diagnose und Therapie in der Praxis*, H. König und H. B. Gassmann, Hrsg., Berlin, Springer-Verlag, 1983, pp. 94-117.
- [10] H. Brewitt und M. Zierhut, „Physiologie des Tränenfilms,“ in *Trockenes Auge*, H. Brewitt und M. Zierhut, Hrsg., Heidelberg, Kaden, 2001, pp. 33-42.
- [11] E.-M. Chong, M. Harissi-Dagher und R. Dana, „Wetting of the Ocular Surface and Dry-Eye Disorders,“ in *Principles and Practice of Ophthalmology*, 3. Auflage Hrsg., Bd. Volume I, D. T. Azar und B. A. Blodi, Hrsg., Canada, Saunders Elsevier, 2008, pp. 773-788.
- [12] M. Srinivasan, J. Mascarenhas und C. Prashanth, „Distinguishing infective versus noninfective keratitis,“ *Indian Journal of Ophthalmology*, Bd. 56, Nr. 3, pp. 203-207, 2008.
- [13] H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, „Bacterial and Fungal Keratitis,“ in *The Cornea*, H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, Hrsg., New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 217-270.
- [14] M. Green, A. Apel und F. Stapleton, „Risk Factors and Causative Organisms in Microbial Keratitis,“ *Cornea*, Nr. 27, pp. 22-27, Januar 2008.
- [15] J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, „Bacterial Keratitis,“ in *Cornea*, Bd. II, J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, Hrsg., Sankt Louis, Missouri: Mosby, 1997, pp. 1139-1190.

- [16] A. Saeed, F. D. Arcy, J. Stack, L. M. Collum, W. Power und S. Beatty, „Risk Factors, Microbiological Findings, and Clinical Outcomes in Cases of Microbial Keratitis Admitted to a Tertiary Referral Center in Ireland,“ *Cornea*, Nr. 3, pp. 285-292, April 2009.
- [17] J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, „Herpes Simplex Keratitis,“ in *Cornea*, Bd. II, J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, Hrsg., Sankt Louis, Missouri: Mosby, 1997, pp. 1191-1223.
- [18] J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, „Herpes Zoster Keratitis,“ in *Cornea*, Bd. II, J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, Hrsg., Sankt Louis, Missouri: Mosby, 1997, pp. 1225-1242.
- [19] H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, „Viral Conjunctivitis and Keratitis,“ in *The Cornea*, H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, Hrsg., New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 299-331.
- [20] J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, „Fungal Keratitis,“ in *Cornea*, Bd. II, J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, Hrsg., Sankt Louis, Missouri: Mosby, 1997, pp. 1253-1265.
- [21] N. Panjwani, „Pathogenesis of Acanthamoeba Keratitis,“ *The ocular surface*, Bd. 8, Nr. 2, pp. 70-79, April 2010.
- [22] N. Thebpatiphat, K. M. Hammersmith, F. N. Rocha, C. J. Rapuano, B. D. Ayres, P. R. Laibson, R. C. Eagle und E. J. Cohen, „Acanthamoeba Keratitis: A Parasite on the Rise,“ *Cornea*, Bd. 26, Nr. 6, pp. 701-706, July 2007.
- [23] H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, „Parasitic Infections,“ in *The Cornea*, H. E. Kaufman, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, Hrsg., New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 271-297.
- [24] D. Seal, „Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment,“ *Eye*, Nr. 17, pp. 893-905, 2003.
- [25] W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe und H. Moch, Pathologie, 5. Auflage Hrsg., W. Böcker, H. Denk, P. U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe und H. Moch, Hrsg., München: Elsevier Urban & Fischer, 2012.
- [26] L. J. Girard, J. W. Soper und W. G. Sampson, „Evolution of corneal contact lenses,“ in *Corneal Contact Lenses*, Bd. II, L. J. Girard, Hrsg., Saint Louis, The C.V. Mosby Company, 1970, pp. 12-17.
- [27] H. Hamano und H. E. Kaufman, „Fundamentals of Corneal Anatomy and Physiology,“ in *Corneal Physiology and Disposable Contact Lenses*, H. Hamano und H. E. Kaufman, Hrsg., Boston, Butterworth-Heinemann, 1997, pp. 1-61.
- [28] H. Hamano und H. E. Kaufman, „Contact Lenses,“ in *Corneal Physiology and Disposable Contact Lenses*, H. Hamano und H. E. Kaufman, Hrsg., Boston, Butterworth-Heinemann, 1997, pp. 63-99.
