



AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK DER AUGENHEILKUNDE
DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Fuchsluger, FEBO MSc MHBA

Retrospektive Datenauswertung der Akanthamöben- und
bakteriellen Keratitis an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und
am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock
von 1999–2019

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON:
TAOS BATAL
GEB. AM 11.12.1996
IN NORDEN (DEUTSCHLAND)

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Fuchsluger, FEBO MSc MHBA,
Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde,
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Steffen Emmert,
Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Andreas Stahl, FEBO,
Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde,
Universitätsmedizin Greifswald

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

Vorwort

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Es wurde das generische Maskulinum gewählt. Jegliche Bezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf beide Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Die Kornea | 1 |
| 1.1.1 | Anatomie | 1 |
| 1.1.2 | Physiologie | 3 |
| 1.2 | Akanthamöbenkeratitis | 4 |
| 1.2.1 | Definition | 4 |
| 1.2.2 | Epidemiologie | 4 |
| 1.2.3 | Kontaktlinsenträger | 4 |
| 1.2.4 | Nicht-Kontaktlinsenträger | 5 |
| 1.2.5 | Alter und Geschlecht | 5 |
| 1.2.6 | Temperatureinfluss | 6 |
| 1.2.7 | Pathogenese | 6 |
| 1.2.8 | Klinisches Erscheinungsbild | 7 |
| 1.2.9 | Diagnostik | 8 |
| 1.2.10 | Konservative Therapie | 9 |
| 1.2.11 | Chirurgische Therapie | 11 |
| 1.3 | Bakterielle Keratitis | 12 |
| 1.3.1 | Definition | 12 |
| 1.3.2 | Epidemiologie | 12 |
| 1.3.3 | Risikofaktoren | 13 |
| 1.3.4 | Kontaktlinsenträger | 13 |
| 1.3.5 | Nicht-Kontaktlinsenträger | 14 |
| 1.3.6 | Alter und Geschlecht | 15 |
| 1.3.7 | Erregerspektrum | 15 |
| 1.3.8 | Pathogenese | 16 |
| 1.3.9 | Klinisches Erscheinungsbild | 17 |
| 1.3.10 | Diagnostik | 19 |
| 1.3.11 | Konservative Therapie | 20 |
| 1.3.12 | Chirurgische Therapie | 22 |
| 1.4 | Ziel der Arbeit | 23 |
| 2 | Material und Methoden | 24 |
| 2.1 | Patientenauswahl | 24 |
| 2.2 | Datenerhebung | 25 |
| 2.3 | Datenanalyse | 29 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Epidemiologische Daten | 30 |
| 3.2 | Erregerspektrum bei bakterieller Keratitis | 35 |
| 3.3 | Risikofaktoren | 36 |
| 3.3.1 | Kontaktlinsenträger | 36 |
| 3.3.2 | Nicht-Kontaktlinsenträger | 38 |
| 3.4 | Betreuungsart | 39 |
| 3.5 | Klinische Befunde und Symptome | 40 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.6 | Diagnostik | 44 |
| 3.7 | Therapie | 50 |
| 3.7.1 | Konservative Therapie..... | 50 |
| 3.7.2 | Chirurgische Therapie | 56 |
| 3.8 | Visusentwicklung und Follow-up | 63 |
| 3.9 | Linsenstatus der Patienten..... | 71 |
| 3.10 | Mischinfektionen: | 72 |
| 4 | Diskussion | 73 |
| 4.1 | Epidemiologische Daten | 73 |
| 4.2 | Geschlecht und Alter | 74 |
| 4.3 | Kontaktlinsenträger | 74 |
| 4.4 | Nicht-Kontaktlinsenträger | 76 |
| 4.5 | Klinisches Bild und Betreuungsart | 77 |
| 4.6 | Diagnostik | 79 |
| 4.7 | Erregerspektrum | 80 |
| 4.8 | Zeit vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung | 81 |
| 4.9 | Therapie | 82 |
| 4.10 | Visusentwicklung und Follow-up | 85 |
| 4.11 | Linsenstatus der Patienten..... | 87 |
| 4.12 | Mischinfektionen | 88 |
| 4.13 | Stärken und Schwächen der Arbeit..... | 89 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 90 |
| 6 | Schlussfolgerungen..... | 93 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 95 |
| 8 | Eidesstattliche Erklärung | 100 |
| 9 | Danksagung..... | 101 |
| 10 | Curriculum Vitae..... | 102 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| α | Signifikanzniveau alpha |
| Abb. | Abbildung |
| AK | Akanthamöbenkeratitis |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| FU | Follow-up |
| KFM | konfokale Mikroskopie |
| KL | Kontaktlinse |
| KP | Keratoplastik |
| mm | Millimeter |
| mm ² | Quadratmillimeter |
| MRSA | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> |
| MVZ | Medizinisches Versorgungszentrum |
| neg | negativ |
| OP | Operation |
| p | <i>probabilitas</i> , Wahrscheinlichkeit |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PHMB | Polyhexamethylenbiguanid |
| pKP | perforierende Keratoplastik |
| pos | positiv |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| <i>spp.</i> | Art bzw. Spezies |
| <i>Staph.</i> | <i>Staphylococcus</i> |
| Tab. | Tabelle |
| v. a. | vor allem |
| VK | Vorderkammer |
| VKP | Vorderkammerpunktion |
| μm | Mikrometer |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Aufbau der Kornea..... | 1 |
| Abbildung 2: Jährliche Fallzahl Akanthamöbenkeratitis von 2001–2019..... | 30 |
| Abbildung 3: Saisonale Verteilung Akanthamöbenkeratitis | 31 |
| Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung Akanthamöbenkeratitis | 32 |
| Abbildung 5: Jährliche Fallzahl bakterieller Keratitiden von 1999 bis 2019..... | 33 |
| Abbildung 6: Saisonale Verteilung der bakteriellen Keratitis | 33 |
| Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung bakterieller Keratitis | 34 |
| Abbildung 8: Erregerkonstellation bei bakterieller Keratitis | 35 |
| Abbildung 9: Bakterienarten bei bakterieller Keratitis | 35 |
| Abbildung 10: Anteil der Kontaktlinsenträger bei Akanthamöben- und bakterieller Keratitis. | 36 |
| Abbildung 11: Schmerzangaben bei Akanthamöben- und bakterieller Keratitis..... | 40 |
| Abbildung 12: Einteilung der Keratitiden in Schweregrade..... | 41 |
| Abbildung 13: Schweregrad bei Akanthamöbenkeratitis | 43 |
| Abbildung 14: Schweregrad bei bakterieller Keratitis | 43 |
| Abbildung 15: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei Akanthamöbenkeratitis | 44 |
| Abbildung 16: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei bakterieller Keratitis | 45 |
| Abbildung 17: Diagnostik bei Akanthamöbenkeratitis..... | 47 |
| Abbildung 18: Art der Diagnosestellung bei Akanthamöbenkeratitis | 48 |
| Abbildung 19: Diagnostik bei bakterieller Keratitis..... | 49 |
| Abbildung 20: Art der Diagnosestellung bei bakterieller Keratitis | 50 |
| Abbildung 21: Antibiotikagabe bei Akanthamöbenkeratitis | 52 |
| Abbildung 22: Antibiotikagabe bei bakterieller Keratitis | 55 |
| Abbildung 23: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus bei Akanthamöbenkeratitispatienten mit und ohne OP..... | 64 |
| Abbildung 24: Visus bei Akanthamöbenkeratitis nach drei bis neun Monaten | 64 |
| Abbildung 25: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus von Akanthamöbenkeratitispatienten mit und ohne Steroidtherapie | 66 |
| Abbildung 26: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus von Patienten einer bakteriellen Keratitis mit und ohne OP | 68 |
| Abbildung 27: Visus bei bakterieller Keratitis nach drei bis neun Monaten | 68 |
| Abbildung 28: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus bei Patienten einer bakteriellen Keratitis mit und ohne OP | 70 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Risikofaktoren von bakteriellen Keratitiden | 13 |
| Tabelle 2: Erregerspektrum bakterieller Keratitiden..... | 16 |
| Tabelle 3: Ausschnitt der Visuswerte in log(MAR)..... | 27 |
| Tabelle 4: Aufteilung der Akanthamöbenkeratitisfälle nach Linsenart ^a | 37 |
| Tabelle 5: Aufteilung der Fälle bakterieller Keratitis nach Linsenart ^a | 37 |
| Tabelle 6: Betreuungsart bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 39 |
| Tabelle 7: Betreuungsart bei bakterieller Keratitis ^a | 39 |
| Tabelle 8: Weitere Hornhautbefunde bei verschiedenen Keratitisstadien ^a | 42 |
| Tabelle 9: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei Akanthamöbenkeratitis nach verschiedenen Patientengruppen ^{a,b} | 44 |
| Tabelle 10: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei bakterieller Keratitis nach verschiedenen Patientengruppen ^{a,b} | 46 |
| Tabelle 11: Untersuchungsmaterial bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 47 |
| Tabelle 12: Untersuchungsmaterial bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 49 |
| Tabelle 13: Therapieform und Applikation bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 51 |
| Tabelle 14: Zusätzliche Therapie bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 52 |
| Tabelle 15: Vergleich des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 52 |
| Tabelle 16: Therapieform und Applikation bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 53 |
| Tabelle 17: Zusätzliche Therapie bei bakterieller Keratitis ^a | 55 |
| Tabelle 18: Vergleich des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 56 |
| Tabelle 19: Patientencharakteristik mit und ohne Operation bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 56 |
| Tabelle 20: Diagnostik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 57 |
| Tabelle 21: Klinik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 57 |
| Tabelle 22: Therapie des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 58 |
| Tabelle 23: Patientencharakteristik mit und ohne Operation bei bakterieller Keratitis ^a | 58 |
| Tabelle 24: Diagnostik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 59 |
| Tabelle 25: Klinik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 59 |
| Tabelle 26: Therapie des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis ^a | 60 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 27: Revisions-OP bei Akanthamöbenkeratitis ^a | 61 |
| Tabelle 28: Revisions-OP bei bakterieller Keratitis ^a | 62 |
| Tabelle 29: Vergleich des Erstvisus, des Endvisus und der Visusänderung bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 63 |
| Tabelle 30: Vergleich des Erstvisus, des Endvisus und der Visusänderung bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 65 |
| Tabelle 31: Betreuungszeit verschiedener Patienten bei Akanthamöbenkeratitis ^{a,b} | 66 |
| Tabelle 32: Vergleich von Erstvisus, Endvisus und Visusänderung bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 67 |
| Tabelle 33: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und der Visusänderung bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 69 |
| Tabelle 34: Betreuungszeit von verschiedenen Patientengruppen bei bakterieller Keratitis ^{a,b} | 70 |
| Tabelle 35: Linsenstatus bei Patienten mit Akanthamöbenkeratitis ^a | 71 |
| Tabelle 36: Linsenstatus bei Patienten mit bakterieller Keratitis ^a | 72 |

1 Einleitung

1.1 Die Kornea

1.1.1 Anatomie

Die Kornea oder Hornhaut bildet gemeinsam mit der Sklera, der Lederhaut, die *Tunica fibrosa bulbi*. Sie besitzt vertikal einen Durchmesser von ca. 11,5 mm und horizontal von ca. 12 mm. Die Dicke der Hornhaut nimmt in Richtung Peripherie zu und beträgt im zentralen Bereich etwa 540 μm (1,2). Die Kornea bildet das durchsichtige Fenster des Auges und ist am *Limbus corneae* in die Sklera integriert. Sie dient nicht nur zum Schutz des Auges, sondern stellt mit +43 Dioptrien ungefähr drei Viertel der Gesamtbrechkraft des Auges zur Verfügung. Histologisch betrachtet weist die Hornhaut einen fünfschichtigen Aufbau auf: Es werden das Epithel, die Bowman-Membran, das Stroma, die Descemet-Membran und das Endothel unterschieden (1–3).

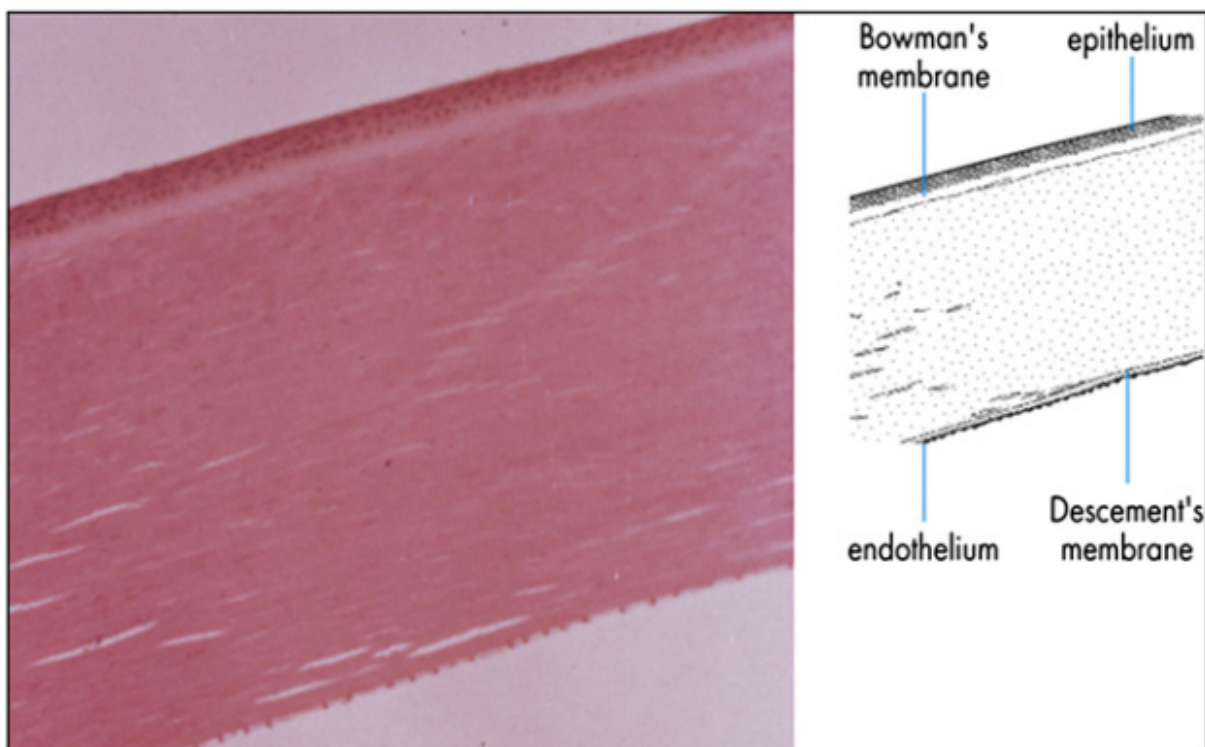


Abbildung 1: Aufbau der Kornea

Quelle: DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg. März 2011 (4)

Das **Epithel** bildet die äußerste Schicht und besteht aus unverhorntem, mehrschichtigem Plattenepithel. Dieses setzt sich aus Säulenzellen, welche über Hemidesmosomen mit der Basalmembran verbunden sind, aus ca. drei Reihen Stachelzellen und zwei Reihen oberflächlichem Plattenepithel zusammen. Die Oberfläche des Plattenepithels ist durch Mikrofalten und Mikrovilli stark vergrößert. Dadurch können der Tränenfilm und die Muzine besser an diesem anhaften. Nach wenigen Tagen werden die oberflächlichen Zellen mit dem Tränenfilm abgeschilfert (1). Diese Zellen bilden durch ihre *Tight junctions* eine Diffusionsbarriere gegenüber dem Tränenfilm, sodass ein Eindringen von Keimen und Flüssigkeit verhindert wird (3). Die **Bowman-Membran** (*Lamina limitans anterior*) oder Bowman-Lamelle ist über die Basalmembran mit dem oberen Epithel verbunden und bildet das oberflächliche, azelluläre Stroma, welches aus Kollagenfibrillen vom Typ I besteht und ca. 18 µm dick ist. Die Membran ist nicht regenerationsfähig und bildet bei einer Verletzung eine Hornhautnarbe (1–3,5,6). Das **Stroma** setzt sich aus Kollagenfibrillen vorwiegend vom Typ I, Proteoglykanen, Wasser und Fibroblasten zusammen, die hier Keratozyten genannt werden. Neben den Kollagenfibrillen vom Typ I befinden sich weiterhin noch Kollagen der Typen III, V und VI im Stroma. Dieses bildet 90 % der Hornhaut aus, ist ebenfalls nicht regenerationsfähig und besitzt einen durchschnittlichen Wassergehalt von ca. 75–80 %. Die regulär angeordneten Kollagenfasern sind zu Lamellen zusammengefasst. Zwischen diesen befinden sich die Fibroblasten, welche je nach Lamelle eine andere Verlaufsrichtung aufweisen. Durch diese Anordnung wird die optische Transparenz aufrechterhalten (1–3,5,6). Die **Descemet-Membran**, welche etwa 8–10 µm dick ist, besteht ebenfalls aus Kollagenfasern, welche aber im Gegensatz zu denen des Stromas vom Typ VIII sind. Der vordere Bereich der Membran hat sich *in utero* entwickelt, während der hintere Bereich von Endothelzellen immer wieder gebildet wird und dementsprechend regeneratives Potenzial besitzt (1–3). Die unterste Schicht der Kornea bildet das **Endothel**. Dieses ist aus einfachen polygonalen Zellen aufgebaut und mit der Descemet-Membran verbunden. Über *Tight junctions* bildet es eine Diffusionsbarriere gegenüber dem Kammerwasser. Kennzeichnend für das Endothel ist die Pumpfunktion der Hornhaut. Überschüssiges Wasser aus dem Stroma wird über das Endothel herausgepumpt. Dadurch ist es essenziell für die Transparenz der Hornhaut. Voraussetzung hierfür ist eine hohe Zelldichte, welche mit ca. 2500 Zellen pro mm² gegeben ist. Die Zellen nehmen jährlich

um ca. 0,6 % ab und sind nicht teilungsfähig, vielmehr vergrößern sich benachbarte Zellen kompensatorisch. Bei einer Zelldichte von 500 mm² entwickelt sich ein Stroma- und Epithelödem, welches zur Sehverschlechterung führt (1).