- [29] H. Baron, „Kontaktlinsen: Typen, Materialien, Herstellung,“ in *Kontakt Linsen*, H. Baron, Hrsg., Heidelberg, Verlag Optische Fachveröffentlichung GmbH, 1991, pp. 127-306.
- [30] G. L. Feldman, „Physiologic Aspects of Contact Lense Wear,“ in *Corneal Contact Lenses*, L. J. Girard, J. W. Soper und W. G. Sampson, Hrsg., Saint Louis, The C.V. Mosby Company, 1970, pp. 18-24.

- [31] H. Baron, „Wirkungen von Kontaktlinsen auf das Augensystem,“ in *Kontakt Linsen*, H. Baron, Hrsg., Heidelberg, Verlag Optische Fachveröffentlichung GmbH, 1991, pp. 917-940.
- [32] M. B. Moore, „Parasitic Infections,“ in *The Cornea*, H. E. Kaufmann, B. A. Barron, M. B. McDonald und S. R. Waltman, Hrsg., London, Churchill Livingstone, 1988, pp. 271-297.
- [33] H. Alizadeh, J. Y. Niederkorn und J. P. McCulley, „Acanthamoeba Keratitis,“ in *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, 3. Auflage Hrsg., Bd. I, D. M. Albert, J. W. Miller, D. T. Azar und B. A. Blodi, Hrsg., Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 723-728.
- [34] U. Scheikl, „Untersuchung von Wasserproben aus der Industrie auf freilebende Amöben,“ Universität Wien, Wien, 2009.
- [35] M. S. Gilmore und J.-C. Abad, „Parasitic and Rickettsial Infections,“ in *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, 3. Auflage Hrsg., D. M. Albert und J. W. Miller, Hrsg., Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 139-143.
- [36] J. Walochnik, „Vorkommen von Freilebenden Amöben und Infektionen mit Freilebenden Amöben in Österreich,“ *Denisia*, Nr. 13, pp. 443-455, 17 September 2004.
- [37] J. Walochnik, U. Scheikl und E.-M. Haller-Schober, „Twenty Years of Acanthamoeba Diagnostics in Austria,“ *The Journal of Eukariotic Microbiology*, Nr. 62, pp. 3-11, 2015.
- [38] H. Alizadeh, J. Y. Niederkorn und J. P. McCulley, „Acanthamoeba Keratitis,“ in *Cornea*, Bd. II, J. H. Krachmer, M. J. Mannis und E. J. Holland, Hrsg., Saint Louis, Missouri: Mosby, 1997, pp. 1267-1273.
- [39] J. Walochnik, E.-M. Haller-Schober, H. Kölli, O. Picher, A. Obwaller und H. Aspöck, „Acanthamoeben-Keratitis in Österreich: Klinische, mikrobiologische und epidemiologische Befunde,“ *Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie*, Bd. 23, pp. 17-26, 2001.
- [40] N. J. R. Maycock und R. Jayaswal, „Update on Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes,“ *Cornea*, Bd. 0, Nr. 0, pp. 1-8, 2016.
- [41] J. K. G. Dart, V. P. J. Saw und S. Kilvington, „Perspective Acanthamoeba Keratitis: Diagnoses and Treatment Update 2009,“ *American Journal of Ophthalmology*, Bd. 148, Nr. 4, pp. 487-499, October 2009.
- [42] J. Lorenzo-Morales, N. A. Khan und J. Walochnik, „An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment,“ *Parasite*, Bd. 22, Nr. 10, pp. 1-20, 18 Februar 2015.
- [43] S. Reichart-Peter, K. Manousaridis, H. Dirschmid und S. Mennel, „Akanthamöbenkeratitis mit gutem Outcome,“ *Der Ophthalmologe*, Nr. 7, pp. 653-655, 2017.
- [44] G. Ferrari, S. Matuska und P. Rama, „Double-biguanide therapy for resistant acanthamoeba keratitis,“ *Case Reports in Ophthalmology*, Bd. 2, Nr. 3, pp. 338-342, September 2011.
- [45] F. S. Mah, E. Alfonso, T.-K. Chan, E. D. Donnenfeld, T. Kim und T. P. O'Brien, „Special Resport: Acanthamoeba Keratitis,“ ASCRS, U.S.A., 2007.

- [46] M. Alkharashi, K. Lindsley, H. A. Law und S. Sikder, „Medical interventions for acanthamoeba keratitis,“ *Cochrane Database of Systemic Reviews*, Nr. 2, 24 Februar 2015.