1.1.2 Physiologie

Ernährung: Die Hornhaut ist ein bradytrophes Gewebe, welches zellarm ist und keine Gefäße besitzt. Dementsprechend ist die Stoffwechselaktivität der Hornhaut niedrig. Die Nährstoffe, beispielsweise Aminosäuren und Glukose, gelangen über drei Wege zur Hornhaut:

- durch Diffusion über die konjunktivalen Blutgefäßschlingen am Limbus,
- durch Diffusion über das Kammerwasser,
- durch Diffusion aus dem Tränenfilm (1,3).

Innervation: Die Hornhaut gehört zu den am dichtesten innervierten Geweben des menschlichen Körpers, da das Epithel von freien Nervenendigungen des *Nervus ophthalmicus*, dem ersten Trigeminusast, umgeben ist. Diese Nervenfasern strahlen vom Limbus aus in die Kornea ein und sorgen einerseits für den schützenden Lidschlussreflex und bedingen andererseits die starken Schmerzen bei einer Hornhautverletzung (2).

Transparenz: Die Transparenz der Kornea, welche für das Sehen essentiell ist, entsteht aufgrund von zwei histologischen Faktoren: Zum einem liegt es an der Lamellenstruktur der Kollagenfasern im Stroma, welche eine regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen darstellt. Zum anderen ist der konstante Wassergehalt im Stroma von entscheidender Bedeutung. Die hydrophilen Proteoglykane binden das Wasser im Stroma, während das Endothel das Wasser über die Na⁺/K⁺-ATPase und Aquaporin 1 herauspumpt. Ebenfalls für Transparenz sorgt die faltenfreie Oberfläche von Endothel und Epithel, welche durch den Augeninnendruck bedingt ist (2,3,5).

Tränenfilm: Der Tränenfilm besteht aus drei Schichten und befindet sich präkorneal. Er verleiht dem rauen Epithel eine glatte Oberfläche, wodurch der Patient scharf sehen kann. Der Tränenfilm dient jedoch nicht nur dem Sehvermögen des Auges, sondern schützt die Kornea auch. Diese Funktion des Tränenfilms ist durch das bakterizide Lysozym gegeben (2,3,5).

1.2 Akanthamöbenkeratitis

1.2.1 Definition

Die Akanthamöbenkeratitis ist eine Hornhautentzündung, welche durch ubiquitär lebende Protozoen, die namensgebenden Akanthamöben, verursacht wird. Sie befinden sich zum Beispiel in Wasser, Luft und Bodenerde, in Saunen und Whirlpools. Es werden zwei Lebensformen der Akanthamöben unterschieden: Zum einen die vegetative Form, der Trophozoit, welcher sich von Algen, Pilzen und Bakterien ernährt, und zum anderen die ruhende Zyste, die einen reduzierten Stoffwechsel besitzt. Letztere Form wird auch als umweltresistente Variante der Akanthamöben definiert, welche gegenüber starken Temperatureinflüssen, Chemotherapeutika oder hoher UV-Strahlung resistent ist (7–9). Diese Form der Keratitis kann zu einem erheblichen Visusverlust führen (10,11).

1.2.2 Epidemiologie

1974 konnten erstmalig Akanthamöbenkeratitiden bei Patienten nachgewiesen werden. In den letzten Jahren stieg die Inzidenz der Infektion an. Kontaktlinsen (KL) gehören zum größten Risikofaktor, sodass die Zahl der Fälle auf einen je 33.000 Patienten mit weichen Kontaktlinsen geschätzt wird (11,12). Die Akanthamöbeninfektion zählt heute noch zu den seltenen Erkrankungen und wird laut der Orphanet-Datenbank mit einer Prävalenz von ca. eins bis neun je 100.000 Einwohner angegeben (13).

1.2.3 Kontaktlinsenträger

Den größten Risikofaktor in den Industrieländern stellen Kontaktlinsen dar, sodass deren Träger 90 % der Akanthamöbenfälle ausmachen. Dies ist in Schwellenländern nicht der Fall – laut Studien stellen Kontaktlinsen in Südindien in nur 0–2 % der Fälle einen Risikofaktor dar, da diese Form der Sehhilfe außerhalb von Industrieländern wenig etabliert ist (14). Verunreinigte Kontaktlinsenbehälter stellen einen Nährboden für die Vermehrung von Akanthamöben und damit einen primären Risikofaktor dar. Neben der Befüllung der Behälter mit Kontaktlinsenflüssigkeit gehört auch eine schlechte Linsenhygiene zu den Ursachen der Infektion. Studien belegten, dass das

Befüllen der Behälter mit Wasser das Risiko einer Akanthamöbenkeratitis um das 4,4-fache erhöht (7). Zusätzlich zu diesen Risikofaktoren ist auch das Baden oder die Reinigung der Kontaktlinsen mit Leitungswasser eine Gefahr für eine mögliche Kontamination (15–19). Die meisten zur Verfügung stehenden Lösungsmittel für Kontaktlinsen sind wirkungslos gegen die Vermehrung von Akanthamöben, da lediglich wasserstoffperoxidhaltige Lösungen diese effizient abtöten. Neben einer Kontamination können Kontaktlinsen auch zu Mikrotraumen der Hornhaut führen und somit als Eintrittspforte für Mikroorganismen fungieren (7).

Weiche Kontaktlinsen sind dabei ein größerer Risikofaktor als harte Kontaktlinsen, da erstere eine stärker haftende Oberfläche besitzen, wodurch der Trophozoit besser zur Hornhaut gelangen kann (7). Nicht nur die Linsenart hat einen Einfluss auf die Infektionswahrscheinlichkeit, sondern auch die Tragedauer der Kontaktlinsen. Tageslinsen werden einmal getragen und nicht aufbewahrt wie beispielsweise Monatslinsen. Dementsprechend zeigen Tageslinsen ein geringeres Risikoprofil (15).

1.2.4 Nicht-Kontaktlinsenträger

Neben den Kontaktlinsen spielen auch direkte Verunreinigungen des Auges eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Keratitis. In Schwellenländern wie Indien, wo der Gebrauch der Kontaktlinsen nicht etabliert ist, wird die Infektion meist durch direkte Einwirkung von verschmutztem Wasser oder Erde auf das Auge in Kombination mit einem Hornhauttrauma hervorgerufen (14). Studien zeigten ebenfalls, dass ein niedriger sozioökonomischer Status einer Person Einfluss auf die Krankheitsentstehung hat (10,15,20).

1.2.5 Alter und Geschlecht

Die Akanthamöbenkeratitis kann in jedem Alter vorkommen, besonders häufig sind jedoch Personen im jungen und mittleren Alter, da sie häufiger Kontaktlinsen tragen (7,21). Aber auch Patienten mit einem geschwächten Immunsystem sind aufgrund der verminderten Immunabwehr gegen die Protozoen einem größeren Infektionsrisiko ausgesetzt (22,23). Das Risiko, an einer Akanthamöbenkeratitis zu erkranken, ist unabhängig vom Geschlecht gleich groß (7,21).

1.2.6 Temperatureinfluss

In einer Studie von Randag et al. aus dem Jahr 2019 wurde gezeigt, dass in den Niederlanden Fälle vermehrt im Sommer und Herbst auftraten. Eine hohe Fallzahl in diesen Zeiträumen wurde auch in Kanada und in Neuseeland beobachtet. Eine Erklärung dafür ist, dass Amöben bei warmen Temperaturen gut gedeihen und der Übergang von der Zyste zum mobilen Trophozoiten *in vitro* bei einer Temperatur von 30 Grad optimal erfolgt (11). Ein anderer Erklärungsansatz zeigt, dass Menschen bei warmen Wetter vermehrt die Nähe zum Wasser aufsuchen und auch Wassersport betreiben, wodurch zunehmend Kontakt zur Bodenerde, Wasser, Staub und Insekten besteht (19).

1.2.7 Pathogenese

Die Pathogenese der Akanthamöbenkeratitis erfolgt über mehrere Schritte. Zunächst erfolgt die Adhäsion an die Hornhaut über Proteine der Akanthamöben, beispielsweise mannose- und lamininbindendes Protein. Daraufhin folgt die Enzymfreisetzung der Trophozoiten, darunter befinden sich Proteasen, Ecto-ATPase, Phospholipasen, Glycosidasen und Acanthaporin. Mithilfe dieser Enzyme bauen die Akanthamöben die Hornhautschichten ab und induzieren die Apoptose der Wirtszellen. Sobald das Stroma abgebaut ist, können die Amöben die Hornhaut durchdringen. Hierbei können Nerven infiltriert werden, welches als das klinische Bild der radialen Keratoneuritis erscheint (7,24–26).

Aufgrund der hohen Interaktion mit Leukozyten in der Vorderkammer ist eine intraokulare Infektion selten zu beobachten. Zur Pathogenität spielt auch der Übergang von der vegetativen Form, den Trophozoiten, zur zystischen Form eine wichtige Rolle (7).

1.2.8 Klinisches Erscheinungsbild

Die Akanthamöbenkeratitis lässt sich im frühen Stadium schwierig diagnostizieren. In etwa 75–90 % der Fälle wird sie falsch diagnostiziert (7,15). Laut Deutschem Akanthamöbenkeratitisregister wurde bei 46,7 % der Herpeskeratitiden, bei 25,2 % der mykotischen und bei 3,9 % der bakteriellen Keratitiden fälschlicherweise die Akanthamöbenkeratitis nicht richtig diagnostiziert (15,27). Weiterhin liegen in ungefähr 10–23 % der Fälle eine Mischinfektion mit anderen Erregern wie z. B. Viren, Bakterien oder Pilzen vor (15,28).

Die Keratitis tritt meist einseitig auf, kann aber auch beide Augen betreffen und kennzeichnet sich durch starke Schmerzen zu Beginn aus, die nicht mit dem klinischen Bild korrelieren. Der Schmerz wird durch Proteasen ausgelöst, welche von den Trophozoiten sezerniert werden. Neben Schmerzen gehören auch Sehstörungen, Augenrötungen, vermehrter Tränenfluss und Fremdkörperempfindungen zu den Symptomen der Akanthamöbenkeratitis (7,13,29).

Unter der Spaltlampe zählt zum klinischen Bild im Frühstadium die Epithelopathie mit punktueller Keratopathie, Epitheloase, subepithelialen Infiltraten, Pseudodendriten oder perineuralen Infiltraten (7,13,29). Die Epithelveränderungen und die multifokalen Infiltrate treten in den ersten zwei Wochen auf (15). Die Pseudodendriten können den Dendriten bei einer Herpeskeratitis ähnlich sein, aber bei den Pseudodendriten fehlen die knotenartigen Verdickungen an den Enden der Erosion (7,15). Daher kann sich im Frühstadium eine Akanthamöbenkeratitis klinisch wie eine Herpeskeratitis darstellen und im Spätstadium einer bakteriellen oder mykotischen Keratitis ähneln (7,13,29). Besonders die radialen, perineuralen Infiltrate sind charakteristisch für die Akanthamöbenkeratitis im Frühstadium. Bei 63 % der Patienten lassen sie sich im ersten Monat darstellen (7,13,15,29) und bilden sich im Spätstadium wieder zurück. Das Fortschreiten der Infiltrate vom Epithel zum Stroma spiegelt den Schweregrad der Krankheit wider. Multifokale Stromainfiltrate lassen sich nach zwei Wochen nachweisen (13,15). Im Spätstadium lassen sich ringförmige Stromainfiltrate, eventuell eine radiale Keratoneuritis, Satellitenläsionen, Ulzerationen oder Abszesse darstellen. Hierbei deuten die Ringinfiltrate, welche bei ca. 50 % der Patienten vorkommen, auf ein fortgeschrittenes Stadium hin (7,15).

Häufige Komplikationen bei einer Akanthamöbenkeratitis sind breite vordere Synechien, ein sekundäres Glaukom, eine Irisatrophie oder eine Katarakt. Seltener kommt es zu einer Uveitis anterior, einem Hypopyon, einer Skleritis, einer Chorioretinitis oder einer Netzhautvaskularisation (7,15). Die Skleritis kommt in 10 % der Fälle vor und ist vermutlich eher sekundär durch das Eindringen der Amöben und die darauffolgende Entzündungsreaktion zu erklären (7,28). Ebenso kann eine Limbitis sowohl im frühen als auch im späten Stadium festgestellt werden (30).

1.2.9 Diagnostik

Eine vorläufige Diagnose der Akanthamöbenkeratitis kann mittels konfokaler In-vivo-Mikroskopie gestellt werden. Eine definitive Diagnosestellung ist nur mittels Kultur, Histologie oder Akanthamöben-DNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) möglich, wobei die Diagnostik über den Kulturnachweis den Goldstandard darstellt (7,13,15,31). Eine Serologie wird bei einer Akanthamöbenkeratitis nicht durchgeführt, da aufgrund der ubiquitär vorhandenen Akanthamöben auch bei gesunden Menschen die spezifischen Antikörper positiv sein können (13). Die Behandlung der Keratitis anhand klinischer Zeichen und Symptome wird schon nach Entnahme der Proben begonnen, insbesondere dann, wenn perineurale Infiltrate zu sehen sind und positive Ergebnisse mittels konfokaler Mikroskopie vorhanden sind. Alle Diagnosen sind zunächst vorläufig bis eine Gewebeprobe positiv auf Akanthamöben getestet wurde. Falls die Therapie anschlägt, werden keine weiteren diagnostischen Verfahren wie Biopsien oder Probeentnahmen eingeleitet (28).

Seit den 1990er Jahren lassen sich Akanthamöben mithilfe der konfokalen Mikroskopie darstellen. Diese Methode zählt zu den nicht invasiven In-vivo-Methoden und besitzt je nach Untersucher eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % (15,27,31–33). Die Zysten stellen sich als hyperreflektierende kugelförmige Strukturen dar, die wegen ihrer Doppelwand gut zu erkennen sind. Die Trophozoiten lassen sich schwer durch die konfokale Mikroskopie nachweisen, da sie von den Leukozyten und Keratozytenkernen nur mit Schwierigkeiten zu unterscheiden sind (13).

Die Kultivierung der Akanthamöben ist mit einer Sensitivität von 40–70 % der Goldstandard und benötigt Proben aus Abkratzpräparaten, Biopsien, Kontaktlinsen

oder Kontaktlinsenflüssigkeit (7,15). Es werden zwei verschiedene Methoden angewendet: Bei der ersten Methode wird eine Non-Nutrient-Agarplatte mit *Escherichia coli* beschichtet, die als Nahrungsquelle für die Trophozoiten dienen. Bei der zweiten Technik wird durch Zentrifugation eines Pepton-Hefe-Glukose-Mediums ein Sediment erstellt, welches unter einem Phasenkontrastmikroskop untersucht wird. Bei dieser Variante kann es zu Schädigungen der Protozoen während der Probenbehandlung kommen (31).

In den letzten Jahren hat der Anteil der PCR an der Diagnostik stetig zugenommen. Neuere Primer-Sets haben eine Sensitivität und Spezifität von 100 % bzw. 96 % gezeigt. Hierbei wird die 18s-rRNA-Region am häufigsten zum Nachweis der Akanthamoeben verwendet. Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Ergebnisse schon nach 60 Minuten vorhanden sind. Die Schwäche dieser Methode ist, dass auch DNA und RNA von leblosen Erregern nachgewiesen werden, die keine Gründe für eine aktive Infektion darstellen (7,31,34–36).

Die Histozytologie besitzt eine Sensitivität von ca. 31–65 % und dient zum Nachweis von Akanthamoebenzysten mittels Biopsie oder Abkratzipräparaten. Für den histologischen Nachweis werden nicht unbedingt lebende Organismen oder intakte DNA benötigt. Die Abstriche sind schnell und fast überall durchführbar. Für den Nachweis können verschiedene Färbungen angewendet werden, beispielsweise Hämatoxylin-Eosin-, Lactophenol-Baumwollblau-, Giemsa-, Calcofluorweiß- oder Acridinorange-Färbungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Färbung mit H&E spezifischer und sensitiver ist als die anderen Färbemethoden. Eine Studie von Mathers WD et al. konnte zeigen, dass selbst bei einer negativen Akanthamoebenkultur die H&E-Färbung positiv sein kann (7,15,31).

1.2.10 Konservative Therapie

Es gibt bisher kein festes Schema hinsichtlich der medikamentösen und chirurgischen Therapie der Akanthamoebenkeratitis, da randomisierte kontrollierte Fallstudien nicht vorhanden sind. Die Datenlage beschränkt sich auf Fallserien (31). Vor einer medikamentösen Therapie kann durch eine Epithelabrasio die Keimzahl reduziert

werden und durch die Abtragung des Epithels die Wirkstoffaufnahme verbessert werden (15,37).

Diamidine und Biguanide gehören aufgrund ihrer bewiesenen zystiziden Wirkung zu den wichtigsten medikamentösen Therapeutika und werden daher als Erstlinientherapie in Tropfenform eingesetzt. Bei einer kombinierten oder sogar einfachen Anwendung liegt die Wirksamkeit zwischen 35–86 % (7). Die Diamidine Propamidinisethionat (Brolene), Hexamidindiisethionat (Hexacyl) und Dibromopropamidin (Golden Eye) wirken auf die Plasmamembran der Protozoen, indem sie für eine erhöhte Permeabilität dieser Membran sorgen und gleichzeitig zu einer Denaturierung der Bestandteile des Zytoplasmas führen. Bei einer Konzentration von 0,1 % besteht *in vitro* schon eine Wirkung gegen die Zysten und Trophozoiten. Propamidinisethionat wird in verschiedenen Konzentrationen angeboten, um bei verschiedenen Akanthamöbenspezies möglichst viele Zysten abzutöten und so Resistenzen vorzubeugen. Dibromopropamidin kann als Alternativmöglichkeit zu Brolene genutzt werden, da das Medikament auch bei der Heilung der Keratitis unterstützend wirkt. Allgemein sind Diamidine gut verträglich, eine Dauertherapie kann jedoch nachhaltig zu einer Schädigung der Augenoberfläche führen (7,31,38,39).

Biguanide haben einen ähnlichen Wirkmechanismus und wirken sowohl auf die Zytoplasmamembran als auch auf das Zytoplasma selbst, indem sie Enzyme der Atmungskette zerstören. Zu den Biguaniden gehören Polyhexamethylenbiguanid (PHMB) und Chlorhexidin (Curasept) (7,31). PHMB wird ab einer Konzentration von 0,02 % bis 0,06 % angewendet, Chlorhexidin wird initial mit einer Konzentration von 0,02 % verabreicht und gegebenenfalls auf 0,2 % erhöht. Die meisten Therapieschemata beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit einem Biguanid und einem Diamidin. Neuere Beobachtungen haben ergeben, dass eine Monotherapie mit 0,08 % PHMB genauso effizient ist wie eine Kombination mit 0,02 % PHMB und 0,1 % Propamidin (7,40).

Dass die Trophozoiten abtötende Antibiotikum Neomycin wird ebenfalls zur Therapie eingesetzt. Außerdem bewirkt es einen Nährstoffmangel für die Trophozoiten, indem es auch gegen Bakterien wirkt. Das Antibiotikum zeigt aber keine Wirkung gegen die Zysten. Dennoch wird es als Kombinationsmedikation eingesetzt. Im klinischen Alltag

wird es 5 x tgl. als 1-%-Konzentration in Kombination mit einem Biguanid und einem Diamidin eingesetzt, da es durch die oben genannten Mechanismen additiv wirkt (7,31,41).

Auch Antimykotika der Gruppe der Azole zeigen bei der Akanthamöbenkeratitis eine Wirkung. Miconazol und Clotrimazol werden als Lokaltherapeutika regelmäßig eingesetzt. Vermutlich greifen diese Antimykotika in den Sterolstoffwechsel ein und wirken somit amöbostatisch. Das Azol Voriconazol wird nicht nur topisch, sondern auch systemisch erfolgreich eingesetzt. Die Therapie mit Antimykotika ist aufgrund der hohen Resistenzgefahr sehr begrenzt (7,15,31,41).

Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden ist noch immer umstritten und wird kontrovers diskutiert. Zwar reduzieren sie als antiinflammatorische Mittel die Entzündung und nachfolgende Gewebeschäden im Sinne einer Reduktion der Immunantwort, dennoch bergen sie auch Nachteile: So fördern sie eine Zystierung der Amöben und erhöhen die Anzahl der Trophozoiten (7,15,31,41,42). Deshalb werden Steroide erst bei schweren Entzündungen eingesetzt, wo sie auch unterstützend wirken (15,43,44). Sie kommen immer in Kombination mit antiamöbischen Mitteln zum Einsatz. Am Ende einer Steroidtherapie sollte die Gabe von Antiamöbika noch über Wochen fortgeführt werden (7,15,31).

1.2.11 Chirurgische Therapie

Falls konservativ keine Besserung des klinischen Bildes zu erreichen ist und die Medikamente die gewünschte Wirkung nicht erzielen, kommen eine Hornhauttransplantation, eine Amnionmembrantransplantation, eine Kryotherapie oder eine photodynamische Therapie in Frage. Die Kryotherapie kann neben der medikamentösen und chirurgischen Therapie eine Option sein, um Akanthamöben zu eliminieren. Bei dieser werden die Hornhautbereiche mit einer Kältesonde zwei- bis dreimal behandelt. Das Ergebnis lässt sich als Kristallbildung im Stroma sehen. Die Amnionmembrantransplantation wird besonders bei Ulzerationen und persistierenden Epitheldefekten angewendet, um einen reizlosen Zustand der Hornhaut zu erreichen. Sie wird als Patch, Graft oder Sandwich verwendet. Ein anderes Verfahren bietet die photodynamische Therapie an, bei der freie Radikale erzeugt werden, die die

Zellmembran oder die DNA der Protozoen schädigen. Eine Studie aus dem Jahr 2011 von Khan et al. zeigte eine Wirksamkeit von Riboflavin-UVA-Crosslinking bei infektiöser Akanthamöbenkeratitis (15,31,45–48).

Die therapeutische perforierende Keratoplastik in Form einer Hornhauttransplantation stellte vor der Erstlinientherapie mit Diamidinen und Biguaniden das Mittel der Wahl dar. Eingesetzt wird sie vor allem bei drohender Perforation der Hornhaut. Wenn vor einer Keratoplastik (KP) mindestens drei Monate ein reizloser Zustand der Kornea vorliegt, konnte ein Transplantatüberleben von 100 % nach fünf Jahren und 67 % nach zehn Jahren gezeigt werden (13,15,31).

1.3 Bakterielle Keratitis

1.3.1 Definition

Die bakterielle Keratitis stellt die häufigste Form infektiöser Keratitiden dar; ihre Inzidenz steigt mit der Verbreitung von Kontaktlinsen in der Bevölkerung. Sie kann akut oder chronisch verlaufen und zum Sehverlust führen. Der Schweregrad der Infektion hängt vom Zustand der Hornhaut und von der Pathogenität der Bakterien, die die Hornhaut infizieren, ab und ist daher als ein ophthalmologischer Notfall zu betrachten. Jede Verzögerung der Therapie kann zu schweren Verläufen führen und unter Umständen in einer erforderlichen Enukleation beim Patienten resultieren (49–54).

1.3.2 Epidemiologie

Die Angaben zur Inzidenz der bakteriellen Keratitis schwanken sehr. Das liegt an ökologischen, ökonomischen, geografischen und soziokulturellen Faktoren, die Einfluss auf die Verbreitung und Entstehung der Infektion haben. In der Literatur werden meist nur Patienten erwähnt, die einen schweren Verlauf durchgemacht haben oder initial nicht mit einer antibiotischen Therapie behandelt wurden (55).

In weniger industrialisierten Ländern ist eine geringere Anzahl an Infektionen im Zusammenhang mit Kontaktlinsen zu verzeichnen, aber die Häufigkeit der Infektion

durch andere Risikofaktoren wie beispielsweise Augentraumata ist nicht zu vernachlässigen. Zum Beispiel liegt die Inzidenz für eine mikrobielle Keratitis in den USA bei 11 auf 100.000 Patienten im Vergleich zu 799 auf 100.000 Patienten in Nepal. Dementsprechend lässt sich eine geografische Variation feststellen (49–52,55–58).

1.3.3 Risikofaktoren

Faktoren, die die Ätiologie und Pathogenese der bakteriellen Keratitis beeinflussen können, variieren. Dazu gehören neben den unten genannten Faktoren auch die in Tabelle 1 aufgelisteten:

| Tabelle 1: Risikofaktoren von bakteriellen Keratitiden |
|--|
| Kontaktlinsen (v. a. weiche) |
| refraktive Hornhautchirurgie |
| vorbestehende Oberflächenstörungen |
| Traumata, v. a. mit Fremdkörperverletzung |
| Lidfehlstellung |
| trockenes Auge |
| Lagophthalmus |
| perforierende Keratoplastik (Fadenlockerung, nicht versenkte Knoten) |
| langfristige, topische Steroidtherapie |
| systemische immunsuppressive Therapie |
| Diabetes mellitus |
| Alkoholismus (sekundärer Vitamin-A-Mangel) |

Quelle: In Anlehnung an Rachwalik D, Pleyer U. Bakterielle Keratitis abgerufen am 23.8.2020 https://augenlinik.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc16/augen-cbf/Forschung/kl1413_wm.pdf (55)

1.3.4 Kontaktlinsenträger

Kontaktlinsenbedingte Ulcera der Hornhaut sind in der Bevölkerung von etwas über 0 % in den 1960er Jahren auf 52 % in den 1990er Jahren gestiegen (57). Das Risiko einer mikrobiellen Keratitis ist bei Trägern von harten Linsen geringer als bei Trägern weicher Linsen. In einer Studie von Kam H Cheng et al. aus den Niederlanden wurde festgestellt, dass das Risiko für Infektionen mit weichen Linsen um das Zwanzigfache

höher ist (55,59). Dieses Risiko wird um das Fünffache erhöht, wenn die Linsen über Nacht getragen werden (55,60). Es konnte ebenfalls festgestellt werden, dass weiche Tageslinsen im Vergleich zu weichen Linsen, die länger getragen werden, ein niedrigeres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis darstellen (61). Besonders für gramnegative Bakterien sind die Kontaktlinsen anfällig, da sie eine Hypoxie induzieren, den Tränenfluss über der Hornhaut reduzieren und deren Temperatur erhöhen. Dadurch sind optimale Voraussetzungen für ein Wachstum der Bakterien gegeben. Außerdem wird das Anhaften von Erregern wie beispielsweise Staphylokokken, Moraxella und Candida an der Kontaktlinse und dem Epithel durch Schleim und Proteine begünstigt. Verbandslinsen sind häufiger mit polymikrobiellen Infektionen verbunden, zum Beispiel mit Staphylokokken, Streptokokken oder Serratien; weiche Kosmetiklinsen hingegen sind mit Pseudomonasinfektionen assoziiert. Insgesamt liegen gramnegative Bakterien wie Pseudomonas, Hämophilus und Moraxella bei Trägern von weichen Kosmetiklinsen gehäuft vor, während grampositive Bakterien wie vor allem Streptokokken bei Trägern von therapeutischen Linsen vermehrt auftreten. Neben Art und Tragedauer spielen der hygienische Umgang mit den Kontaktlinsen und das unsachgemäße Aufbewahren im Behälter eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der bakteriellen Keratitis (49,55,62).

1.3.5 Nicht-Kontaktlinsenträger

Noch immer zählen Verletzungen der Hornhaut zu den prädisponierenden Faktoren der bakteriellen Keratitis. Aktuell ist in Europa und in den USA ein Rückgang von infektiösen Keratitiden nach Traumata zu verzeichnen. Das liegt unter anderem daran, dass sich weniger Menschen im landwirtschaftlichen Bereich am Auge verletzen und zum anderen an einer besseren Prävention im Bereich des Arbeitsschutzes. Mit dem Rückgang der Traumata bei der Landarbeit sinkt auch die Inzidenz der Keratomykosen, was zur Folge hat, dass der relative Anteil der bakteriellen Keratitis in Westeuropa, Australien und Nordamerika ansteigt. Bisher waren traumatische Verletzungen am Auge vermehrt bei Männern vorgekommen. Heutzutage ist auch das weibliche Geschlecht vermehrt betroffen, da andere Verletzungsursachen wie zum Beispiel kontaminierte Objekte oder Flüssigkeiten einzubeziehen sind. Dazu gehören Kosmetikartikel mit belasteten Keimen wie beispielsweise gramnegative *Pseudomonas aeruginosa* in Wimperntusche oder verschmutzte Augentropfen (55).

1.3.6 Alter und Geschlecht

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist das männliche 1,4-fach stärker gefährdet, eine mikrobielle Keratitis zu bekommen, als das weibliche (63,64). Das liegt auch an einem höheren Risikoverhalten des Mannes im Vergleich zur Frau und den damit verbundenen Augenverletzungen (63,65). Aufgrund der falschen Verwendung von Kontaktlinsen oder dem Vernachlässigen des Händewaschens vor dem Einsetzen der Linsen (63,66) sind insbesondere jüngere Patienten im Alter zwischen 15 und 29 Jahren gefährdet (63,67,68). Dennoch weisen auch ältere Personen ab 50 Jahren ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko auf, da sie meist immungeschwächt und vorerkrankt sind (63).

1.3.7 Erregerspektrum

Ungefähr 80 % der Hornhautulcera durch Bakterien werden von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und Pseudomonasarten hervorgerufen. Besondere Vorsicht gilt bei *Pseudomonas aeruginosa*, da er der häufigste und pathogenste Augenkeim ist, der innerhalb von 72 Stunden eine Hornhautperforation verursachen kann (49–51,56). Ormerod et al. beobachteten ebenfalls Staphylokokken, Pseudomonas und *Streptococcus pneumoniae* als Hauptkeime der bakteriellen Keratitis in Nordamerika (49,69). In Schweden hatten Neuman und Sjostrand dagegen *Staphylococcus aureus* und *epidermidis* als Hauptkeim bei den grampositiven Bakterien und *Pseudomonas aeruginosa* bei den gramnegativen Bakterien isoliert (49,70). Es hat sich herausgestellt, dass Kontaktlinsenträger vermehrt mit gramnegativen Bakterien wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* und Staphylokokken infiziert sind (49,55).