- [47] S. Thomson, C. A. Rice, T. Zhang, R. Edrada-Ebel, F. L. Henriquez und C. W. Roberts, „Characterisation of sterol biosynthesis and validation of 14 $\alpha$ -demethylase as a drug target in Acanthamoeba,“ *Scientific Reports*, Nr. 7, 2017.
- [48] D. Seal, „Acanthamoeba keratits update - incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment,“ *Eye*, Bd. 17, Nr. 8, pp. 893-905, 2003.
- [49] R. Siddiqui, Y. Aqeel und N. A. Khan, „The Development of Drugs against Acanthamoeba Infections,“ *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Bd. 60, Nr. 11, pp. 6441-6450, November 2016.
- [50] K. Aktories, U. Förstermann, K. Starke und F. B. Hofmann, „Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie,“ in *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage Hrsg., München, Urban & Fischer, 2009, pp. 319-376.
- [51] E. Beubler, „Antiinfektive Arzneimittel,“ in *Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, 3. Auflage Hrsg., Wien, Springer Verlag, 2011, pp. 191-215.
- [52] N. Carnt, D. Robaei, S. L. Watson, D. C. Minassian und J. K. G. Dart, „The Impact of Topical Corticosteroids Used in Conjunction with Antiamoebic Therapy on the Outcome of Acanthamoeba Keratitis,“ *Ophthalmology*, 2016.
- [53] J. Walochnik, A. Obwaller, F. Gruber, M. Mildner, E. Tschachler, M. Suchomel, M. Duchêne und H. Auer, „Anti-Acanthamoeba efficacy and toxicity of miltefosine in an organotypic skin equivalent,“ *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Nr. 64, pp. 539-545, 2009.
- [54] C. E. Oldenburg, N. R. Acharya, E. Y. Tu, M. E. Zegans, M. J. Manis, B. D. Gaynor, J. P. Whitcher, T. M. Lietman und J. D. Keenan, „Practice patterns and opinions in the treatment of acanthamoeba keratitis,“ *Cornea*, Bd. 12, Nr. 30, pp. 1363-1368, Dezember 2011.
- [55] D. Meller, M. Pauklin, H. Thomasen, H. Westekemper und K.-P. Steuhl, „Amnionmembrantransplantation am menschlichen Auge,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 108, Nr. 14, pp. 243-248, 8 April 2011.
- [56] Y. A. Khan, R. T. Kashiwabuchi, S. A. Martins, J. Castro-Combs, S. Kalyani, P. Stanley, D. Flikier und A. Behrens, „Riboflavin and Ultraviolet Light A Therapy as an Adjuvant Treatment for Medically Refractive Acanthamoeba Keratitis: Report of 3 Cases,“ *Ophthalmology*, Bd. 2, Nr. 118, pp. 324-331, 2011.
- [57] J. Braun, „Die Kontaktlinsenpenetration in Deutschland - Das Ergebnis einer empirischen Erhebung sowie eine Analyse zur Kundenzufriedenheit,“ Hochschule Aalen, Aalen, 2012.
- [58] Z. d. A. ZVA, „Marktdaten Augenoptik - Ergebnisse der Brillenstudie 2011 des Institutes für Demoskopie, Allensbach,“ Zentralverband der Augenoptiker ZVA, Allensbach, 2011.

- [59] Z. f. A. ZVA, „Marktdaten Augenoptik - Ergebnisse der Brillenstudie 2014 des Institutes für Demoskopie, Allensbach,“ Zentralverband für Augenoptiker ZVA, Allensbach, 2014.
- [60] J. Braun, „Die Kontaktlinsenpenetration in Deutschland - Das Ergebnis einer empirischen Erhebung sowie eine Analyse zur Kundenzufriedenheit,“ Hochschule Aachen, Aachen, 2012.
- [61] Optikum, „Der europäische Weichlinsen- und Pflegemittelmarkt 2012,“ 15 Mai 2013. [Online]. Available: <https://www.optikum.at/der-europaische-weichlinsen-und-pflegemittelmarkt-2012/>. [Zugriff am 16 Oktober 2017].
- [62] Ö. O. G. ÖOG, „Bis 2050 wird die Hälfte der Weltbevölkerung kurzsichtig sein,“ Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft ÖOG, Wien, 2017.
- [63] Landesstatistik Steiermark, „Historische Entwicklung der steirischen Bevölkerung,“ Das Land Steiermark, Österreich, 2017.