Neben diesen Bakterienarten gibt es noch weitere häufige Erreger, die eine Keratitis verursachen können. Die folgende Tabelle auf der nächsten Seite (S.16) zeigt das Erregerspektrum von bakteriellen Keratitiden:

| Tabelle 2: Erregerspektrum bakterieller Keratitiden | |
|--|--|
| grampositive Kokken | <i>Staphylococcus aureus</i> koagulasenegative Staphylokokken <i>Streptococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> anaerobe Streptokokken (selten) |
| gramnegative Diplobakterien | <i>Moraxella sp.</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> |
| grampositive Stäbchen | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (selten) Diphtheroide |
| gramnegative Stäbchen | <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> anaerobe: <i>Capnocytophaga</i> |
| säurefeste Stäbchen | <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Nocardia</i> |

Quelle: In Anlehnung an Rachwalik D, Pleyer U. Bakterielle Keratitis abgerufen am 23.8.2020 https://augenklinik.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc16/augen-cbf/Forschung/kl1413_wm.pdf (55)

1.3.8 Pathogenese

Die Pathogenese der bakteriellen Keratitis ist komplex und hängt unter anderem von dem Erreger ab. Die Pathogenität eines Erregers wird maßgeblich durch seine Fähigkeit bestimmt, sich an der Basis eines Epitheldefekts anzuhafte. Durch derartige Mechanismen können Organismen trotz aktiver Immunabwehr in das Stroma gelangen. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* besitzen diese Fähigkeit über ihre Membraneigenschaften. Es sind die

Fibrillen bei grampositiven bzw. Fimbrien und Glykokalyx bei gramnegativen Bakterien, die dazu beitragen, dass Bakterien an geschädigte Epithelzellen und im Stroma anhaften. *Pseudomonas aeruginosa* und *Neisseria gonorrhoeae* benutzen ihre Glykokalyx, um an Epithelzellen und Kontaktlinsen anzuhängen (49,71,71–75).

Bakterien besitzen bestimmte Enzyme und Toxine, die an der Verdauung und dem Abbau der Hornhautmatrix beteiligt sind. Darunter befinden sich Endotoxine, die von den Erregern nach dem Tod produziert werden, und Exotoxine, die durch aktive Vermehrung der Bakterien gebildet werden. Zu den Exotoxinen gehören Proteasen, Lipasen, Kollagenasen und Fibrinolysine. Endotoxine befinden sich in der Zellwand von gramnegativen Bakterien und sind Lipopolysaccharide. Sie sind für die Bildung der Hornhautinfiltrate verantwortlich (49,76). Einige Bakterien widersetzen sich der Phagozytose des Wirts, indem sie einen chemischen Schleim produzieren oder ihren Stoffwechsel herunterfahren. Beide Mechanismen verbessern die Überlebenschance der Erreger. Andere Bakterienarten wie beispielsweise Pneumokokken bilden um sich herum eine Polysaccharidkapsel und können somit der Phagozytose und den Autolysozymen widerstehen (49,76).

1.3.9 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Bild einer bakteriellen Keratitis ist vielfältig. Sie beginnt akut und beeinträchtigt die visuelle und sensorische Funktion des Auges. Zu den häufigsten Symptomen zählen Lid- und Bindehautödeme, Sehstörungen, Schmerzen, Rötungen, Photophobie und vermehrter Tränenfluss. Das Gesamtbild der klinischen Ausprägung wird auch von der Virulenz der Erreger, der Immunabwehr des Patienten, einer vorherigen Hornhauterkrankung und einer vorausgehenden Therapie beeinflusst. Eine Bindehautreaktion kann unspezifisch sein und durch Erreger wie Gonokokken, *Hämophilus* und Pneumokokken hervorgerufen werden, welche zu mittelschweren bis schweren Konjunktividen mit Chemose und Pseudomembranen führen kann. Spaltlampenmikroskopisch kann man im Rahmen der Infektion Zellen und Ablagerungen im präkornealen Tränenfilm vorfinden (49,77). Die Hornhaut kann fokal und oberflächlich eitern oder eine schwere Hornhautentzündung aufweisen. Letzteres macht sich als Ringabszess, als sklerale Eiterung mit bevorstehender Perforation bemerkbar (49,77).

Das klinische Bild lässt sich zwischen gramnegativen und grampositiven Bakterien differenzieren. Grampositive Kokken bilden lokalisierte, runde, grauweiße Läsionen mit klaren Rändern und minimalen Epithelödemen und Stromainfiltraten. Es ist bekannt, dass *Staphylococcus aureus* im Gegensatz zu *Staphylococcus epidermidis* zu einer stärkeren Infiltration des Hornhautgewebes führt. Des Weiteren tritt ersterer häufiger bei schon vorgeschädigten Hornhäuten auf, wie bei trockenen Augen, bullöser Keratopathie, atopischer Erkrankung oder Rosacea-Keratitis (49,77).

Im Gegensatz zu den grampositiven Bakterien infiltrieren gramnegative Bakterien schneller in das Gewebe aufgrund lytischer Enzyme wie zum Beispiel Proteasen, Lipasen oder Elastasen. Dies kann schnell zu einer Hornhautperforation und somit zum Verlust der Sehkraft führen. Zu den häufigsten virulenten gramnegativen Augenerregern gehören Pseudomonasarten, welche für ihre schnelle Hornhautperforation bekannt sind (49). Pathogenetisch zeigt sich die Pseudomonasinfection anfangs als eine graue, oberflächliche, epitheliale und stromale Mikroinfiltration mit Ödemen am Rand der Verletzung, die sich nach 24 Stunden weiter Richtung Stroma verbreiten kann, sodass eine schwere Vorderkammerreaktion mit Hypopyon möglich ist. Dies kann sich bis hin zu schweren Ulzerationen und somit einer Perforation vollziehen (49,77).

Die säurefesten Stäbchenmykobakterien und *Nocardia* kommen im Boden vor und werden meist durch eine Kontamination des Auges mit Erde in Zusammenhang mit einer Hornhautverletzung gefährlich. Das Auge zeigt einen pilzähnlichen Ulkus mit Satellitenläsionen, welcher dem Bild einer rissigen Windschutzscheibe ähnelt (49).

Ungefähr 24 % der Patienten entwickeln Komplikationen wie beispielsweise Perforationen, Endophthalmitis, Descemetozele, Atrophie der Hornhaut, sekundäres Glaukom, Katarakt oder vordere Synechien. Eine zu spät begonnene oder falsch kalkulierte Therapie kann diesen Prozess verschlimmern oder beschleunigen und wird mit steigendem Alter des Patienten komplizierter (49,55,78).

1.3.10 Diagnostik

Der Goldstandard zur Erregerdiagnostik bei der bakteriellen Keratitis ist der Nachweis der Erreger über die Kulturanzucht. Neben dem kulturellen Nachweis mit nachfolgender Resistenzprüfung gibt es die histologische Gramfärbung und PCR als Diagnosewerkzeug. Dennoch sollten Kulturen Abstrichen auf Objektträgern und anschließender Gramfärbung vorgezogen werden (49). Die kulturpositive Rate bei einer bakteriellen Keratitis beträgt ca. 40–73 % (49,79,80), bei einer Gramfärbung nur 0–57 % (49,81). Außerdem muss beachtet werden, dass 32 % der Patienten mehr als zwei Bakterien aufweisen, sodass bei einer polymikrobiellen Keratitis die Gramfärbung nicht wirklich Aufschluss über den Erreger ergibt. Für die Erregerdiagnostik können folgende Materialien und Methoden genutzt werden: Hornhautabstrich, Bindehautabstrich, Hornhautabrasio, Vorderkammerpunktion, diagnostische Virektomie, Kontaktlinsen, Kontaktlinsenbehälter und Kontaktlinsenflüssigkeit. Ein negativer Befund schließt eine Infektion nicht zwangsläufig aus, insbesondere dann nicht, wenn vorher eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Ungefähr 90 % der Patienten, die in der Klinik vorstellig werden, wurden bereits mit Antibiotika vortherapiert (55).

Für die Kulturdiagnostik sollte vom Ulkus mithilfe eines sterilen Kimura-Spatels eine Probe entnommen werden, und zwar von verschiedenen Punkten des Ulkus, da Bakterien am Ulkusrand oder im Ulkusgrund vorzufinden sind: Während Pneumokokken oder *Pseudomonas aeruginosa* vermehrt am Ulkusrand zu finden sind, besiedeln *Moraxella* vorwiegend den Grund des Ulkus. Als Kulturmedium wird standardmäßig Blutagar verwendet, da er gute Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen bietet. Einflussfaktoren, die das Ergebnis der Kulturanzucht verfälschen können, sind unter anderem eine kontaminierte Probeentnahme, eine lange Transportzeit, ein falsches Transportmedium oder eine Temperaturänderung (55).

Die Bestimmung der Sensitivität der Bakterien auf bestimmte Antibiotika über die minimale Hemmkonzentration ist für die Behandlung der bakteriellen Keratitis und den Therapieerfolg sehr hilfreich. Vorbehandelte Patienten sind nicht optimal geeignet für die Testung, da eventuell schon Keime abgetötet wurden (49,55,82). Es zeigte sich jedoch in einem Review von Marangon et al., dass bei Patienten, die vorher eine

kalkulierte Antibiotikatherapie bekommen hatten, ein verspäteter Erregernachweis gelang, da die Erreger sich wieder regenerieren konnten. Deshalb sollte eine Resistenzbestimmung auch bei vorbehandelten Patienten erfolgen (55,83). Bei einem weiterhin unklaren Erreger kann die Therapie auf 48 Stunden pausiert werden und dann eine Wiederholungskultur angelegt werden. Um die Zeit zu überbrücken, wird eine PCR empfohlen, da mit dieser auch eine geringe Menge an bakterieller DNA nachgewiesen werden kann (55).

Die PCR bietet eine sensible Alternative zur Kultur, da sie auch mit der geringen Menge von rund eins bis zehn Mikrolitern Bakterien-DNA funktioniert und innerhalb von vier bis acht Stunden Ergebnisse liefert. Die positiven Ergebnisse sind stets kritisch zu betrachten, da die PCR aufgrund der hohen Sensitivität störanfällig für eine Kontamination ist. Außerdem muss für den Nachweis einer bestimmten DNA-Sequenz diese bekannt sein. Tropfen von Lokalanästhetika und Fluorescein sollten vor einer PCR vermieden werden, da diese zu falsch-negativen Ergebnissen führen können (49,55,82,84).

1.3.11 Konservative Therapie

Für die Therapie der bakteriellen Keratitis wird vorrangig die lokale Therapie bevorzugt, da die Hornhaut avaskulär ist. Eine systemische Therapie wird durchgeführt, wenn die Sklera mitbeteiligt ist, die Vorderkammer infiziert ist oder eine Perforation vorliegt (55).

Am Anfang der Therapie werden Tropfen eine Stunde lang im Abstand von 5 Minuten lokal gegeben, um eine hohe Anfangsdosis zu erreichen. Danach sollte in den ersten zwei Tagen lediglich halbstündlich bis stündlich appliziert werden. Abhängig vom klinischen Bild kann die Tropfanwendung auf alle zwei Stunden reduziert werden. Entscheidend für die Prognose der Keratitis ist der Wirkstoff, mit dem das Auge behandelt wird. In den meisten Fällen wird eine empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie angewendet. Im Vordergrund steht eine Monotherapie mit Gyrasehemmern der IV. Generation (Fluorchinolone) wie zum Beispiel Moxifloxacin oder Gatifloxacin. Daneben wird vor allem in den USA auch eine Kombinationstherapie mit einem Cephalosporin und einem Aminoglykosid in Betracht gezogen. Ein weiterer

wichtiger Wirkstoff bei der Monotherapie ist Ciprofloxacin (0,3 %). Es deckt nahezu alle gängigen Hornhauterreger ab und bietet den Vorteil, gegen MRSA- und aminoglykosidresistente *Pseudomonas*-Stämme wirksam zu sein. Auch gegen Neisseriastämme ist das Medikament sehr wirksam. Ciprofloxacin kann auch mit Ofloxacin ersetzt werden. In den USA wurde bei Staphylokokkusarten und in Indien bei *Pseudomonas*-arten eine zunehmende Resistenz gegen Fluorchinolone der IV. Generation beobachtet (49,55,85).

Eine weitere mögliche Kombination stellt Cefazolin 5 % mit Tobramycin oder Gentamycin 2 % dar. Cefazolin greift grampositive Kokken sowie einige gramnegative Stäbchen an, Tobramycin hingegen die meisten gramnegativen Stäbchen, inklusive *Pseudomonas*, sowie grampositive Erreger. Im Vergleich ist Tobramycin dreimal wirksamer als Gentamycin gegen *Pseudomonas aeruginosa* und weniger epithel- und kojuntivatoxisch als Gentamycin (49,55,85). Aktuelle klinische Studien haben gezeigt, dass eine Monotherapie genauso wirksam ist wie eine Kombinationstherapie. Es haben sich keine wirklichen Vorteile für eine der beiden Therapieschemata ergeben (49,55,85).

Neben diesen kann auch auf Breitbandpenicillinantibiotika zurückgegriffen werden. Neue Generationen wie Ticarcillin und Piperacillin sind wirksame Mittel gegen bestimmte Pathogene. Ticarcillin wirkt sehr gut gegen *Pseudomonas*-Stämme. Piperacillin wirkt effizient gegen *Klebsiella* und *Pseudomonas*. Penicilline sollten aber mit einem Aminoglykosid kombiniert werden, um die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu reduzieren (49).

Die Rolle von Kortikosteroiden ist auch bei der bakteriellen Keratitis umstritten. Kortikoide haben im Wesentlichen die Funktion, das Immunsystem zu drosseln, indem sie die Leukozytenaktivität und somit die Entzündung verringern. Demgegenüber wirkt die Immunsuppression, die den Erregern bei der Replikation behilflich ist und diese unterstützt (49,55,78,86). Smolin et al. berichteten, dass es durch eine kombinierte Therapie zu einer verzögerten Elimination des Erregers kommt, während Harbin sogar ein Rezidiv der *Pseudomonas*-keratitis bei einem Patienten beschrieb. Der Einsatz kann für die Prognose des Visus des Patienten wichtig sein, um Komplikationen wie beispielsweise Neovaskularisationen und Narbenbildungen zu verringern (49).

Deshalb sollten Steroide erst eingesetzt werden, wenn die Mikroorganismen eliminiert wurden und die Therapie unter Kontrolle ist. Die klinische Erfahrung zeigt, dass ab dem zweiten und dritten Tag, wenn die Keratitis unter Kontrolle ist, mit einer einschleichenden Dosierung eines Kortikoids angefangen werden kann (55,78).

1.3.12 Chirurgische Therapie

Bei therapieresistenten Keratitiden oder bei Verschlechterung des klinischen Befunds kann die chirurgische Therapie zum Einsatz kommen. In diesem Fall können kleine Hornhautperforationen und Descemetozele schon mit Cyanacrylatgewebekleber behandelt werden, um die Integrität des vorderen Auges wiederherzustellen. Der Kleber kann vor einer Operation als Therapeutikum verwendet werden (49,87).

In 10 % der Fälle einer bakteriellen Keratitis ist eine perforierende Keratoplastik (pKP) notwendig, die vor allem bei großen Perforationen und beständigem Wachstum der Erreger trotz antibiotischer Therapie indiziert ist. Das Ergebnis der Operation hängt vom Zustand der Hornhaut, von vorherigen Infektionen des Auges, der Schwere der Stromaentzündung und dem Zeitpunkt des Therapeutikaeinsatzes ab. Die besten Chancen auf eine erfolgreiche Operation bestehen, nachdem alle Keime abgetötet wurden und bevor eine Hornhautvaskularisation auftritt. Orale Kortikosteroide werden einen Tag vorher und ca. sieben Tagen nach einer pKP gegeben, um einer Abstoßung und Entzündung vorzubeugen. Gudmundsson et al. berichteten, dass weniger als 50 % der behandelten Patienten mit pKP einen besseren Visus erreichen als vor der Transplantation (49).

Eine Alternative zur pKP ist die Amnionmembrantransplantation. Die Amnionmembran hat entzündungshemmende und antibakterielle Eigenschaften, und eine Transplantation fördert die Reepithelisierung sowie den Aufbau der Hornhaut und lindert Schmerzen, die mit dem Epitheldefekt einhergehen. Bei der bakteriellen Keratitis dient es vor allem der Förderung der Wundheilung bei persistierenden Epitheldefekten der Hornhaut (87).

Eine adjuvante Therapieoption bietet die Kryotherapie. Dabei führt ein Kältereiz dazu, dass die Gewebetemperatur und der Stoffwechsel in dem betreffenden Gebiet reduziert wird, um eine Immunantwort für die bakterielle Elimination zu induzieren (87).

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Untersuchung der Akanthamöben- und der bakteriellen Keratitis im Hinblick auf Prognose, Klinik, Diagnostik und die Therapieauswahl an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock zwischen 1999 und 2019.

Es wurden retrospektiv 43 bakterielle Keratitiden, 20 Akanthamöbenkeratitiden und neun Mischinfektionen untersucht. Zu den bakteriellen und amöbischen Fällen wurden das klinische Bild, die Diagnostik, die Therapie und das Outcome der Patienten beschrieben und beurteilt.

In Deutschland gibt es nur wenige Studien, die eine solche Auswertung leisten. Hierbei sollen Besonderheiten und etablierte Verfahren der Diagnostik und Therapie herausgefiltert werden, um das Outcome der Patienten zu verbessern und die Komplikationsrate der Infektionen zu senken.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In dem elektronischen Datenerfassungsprogramm *UAK-DATA* wurden von 1999–2019 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock ausgewählt, die eine bakterielle oder eine amöbische Keratitis aufwiesen. Hierzu wurde nach verschiedenen Schreibweisen der Diagnose wie beispielsweise „Akanthamöbenkeratitis“, „Akanthamöbiasis“, „Akanthamöben Keratitis“, „bakterielle Keratitis“ oder „bacterial keratitis“ gesucht, um möglichst viele Fälle zu finden. Neben der englischen und deutschen Schreibweise wurde auch nach unspezifischen Bezeichnungen unter anderem „Keratitis“, „Keratitisen“ oder „Hornhautentzündung“ gesucht. Dementsprechend konnte eine Übersichtstabelle erstellt werden, in der nach Erregern selektiert wurde. Zusätzlich zu den Akanthamöben- und Bakterienkeratitisen wurden in dieser Übersichtstabelle auch Pilz- und Herpesfälle registriert. Neben dem universitätseigenen Programm wurde auch das elektronische Datenerfassungsprogramm *CGM Medistar* aus dem Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock (MVZ) von Herrn Dr. med. Gamael genutzt. Zu diesem Zweck wurde mit gleicher Vorgehensweise nach verschiedenen Keratitisen gesucht und diese in einer Übersichtstabelle zusammengefasst. Dementsprechend ergab sich ein Patientenkollektiv aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und dem Medizinischen Versorgungszentrum. Der Suchzeitraum für das Zusammenstellen der Daten in der Übersichtstabelle erstreckte sich von November 2019–November 2020. Die meisten Patienten, die im MVZ behandelt wurden, waren zuvor in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde vorstellig geworden, sodass die Daten aus dem MVZ zur Tabelle ergänzt werden konnten. Patienten, die nur im MVZ behandelt wurden, wurden ebenfalls eingetragen und mit dem Vermerk versehen, dass diese vorher nicht in der Klinik und Poliklinik vorstellig geworden waren. In dem Datenerfassungsprogramm *UAK-DATA* sind unter anderem Aufnahmebriefe, Entlassungsbriefe und weitere Dokumente zum Aufenthalt des Patienten vorzufinden. Falls Daten fehlten, wurden sie mithilfe von Akten ergänzt, die über das Archiv der Klinik und Poliklinik angefordert wurden. Das Datenerfassungsprogramm des MVZ in Rostock, *CGM Medistar*, fokussiert hauptsächlich die Anamnese des Patienten, da es sich hierbei um eine ambulante Praxis handelt. Dennoch konnten wichtige Parameter wie Visus, Tensio und Therapie extrahiert werden. Für die mikrobiologischen Befunde waren die

elektronischen Programme nicht immer ausreichend, sodass diese Daten in Kooperation mit dem Medizinischen Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universitätsmedizin Rostock ergänzt werden konnten. Mithilfe des Zugangs zu einem elektronischen System namens *Swisslab*, welches alle mikrobiologischen Befunde eines Patienten speichert, wurden entsprechende Daten der Tabelle hinzugefügt. Patienten ohne Nachweis einer bakteriellen oder amöbischen Keratitis wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen und anhand des klinischen Bildes und der Therapie den jeweiligen Erregern zugeordnet. Patienten mit einer klinisch unklaren Keratitis wurden ebenso wie nichtinfektiöse und autoimmune Keratitiden aus der Studie ausgeschlossen. Zudem wurden Patienten mit einer Keratitis, die keine Therapie oder vollständigen Hornhautbefunde in ihrer Akte aufwies, aus der Studie ausgeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv 43 bakterielle Keratitiden, 20 Akanthamöbenkeratitiden und neun Mischinfektionen untersucht. Zu diesen wurden in einer Excel-Tabelle verschiedene Parameter erhoben. Dazu gehören persönliche Daten, anamnestische Daten, Daten zur Diagnosestellung, Befunde bei Aufnahme, Beobachtungszeitraum und Therapie.

Persönliche Daten: Hierzu wurden die Geburtsdaten, das Alter, das Geschlecht und das betroffene Auge notiert.

Epidemiologische Daten: Dokumentiert wurden hier das Falljahr, die Jahreszeit und die Infektionsart.

Anamnestische Daten: In der Übersichtstabelle wurde eingetragen, ob ein Patient Kontaktlinsen trug und wenn ja, welcher Art diese waren sowie die Tragedauer. Außerdem wurden die Schmerzen als schmerzfrei, leicht, moderat oder stark erfasst. Wenn es möglich war, wurden auch Verschmutzungen oder Verletzungen des Auges notiert, um bestimmte Risikofaktoren des Patienten zu ermitteln.

Daten zur Diagnosestellung: Es wurden Aufnahme- und Entlassdatum bei stationär behandelten Patienten erhoben. Andernfalls wurde das Datum der ambulanten Vorstellung erfasst. Zudem wurde die Dauer der Symptome bis zur

Erstvorstellung eingetragen, sowie ob der Patient zuvor bei dem niedergelassenen Ophthalmologen vorstellig geworden war. Die Diagnose beinhaltet verschiedene Nachweismethoden mit unterschiedlichen Abnahmematerialien wie zum Beispiel Vorderkammerpunktion (VKP), Serum, Abstrichen, Abkratzpräparaten, Kontaktlinsen und Kontaktlinsenflüssigkeit. Diesbezüglich wurde auch das Abnahmedatum eingetragen.

Befunde bei Aufnahme: Es wurden die Hornhautbefunde bei Aufnahme und bei jeder Vorstellung notiert. Zu den Befunden bei Aufnahme wurden folgende Parameter genutzt: Infiltrate, Stippung, Ulkus, Erosio, Dendritikafigur, Fluoresceinfärbung, Epithelödem, Vaskularisation, Pannus, Hornhautnarbe, Hornhautsensibilität, Stromatrübung und Ödeme, retrocorneale Beschläge, Descemetfalte, Tyndall, Zellen in der Vorderkammer sowie Hypopyon. Außerdem wurden anhand dieser Parameter die Keratitiden in Schweregrade (leicht, moderat und schwer) eingeteilt.

Therapie: Die Therapie wurde in konservative und operative Therapie gegliedert. Es wurde dokumentiert, welche Medikamente vor der Vorstellung, während eines stationären Aufenthalts, nach der Entlassung und, bei ambulanten Patienten, welche Medikamente bei der Vorstellung und während der Kontrolluntersuchungen verabreicht wurden. Die Medikamente zur Behandlung der Akanthamöbenkeratitis beinhalteten Diamidine wie Propamidinisethionat, Biguanide wie PHMB und Antibiotika. Zur Therapie der bakteriellen Keratitis wurden verschiedene Antibiotika notiert, darunter Fluorchinolone. Neben diesen Medikamenten wurden auch andere Arzneimittel wie beispielsweise Steroide eingetragen. Auch die chirurgische Verfahrensweise wurde dokumentiert. Es wurden die perforierende Keratoplastik, die lamelläre Keratoplastik und die Amnionmembranaufnäherung mit Datum erfasst. Außerdem wurden auch Daten zur Nahtentfernung notiert. Operationen am Auge vor der Keratitis wurden ebenfalls dokumentiert.

Follow-up: Das Follow-up (FU) in Monaten beinhaltet den Behandlungszeitraum an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und dem Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock, das Datum bei Aufnahme bzw. Vorstellung und das Datum der letzten Untersuchung. Des Weiteren wurden Visus und Tensio zu verschiedenen Zeitpunkten bis zum Ende der Behandlung an den beiden Einrichtungen notiert. Zum Follow-up gehören auch die weiteren stationären

Aufenthalte, falls Patienten mehr als einmal stationär zugegen waren. Insgesamt erstreckt sich das Follow-up auf einen Zeitraum von bis zu zwei Jahre nach der Keratitisdiagnose.

Weitere Bemerkungen: Der Linsenstatus der Patienten wurde ebenfalls dokumentiert. Bei pseudophaken Patienten wurde auch das Datum der Phakoemulsifikation erfasst. Falls im Verlauf Komplikationen oder andere Erkrankungen am infizierten Auge auftraten, wurden diese ebenfalls eingetragen.

Besonderheiten bei dem Visus: Der Visus wird in der Klinik in Dezimalzahlen angegeben. Um den Visus genauer zu vergleichen und diesen wissenschaftlich darzustellen, wurde jeder Visuswert in $\log(\text{MAR})$ umgewandelt. Bei dem $\log(\text{MAR})$ handelt es sich um den Logarithmus des *Minimum Angle of Resolution*. Damit ist der Logarithmus des Kehrwerts der Sehschärfe gemeint (88). Die nachfolgende Tabelle stellt die Umrechnung dar:

| Tabelle 3: Ausschnitt der Visuswerte in $\log(\text{MAR})$ | | | | | |
|--|-------------------------|----------------|----------------------------------|--------------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Visus [10. Wurzel aus 10-Stufen] | Visus [DIN bzw. EN ISO] | \log (Visus) | MAR (Lücke [°] des Landoltrings) | \log (MAR) | Snellen, 6 m |
| 0,008 | | -2,1 | | 2,1 | |
| 0,0100 | | -2,0 | 100,0 | 2,0 | |
| 0,0125 | | -1,9 | 79,4 | 1,9 | |
| 0,0158 | | -1,8 | 63,1 | 1,8 | |
| 0,0199 | | -1,7 | 50,1 | 1,7 | |
| 0,0251 | | -1,6 | 39,8 | 1,6 | |
| 0,0316 | | -1,5 | 31,6 | 1,5 | |
| 0,0398 | | -1,4 | 25,1 | 1,4 | |
| 0,0501 | 0,05 | -1,3 | 20,0 | 1,3 | |
| 0,0631 | 0,063 | -1,2 | 15,8 | 1,2 | |
| 0,0794 | 0,08 | -1,1 | 12,6 | 1,1 | |
| 0,1000 | 0,1 | -1,0 | 10,0 | 1,0 | 6/60 |
| 0,1259 | 0,125 | -0,9 | 7,9 | 0,9 | 6/48 |

| | | | | | |
|--------|------|------|------|------|--------|
| 0,1584 | 0,16 | -0,8 | 6,3 | 0,8 | 6/38 |
| 0,1995 | 0,2 | -0,7 | 5,0 | 0,7 | 6/30 |
| 0,2511 | 0,25 | -0,6 | 4,0 | 0,6 | 6/24 |
| 0,3162 | 0,32 | -0,5 | 3,2 | 0,5 | 6/20 |
| 0,3981 | 0,4 | -0,4 | 2,5 | 0,4 | 6/15 |
| 0,5011 | 0,5 | -0,3 | 2,0 | 0,3 | 6/12 |
| 0,6309 | 0,63 | -0,2 | 1,6 | 0,2 | 6/10 |
| 0,7943 | 0,8 | -0,1 | 1,3 | 0,1 | 6/7,5 |
| 1,0000 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 6/6 |
| 1,2589 | 1,25 | 0,1 | 0,79 | -0,1 | 6/4,8 |
| 1,5848 | 1,6 | 0,2 | 0,63 | -0,2 | 6/3,75 |
| 1,9952 | 2,0 | 0,3 | 0,50 | -0,3 | 6/3 |
| 2,5118 | | 0,4 | 0,40 | -0,4 | |

Quelle: In Anlehnung an Michael Bach et al., Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm. Universitätsklinikum Freiburg abgerufen am 23.10.2020 <https://www.uniklinik-freiburg.de/augenklinik/fpat/sehschaerfe.html> (88)

2.3 Datenanalyse

Die gesamten Daten, die zuvor in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 16.46) gesammelt wurden, wurden zur weiteren Bearbeitung in die Statistiksoftware *SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 27)* übertragen. Die deskriptive Statistik wurde zur Ermittlung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Minimums und des Maximums angewendet.

Bevor ein Test angewendet wurde, wurde getestet, ob es sich um eine Normalverteilung handelt. Je nachdem, wie das Ergebnis ausfiel, wurden verschiedene Testverfahren zur Prüfung der statistischen Signifikanz genutzt.

Um signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten zu untersuchen, wurde bei einer Nicht-Normalverteilung und unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewandt, der beispielsweise bei dem Vergleich des Erstvisus, Endvisus und der Visusänderung bei unterschiedlichen Patientengruppen zum Einsatz kam. Bei abhängigen Stichproben und Nicht-Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Test benutzt, der beispielsweise bei dem Vergleich des Visus von Patienten mit und ohne Operation (OP) am Anfang und am Ende der Behandlung eingesetzt wurde. Um signifikante Unterschiede von Häufigkeiten in Kategorien zu untersuchen, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Dieser Test kam bei dem Vergleich angegebener Schmerzen der Patienten oder bei der Befundausprägung zur Anwendung.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt. Bei einem Ergebnis von $p \leq 0,05$ kann die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant erachtet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt 20 Akanthamöbenkeratitiden zwischen Januar 2001 und Januar 2019 wurden in die Studie an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde aufgenommen. Anhand der Jahresverteilung lässt sich eine steigende Trendlinie feststellen. Vor allem in den Jahren 2002 bis 2003 und 2013 bis 2015 konnte eine Zunahme der Akanthamöbenkeratitis verzeichnet werden. Abgesehen von dieser Zunahme kam es in den Jahren nicht zu einem Anstieg der Fälle (Abb. 2). Im Frühling wurden 30 % der Fälle und im Herbst 40 % der Fälle diagnostiziert (Abb. 3).

Die Saison wurde entsprechend der astronomischen bzw. kalendarischen Jahreszeit eingeteilt. Der Frühling beginnt am 20.03, der Sommer am 20.06, der Herbst am 20.09 und der Winter am 20.12. Diese Darstellung wurde ausgewählt, um einen besseren Vergleich zwischen den verschiedenen Monaten zu ermöglichen.