- [64] L. Daas, N. Szentmary, T. Eppig, A. Langenbucher, A. Hasenus, M. Roth, E. Saeger, B. Nölle, B. Lippmann, D. Böhringer, T. Reinhard, C. Kelbsch, E. Messmer, U. Pleyer, S. Roters, A. Zhivov, K. Engelmann, J. Schrecker, L. Zumhagen, H. Thieme, R. Darawsha, T. Meyer-ter-Vhen, B. Dick, I. Görsch, M. Hermel, M. Kohlhaas und B. Seitz, „Das Deutsche Acanthamoebenkeratitis-Register,“ *Ophthalmologe*, Nr. 9, pp. 752-763, 2015.
- [65] C. F. Radford, D. C. Minassian und J. K. Dart, „Acanthamoeba keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors,“ *British Journal of Ophthalmology*, Nr. 86, pp. 536-542, 2002.
- [66] K. R. Wilhelmus, D. B. Jones, A. Y. Matoba, M. Bowes Hamill, S. C. Pflugfelder und M. P. Weikert, „Bilateral Acanthamoeba Keratitis,“ *American Journal of Ophthalmology*, pp. 193-197, 2008.
- [67] C. Meltendorf und G. Duncker, „Acanthamoeben-Keratitis,“ *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, Nr. 228, pp. 29-43, 2011.
- [68] I. Claerhout, A. Goegebuer, C. Van Den Broecke und P. Kestelyn, „Delay in diagnosis and outcome of Acanthamoeba keratitis,“ *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Bd. 8, Nr. 242, pp. 648-653, 2004.
- [69] D. V. Patel und C. N. McGhee, „Acanthamoeba keratitis: a comprehensive photographic reference of common and uncommon sign,“ *Clinical and Experimental Ophthalmology*, Nr. 37, pp. 232-238, 2009.
- [70] ODAK, „ODAK - Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis,“ 2013. [Online]. Available: <http://www.odak-project.eu>. [Zugriff am 19 Oktober 2017].
- [71] J. Feuerstacke, O. Hellwinkel, I. Naydis, S. Linke und M. Klemm, „Astigmatismus nach Keratoplastik - Einfluss der übereinstimmenden Augenseiten,“ *Der Ophthalmologe*, Nr. 111, pp. 846-852, April 2014.
- [72] J. Ross, S. L. Roy, W. D. Mathers, D. C. Ritterband, J. S. Yoder, T. Ayers, R. D. Shah, M. E. Samper, C. Y. Shih, A. Schmitz und A. C. Brown, „Clinical Characteristics of Acanthamoeba Keratitis Infections in 28 States, 2008 to 2011,“ *Cornea*, Nr. 33, pp. 161-168, 2014.

- [73] A. S. Kitzmann, K. M. Goins, J. E. Sutphin und M. D. Wagoner, „Keratoplasty for Treatment of Acanthamoeba Keratitis,“ *American Academy of Ophthalmology*, Nr. 116, pp. 864-869, 2009.
- [74] D. Robaei, N. Carnt, D. C. Minassian und J. K. Dart, „Therapeutic and Optical Keratoplasty in the Management of Acanthamoeba Keratitis,“ *American Academy of Ophthalmology*, Nr. 122, pp. 17-24, 2015.
- [75] K. Neese, „U.S. Food and Drug Administration,“ 15 Mai 2006. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108652.htm>. [Zugriff am 9 August 2016].
- [76] A. B. Epstein, „In the aftermath of the Fusarium keratitis outbreak: What have we learned?,“ *Clinical ophthalmology*, pp. 355-366, 2007.
- [77] AMO® Advanced Medical Optics, „Abbott Medical Optics,“ 25 Mai 2007. [Online]. Available: <http://abbottmedicaloptics.com/pdf/pr-cmp.pdf>. [Zugriff am 9 August 2016].
- [78] J. C. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings und e. al., *Physiologie*, 2. Auflage Hrsg., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010.
- [79] F. Grehn, „Untersuchungsmethoden des Ophthalmologen,“ in *Augenheilkunde*, 31. Auflage Hrsg., F. Grehn, Hrsg., Berlin, Springer, 2012, pp. 33-57.
- [80] M. Bach und G. Kommerell, „Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm - Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung,“ *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Nr. 212, pp. 190-195, 1998.
- [81] R. L. Niederer und C. N. McGhee, „Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease,“ *Progress in Retinal and Eye Research*, Bd. 29, pp. 30-58, Januar 2010.
- [82] J.-H. Chang, E. E. Gabison, T. Kato und D. T. Azar, „Corneal neovascularization,“ *Current Opinion in Ophthalmology*, Nr. 12, pp. 242-249, 2001.