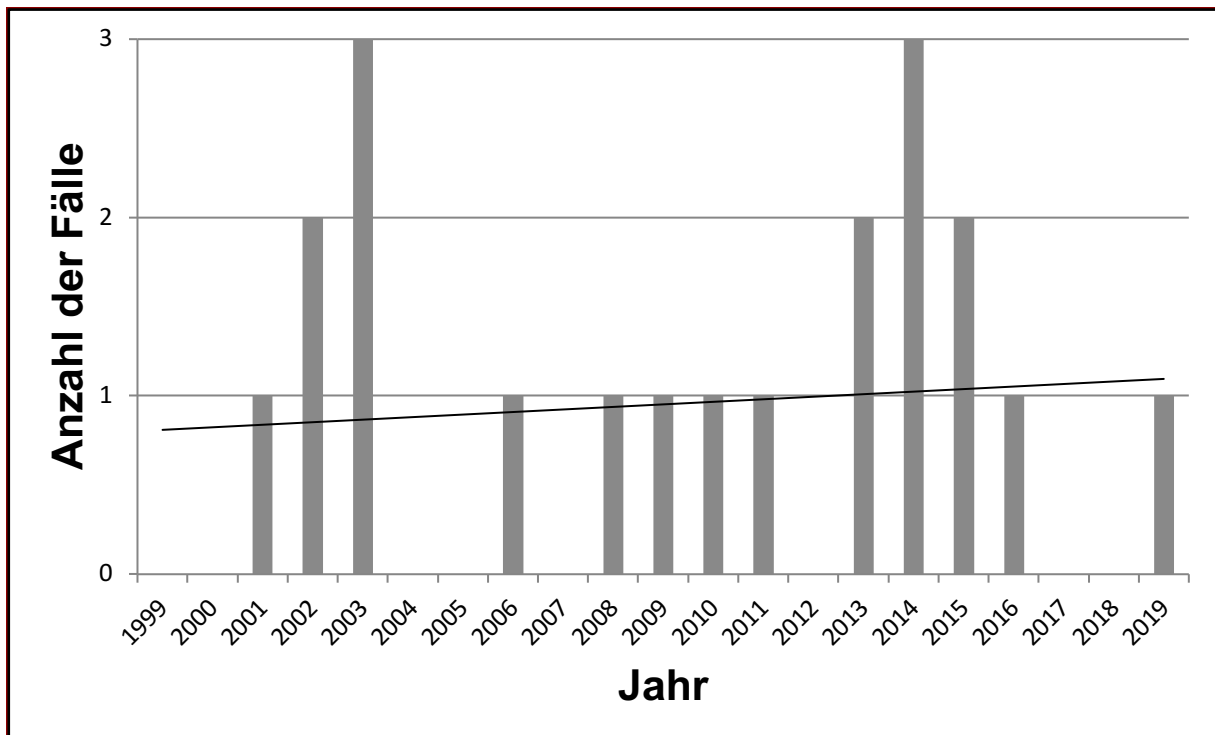


Abbildung 2: Jährliche Fallzahl Akanthamöbenkeratitis von 2001–2019

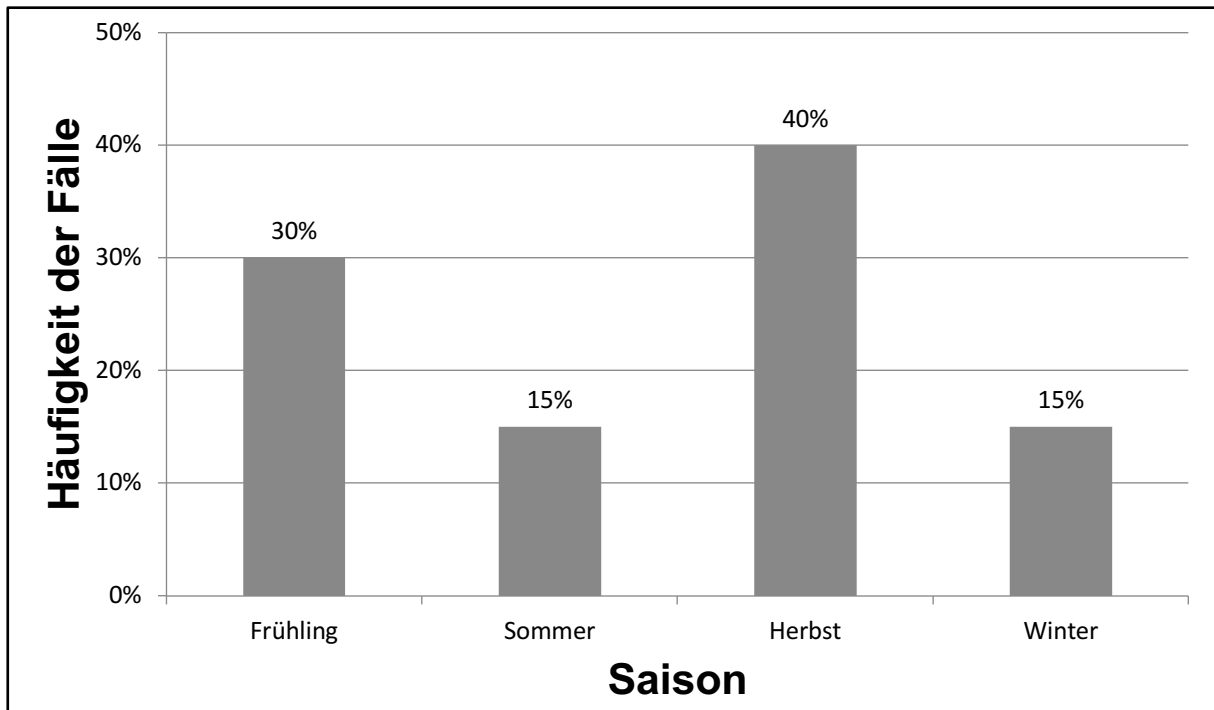


Abbildung 3: Saisonale Verteilung Acanthamöbenkeratitis

Von den 20 Acanthamöbenfällen wurden 40 % (acht) bei männlichen und 60 % (zwölf) bei weiblichen Patienten festgestellt, sodass man konstatieren kann, dass in der untersuchten Kohorte vermehrt Frauen an einer Acanthamöbenkeratitis erkranken.

Der Altersdurchschnitt lag bei 41 Jahren \pm 21 mit einem Minimum von drei und einem Maximum von 75 Jahren. Der Median lag bei 39 Jahren, das 25. Perzentil bei 24 Jahren und das 75. Perzentil bei 61 Jahren. Drei Patienten waren 18 Jahre und jünger, drei Patienten waren älter als 65 Jahre und 14 Patienten waren zwischen 19 und 65 Jahre alt (Abb. 4).

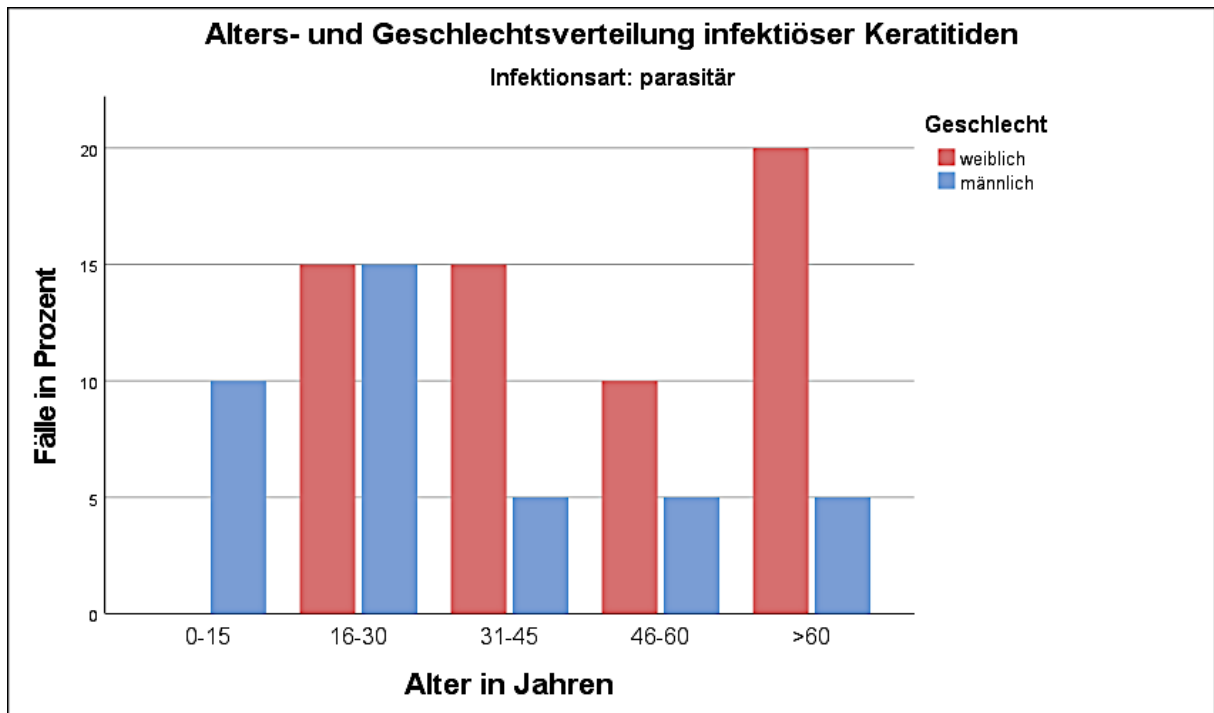


Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung Akanthamoebenkeratitis

In die Studie an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde wurden 43 bakterielle Keratitiden von Dezember 1999 bis September 2019 aufgenommen. Anhand der Jahresverteilung lässt sich eine steigende Trendlinie erkennen. So zeigen vor allem die Jahre 2011 bis 2013 und 2017 bis 2019 eine vermehrte Anzahl bakterieller Keratitiden (Abb. 5). Im Frühling und Sommer traten dabei vermehrt Fälle auf: Im Frühling wurden 33 % und im Sommer 30 % der Fälle diagnostiziert (Abb. 6).

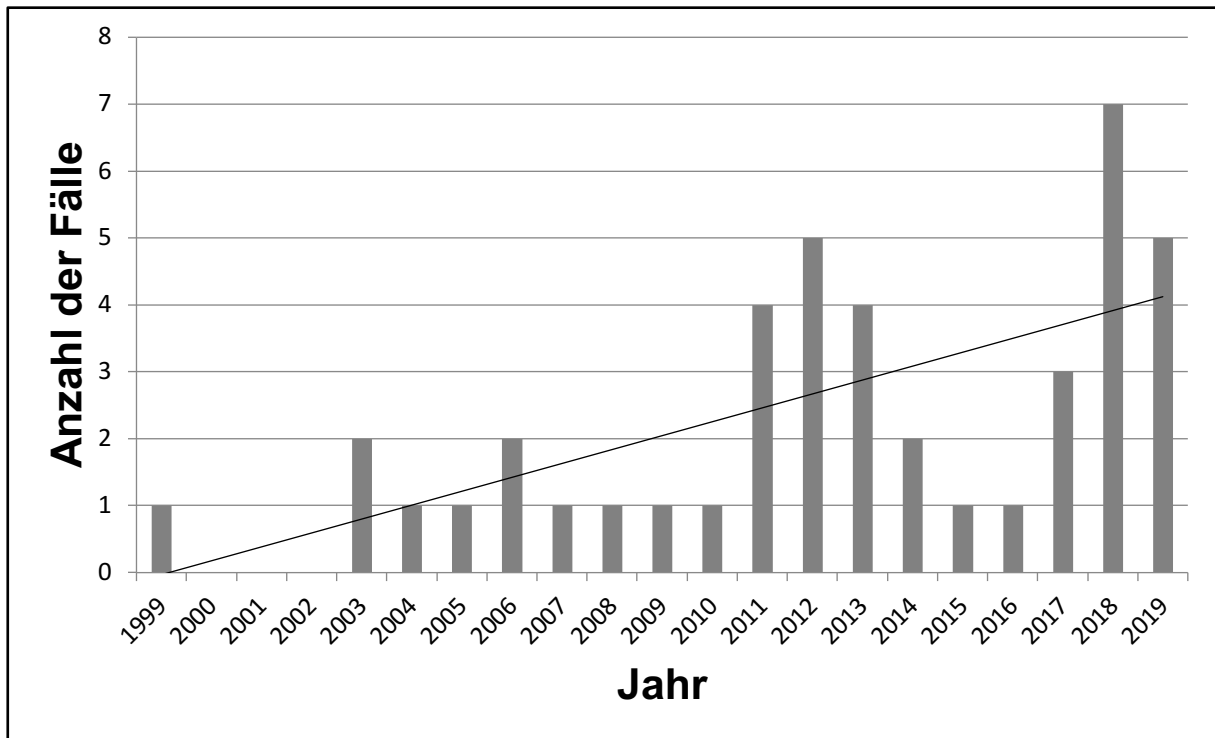


Abbildung 5: Jährliche Fallzahl bakterieller Keratitiden von 1999 bis 2019

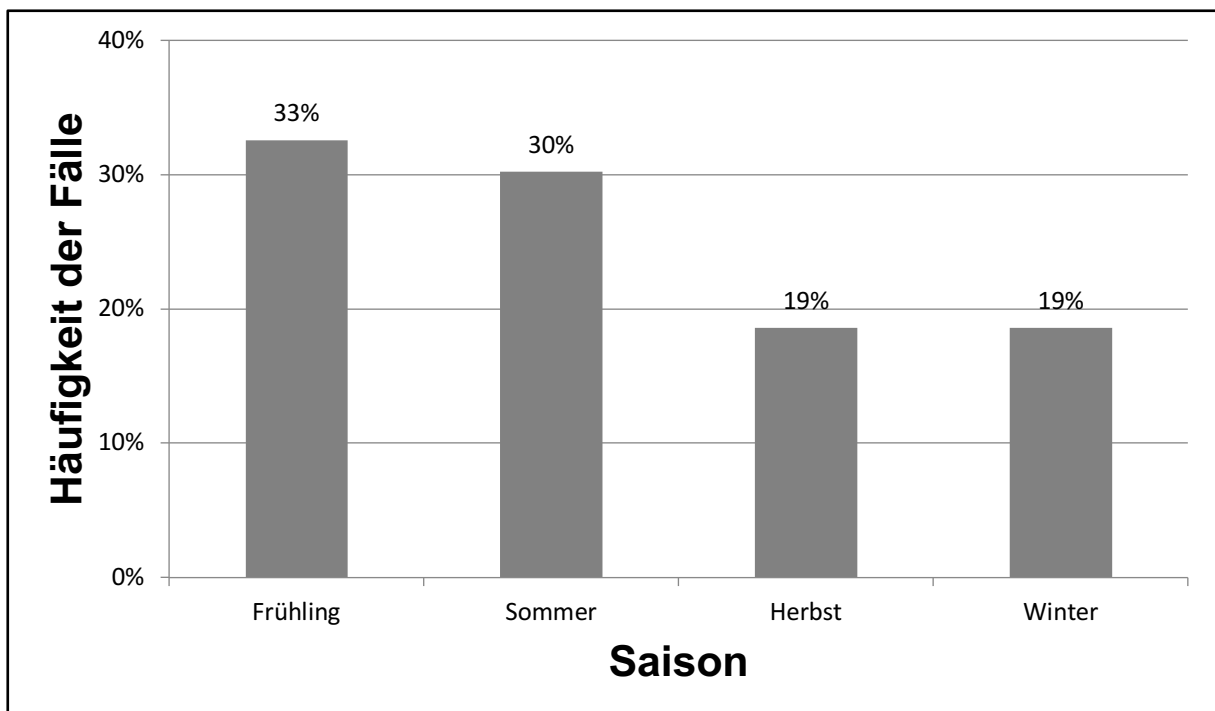


Abbildung 6: Saisonale Verteilung der bakteriellen Keratitis

Von den 43 bakteriellen Keratitiden wurden 49 % (21) bei männlichen und 51 % (22) bei weiblichen Patienten diagnostiziert. Der Altersdurchschnitt lag bei 48 Jahren \pm 23 mit einem Minimum von elf und einem Maximum von 91 Jahren. Der Median lag bei 48 Jahren, das 25. Perzentil bei 26 Jahren und das 75. Perzentil bei 70 Jahren. Zwei Patienten waren 18 Jahre oder jünger, dreizehn Patienten waren älter als 65 Jahre und 28 Patienten waren zwischen 19 und 65 Jahre alt. Es erkrankten vermehrt Patienten im mittleren Alter an einer bakteriellen Keratitis (Abb. 7).

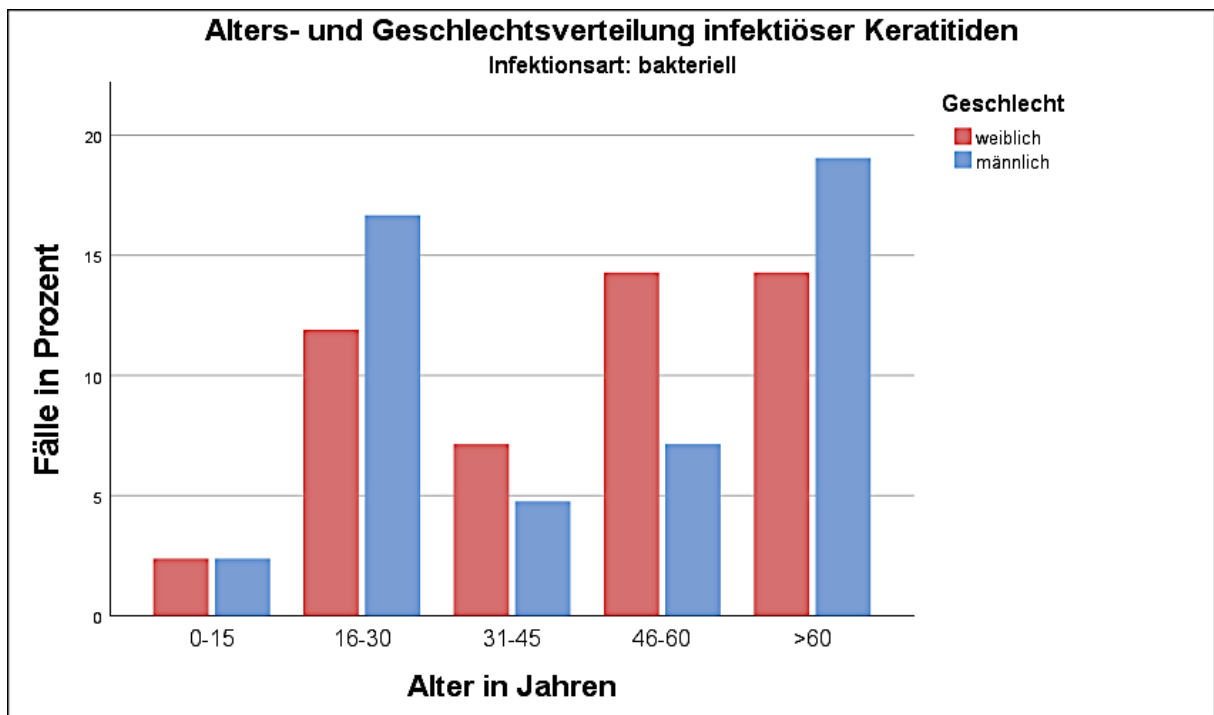


Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung bakterieller Keratitis

3.2 Erregerspektrum bei bakterieller Keratitis

Bei 16 Patienten (37 %) konnte ein Erreger festgestellt werden. Elf Patienten (69 %) hatten eine monobakterielle, fünf Patienten (31 %) eine polybakterielle Infektion am Auge (Abb. 8).

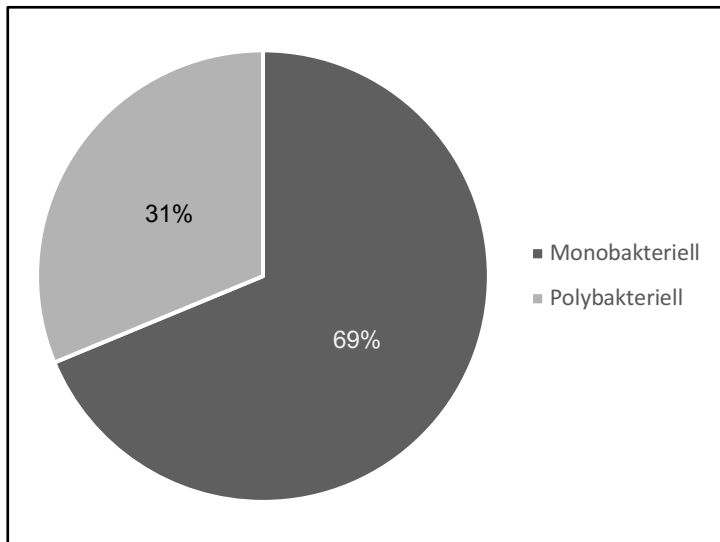


Abbildung 8: Erregerkonstellation bei bakterieller Keratitis

Im untenstehenden Diagramm sind alle Erreger aufgelistet, die bei den Patienten mit einer bakteriellen Keratitis auftraten. Am häufigsten traten *Staphylococcus aureus* und *Bacillus* Spezies auf (Abb. 9).

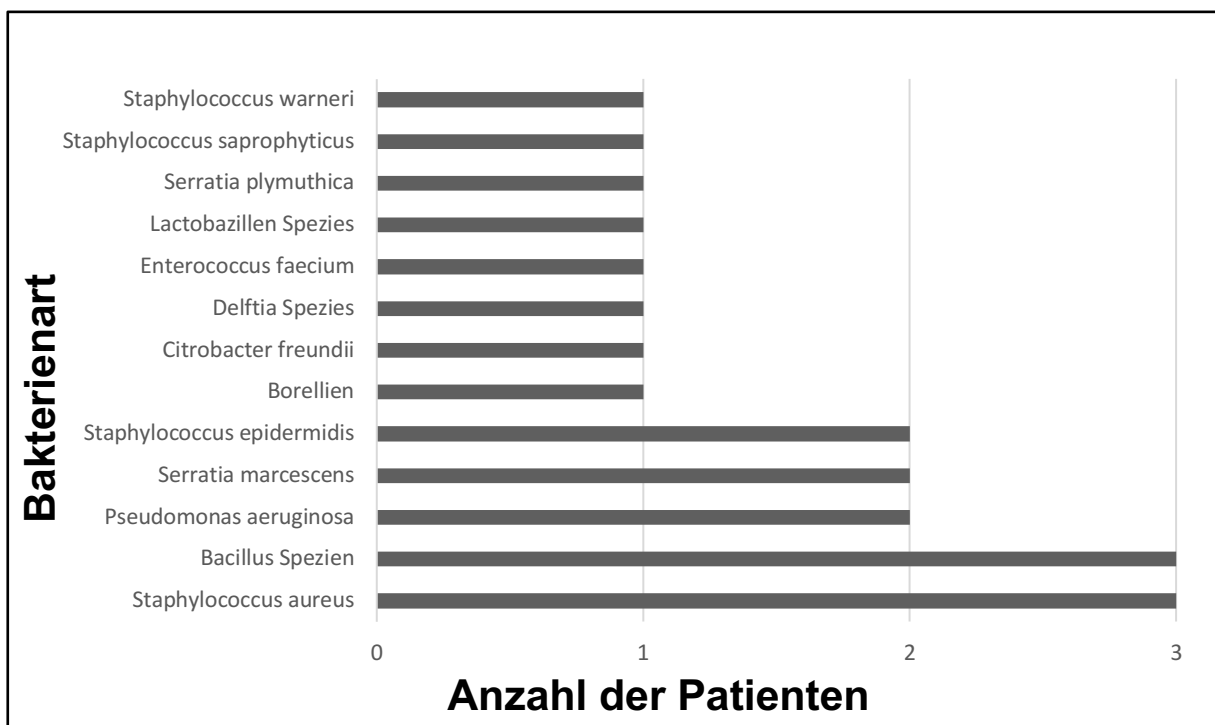


Abbildung 9: Bakterienarten bei bakterieller Keratitis

3.3 Risikofaktoren

3.3.1 Kontaktlinsenträger

Insgesamt gaben 65 % (13) der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis an, dass sie Kontaktlinsen trugen (Abb. 10). Davon waren 46 % (sechs) männlich und 54 % (sieben) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Kontaktlinsenträger betrug 35 Jahre \pm 21 (3–71). Bevor die Patienten in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde bzw. dem MVZ der Universitätsmedizin Rostock vorstellig wurden, trugen sie ihre Kontaktlinsen im Durchschnitt 1,5 Jahre \pm 1,32 (0,5–3).

Bei den bakteriellen Keratitiden trugen 40 % (17) der Patienten Kontaktlinsen (Abb. 10). Davon waren 41 % (sieben) männlich und 59 % (zehn) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Kontaktlinsenträger betrug 33,82 Jahre \pm 16 (14–67). Bevor die Patienten an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am MVZ der Universitätsmedizin Rostock vorstellig wurden, trugen sie ihre Kontaktlinsen im Durchschnitt 9,67 Jahre \pm 6,81 (2–15).

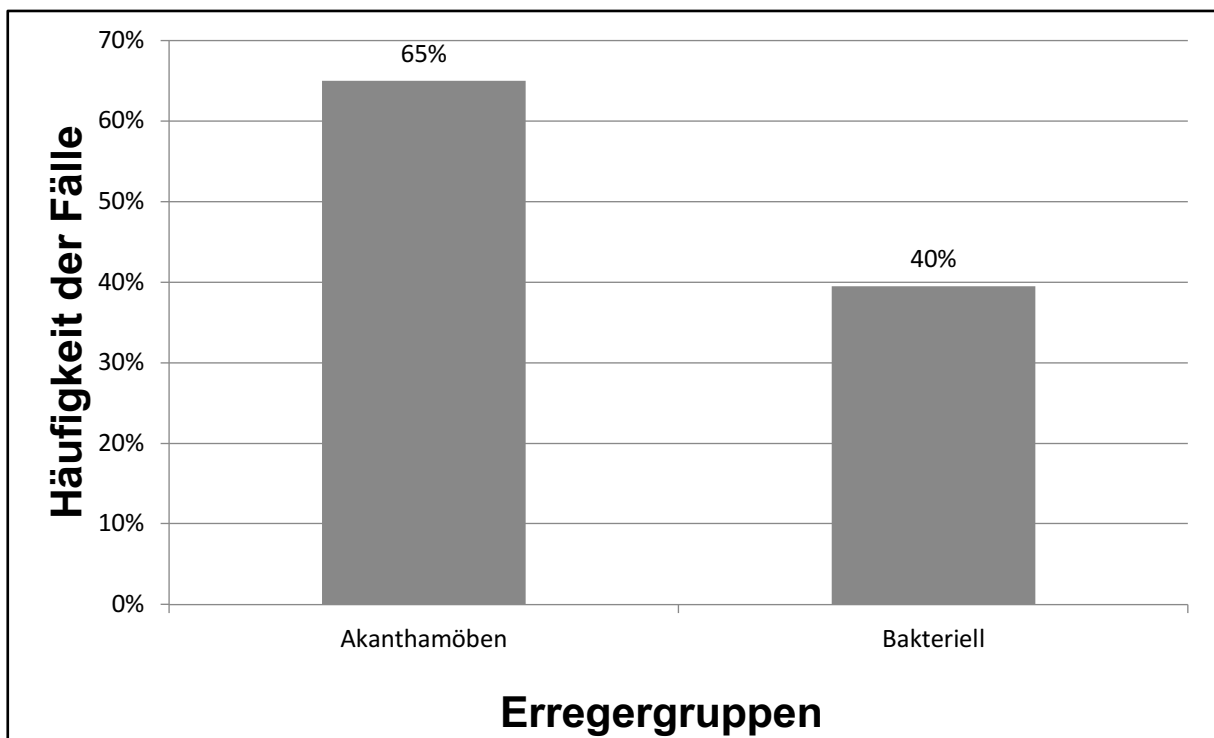


Abbildung 10: Anteil der Kontaktlinsenträger bei Akanthamöben- und bakterieller Keratitis

23,1 % (drei) der Kontaktlinsenträger unter den Akanthamöbenkeratitispatienten trugen weiche und 15,4 % (zwei) harte Kontaktlinsen. Bei den meisten Patienten, 61,5 % (acht), konnten bezüglich der Linsenart keine genauen Angaben festgestellt werden (Tab. 4).

| Tabelle 4: Aufteilung der Akanthamöbenkeratitisfälle nach Linsenart^a | | | |
|--|-----------------|-----------------|---------------|
| Linsenart | männlich | weiblich | Gesamt |
| weich | 0 | 3 | 3 |
| hart | 0 | 2 | 2 |
| keine Angaben | 6 | 2 | 8 |
| a. Infektionsart: parasitär | | | |

Unter den Kontaktlinsenträgern mit bakterieller Keratitis trugen 53 % (neun) weiche Kontaktlinsen und keiner der Patienten trug harte Linsen. In 47 % (acht) der Fälle konnten bezüglich der Linsenart keine Angaben festgestellt werden (Tab. 5).

| Tabelle 5: Aufteilung der Fälle bakterieller Keratitis nach Linsenart^a | | | |
|--|-----------------|-----------------|---------------|
| Linsenart | männlich | weiblich | Gesamt |
| weich | 4 | 5 | 9 |
| hart | 0 | 0 | 0 |
| keine Angaben | 3 | 5 | 8 |
| a. Infektionsart: bakteriell | | | |

Im Patientenkollektiv der Akanthamöbenkeratitis gab ein Träger harter Kontaktlinsen an, dass er seine Linsen verloren und daraufhin alte benutzt habe. Nachdem er diese benutzt hatte, stellte er Schmerzen an dem betroffenen Auge fest. Ein weiterer Patient berichtete, seine Kontaktlinsenflüssigkeit vor einem halben Jahr ausgetauscht zu haben. Zwei Patienten (15,4 %) gaben an, ihre Kontaktlinsen mit Wasser kontaminiert zu haben. Einer war mit seiner Kontaktlinse im Thermalschwimmbad schwimmen gewesen, der andere habe eine Koralle in ein Salzwasserbecken gesetzt und danach seine Kontaktlinse eingesetzt, ohne sich vorher die Hände zu waschen.

Im Patientenkollektiv der bakteriellen Keratitis gaben vier Patienten (23,5 %) an, dass sie ihre Kontaktlinsen über die Nacht getragen hätten. Davon waren drei Patienten (75 %) Träger weicher Kontaktlinsen. Ein Patient gab an, seine weichen Monatslinsen seit mehr als vier Wochen zu tragen. Zwei Patienten (11,8 %) teilten in der Anamnese mit, dass sie am Auge verletzt worden seien. Einer von beiden berichtete, einen Schlag auf das Auge erlitten zu haben, der andere Patient wusste nicht, woher seine Verletzung stammte. Aus der Berufsanamnese ließ sich feststellen, dass ein Patient als Seefahrer tätig war und ein weiterer in Naturparks gearbeitet hatte.

3.3.2 Nicht-Kontaktlinsenträger

Insgesamt waren 35 % (sieben) der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis Nicht-Kontaktlinsenträgern. Davon waren 28,6 % (zwei) männlich und 71,4% (fünf) weiblich, das durchschnittliche Alter betrug 50,71 Jahre \pm 25,17 (24–75). Ein Patient gab an, dass er gestürzt sei und sich bei dem Sturz an einem „Lebensbaum“ festgehalten habe. Nach dem Sturz habe er sich mit den Händen die Augen gerieben.

Zu den Nicht-Kontaktlinsenträgern gehörten auch 60 % (26) der Patienten einer bakteriellen Keratitis. Davon waren 46,2 % (zwölf) männlich und 53,8 % (14) weiblich, das durchschnittliche Alter betrug 56,85 Jahre \pm 24,65 (11–91). In der bakteriellen Studie gab es keine weiteren anamnestischen Daten bezüglich des Risikoverhaltens.

3.4 Betreuungsart

An der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock wurden neun Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis stationär behandelt. Elf Patienten wurden am MVZ sowie an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde ambulant betreut. Bei 13 Patienten erfolgte die Erstvorstellung an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, bei sieben Patienten bei dem niedergelassenen Ophthalmologen (Tab. 6).

Bei den bakteriellen Keratitiden wurden 29 Patienten stationär an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock behandelt; 14 Patienten wurden ambulant am MVZ und an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde behandelt, davon vier ausschließlich am MVZ. Bei insgesamt 30 Patienten erfolgte die Erstvorstellung an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, bei 13 erfolgte sie bei dem niedergelassenen Ophthalmologen (Tab. 7).

| Tabelle 6: Betreuungsart bei Akanthamöbenkeratitis^a | | | |
|---|------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Betreuungsart | | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit in Prozent |
| | ambulant | 11 | 55,0 |
| | stationär | 9 | 45,0 |
| | Gesamt | 20 | 100,0 |
| a. Infektionsart: parasitär | | | |

| Tabelle 7: Betreuungsart bei bakterieller Keratitis^a | | | |
|--|-----------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Betreuungsart | | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit in Prozent |
| | ambulant | 14 | 32,6 |

| | | | |
|------------------------------|------------------|----|-------|
| | stationär | 29 | 67,4 |
| | Gesamt | 43 | 100,0 |
| a. Infektionsart: bakteriell | | | |

3.5 Klinische Befunde und Symptome

Patienten beider Keratitisarten berichteten über Schmerzen, eingeteilt in leicht, moderat und schwer. Keiner der Patienten berichtete über leichte Schmerzen.

50 % (zehn) der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis berichteten von Schmerzen, davon wurden 45 % (neun) als moderat und 5 % (einer) als stark angegeben (Abb. 11).

Von den Patienten einer bakteriellen Keratitis berichteten 51 % (22) von Schmerzen, 42 % (18) gaben moderate und 9 % (vier) starke Schmerzen an (Abb. 11).

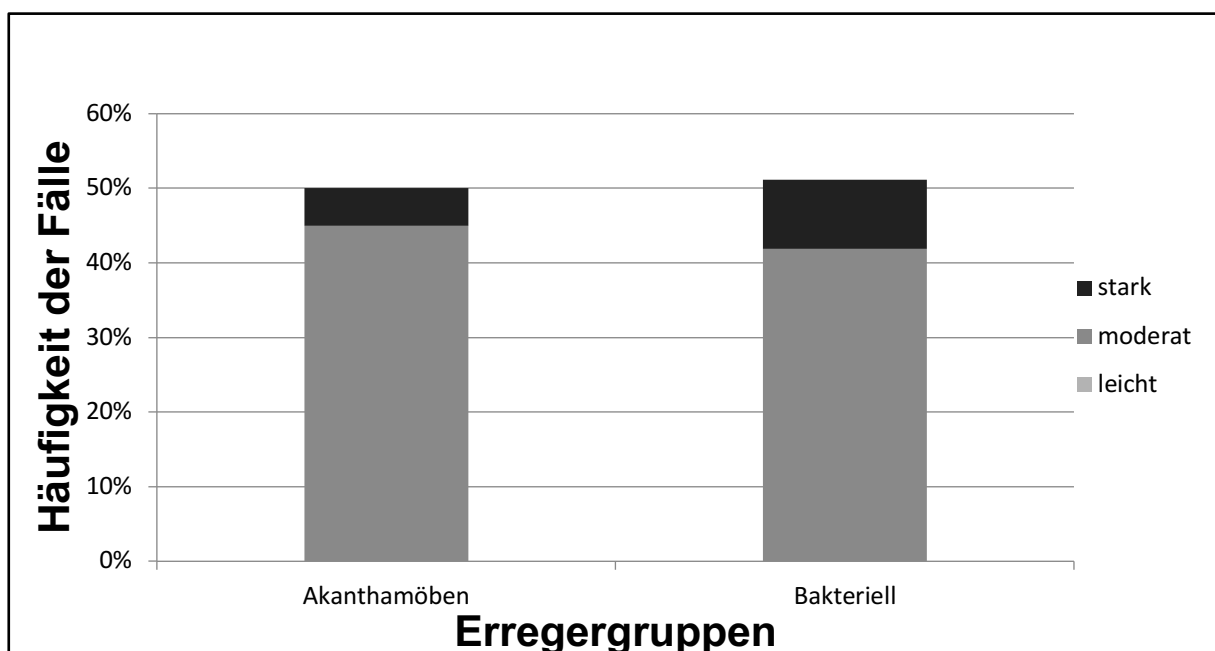


Abbildung 11: Schmerzangaben bei Akanthamöben- und bakterieller Keratitis

Die Hornhautbefunde wurden entsprechend ihrer Konstellation zu Schweregraden zusammengefasst. Dabei wurde die Einteilung aus der Manchester-Keratitisstudie von Nathan Efron und Philip B. Morgan als Vorlage genommen (Abb. 12).

| Parameter | Severity score | | | |
|--------------------------------|----------------|-------------|------------------|-----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Symptoms | None | Mild | Moderate | Severe |
| Lid swelling | Absent | | Present | |
| Conjunctival redness | Absent | Localised | Generalised | |
| Infiltrate shape | | Round | | Irregular |
| Infiltrate size | | <1.0 mm | 1.0–2.0 mm | >2.0 mm |
| Fluorescein staining | Absent | Present | | |
| Surrounding cornea | Clear | Slight haze | Severe haze | |
| Endothelial debris | Absent | Present | | |
| Hypopyon | Absent | | Present | |
| Effect of lens discontinuation | Resolving | No change | Slight worsening | Significant worsening |

Abbildung 12: Einteilung der Keratitiden in Schweregrade

Quelle: In Anlehnung an Efron N, Rethinking contact lens associated keratitis. Clinical and Experimental Optometry. 2006 (89)

Die Einteilung nach Abb. 12 wurde durch weitere Hornhautbefunde ergänzt, welche in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet sind (Tab. 8):

| Tabelle 8: Weitere Hornhautbefunde bei verschiedenen Keratitisstadien^a | |
|--|--|
| Schweregrad | Hornhautbefund |
| Leichte Keratitis | kleine Infiltrate, subepitheliale Infiltrate, perineurale Infiltrate, epitheliale Stippungen, Trübungen, fluorpositive Läsionen des Epithels, reduzierte Hornhautsensibilität |
| Moderate Keratitis | fokale Stromatrübung und Stromaödem, diffuse größere Infiltrate, ringförmige Infiltrate, kleine Ulcera, Neovaskularisationen in der Hornhaut, Hypopyon, Zellen in der Vorderkammer (VK), Tyndall, aufgehobene Hornhautsensibilität |
| Schwere Keratitis | flächige und tiefe Hornhautinfiltrate, Ulkus flächig und tief, totale Hornhauttrübung, VK-Einblutung, Hornhautnarbe, Skleritis, Pannus, Descemetozele, vordere Synechien |
| a. Infektionsart: parasitär und bakteriell | |

Bei den Akanthamöbenkeratitiden ergab sich entsprechend Abb. 12 und Tab. 8 folgende Einteilung: Sechs Patienten (30 %) wiesen eine leichte, elf Patienten (55 %) eine moderate und drei Patienten (15 %) eine schwere Keratitis auf (Abb. 13).

Bei der bakteriellen Keratitis ergab sich folgende Konstellation: 29 Patienten (67,4 %) wiesen eine leichte, zwölf Patienten (27,9 %) eine moderate und zwei Patienten (4,7 %) eine schwere Keratitis auf (Abb. 14).

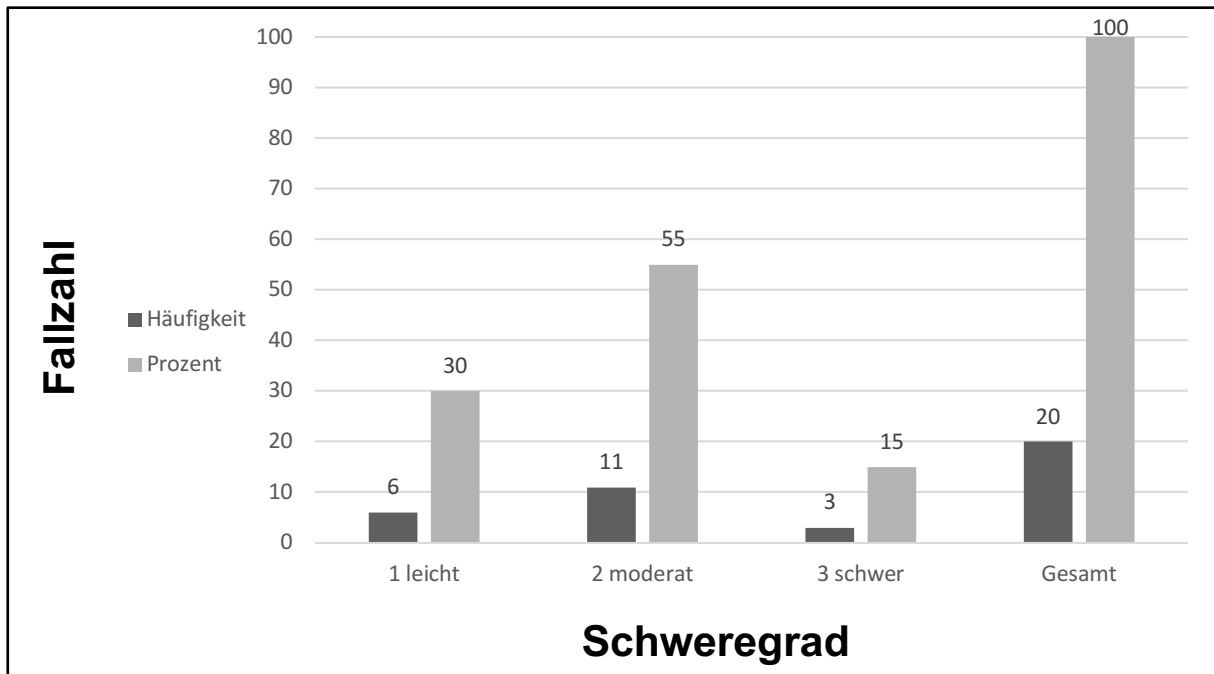


Abbildung 13: Schweregrad bei Acanthamöbenkeratitis

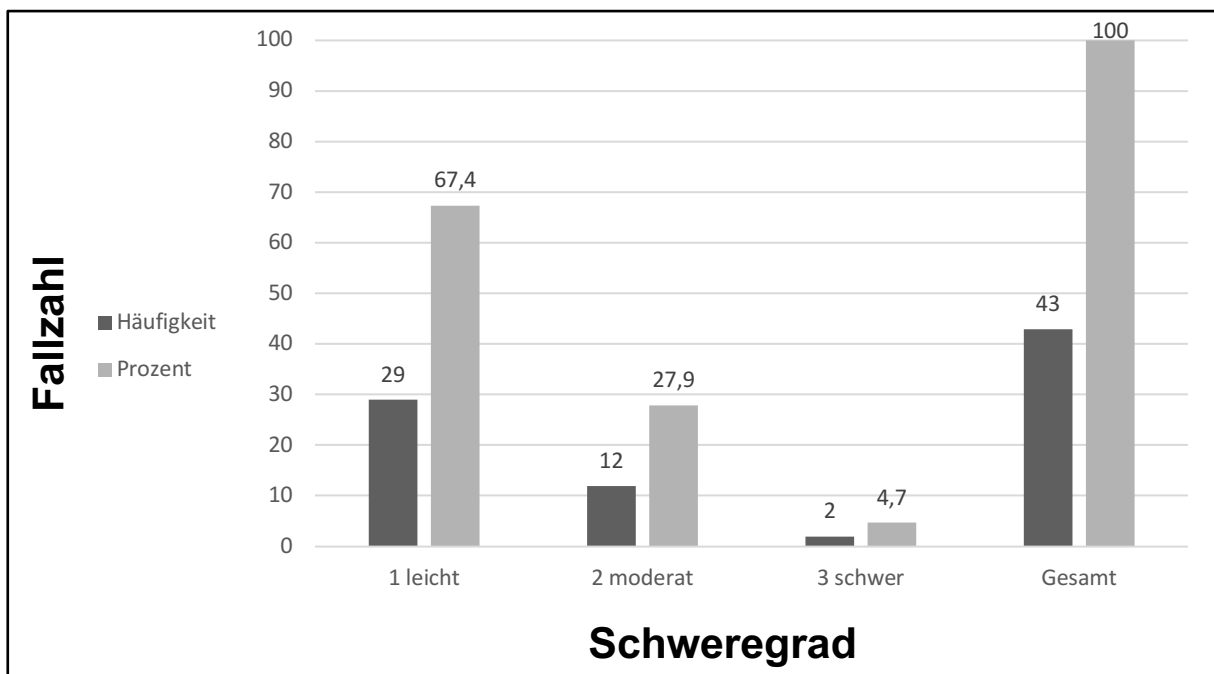


Abbildung 14: Schweregrad bei bakterieller Keratitis

3.6 Diagnostik

Bei den Akanthamöbenfällen vergingen vom Beginn der Symptome bis zur Erstvorstellung $73,58 \pm 138,38$ Tage, wobei das Minimum bei zwei und das Maximum bei 365 Tagen liegt. Es liegen Daten von zwölf Patienten (60 %) vor (Abb. 15).

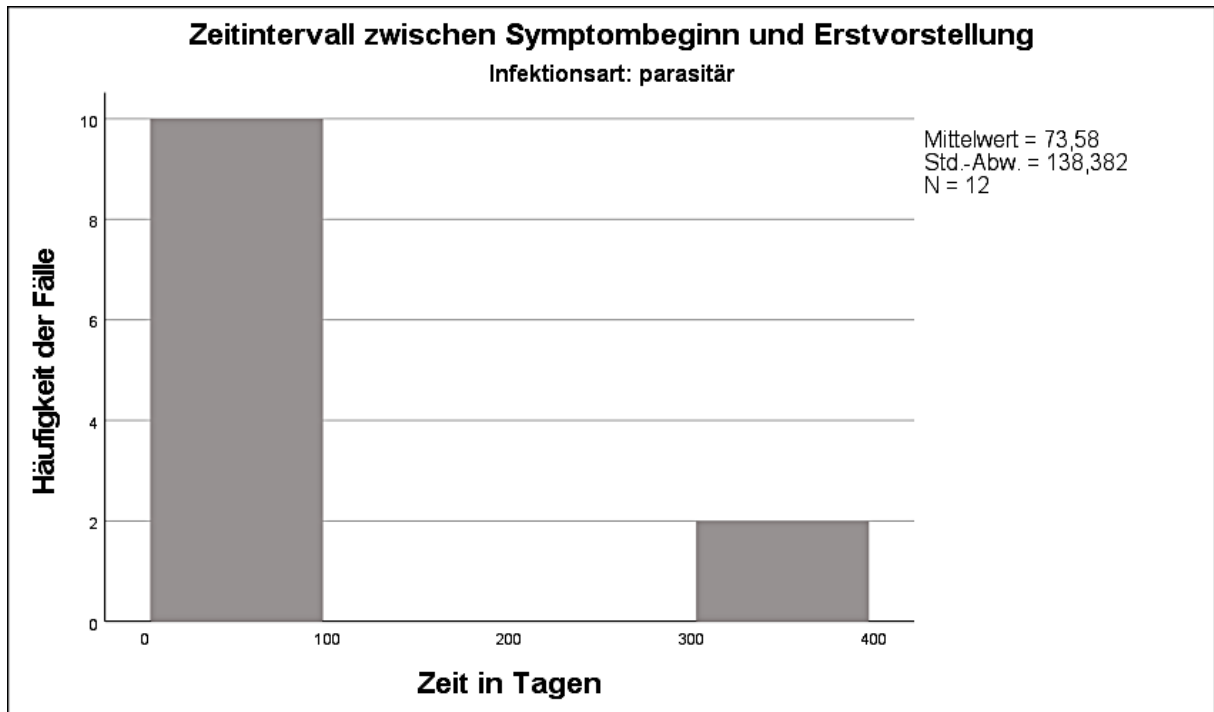


Abbildung 15: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei Akanthamöbenkeratitis

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Befund (acht) betrug die Dauer vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung 52 ± 127 (2–365) Tage, wohingegen die Dauer bei Patienten ohne fortgeschrittenen Befund bei 116 ± 171 (2–365) Tagen lag. Das Patientenkollektiv ≤ 40 Jahre wies eine Dauer von 111 ± 174 (2–365) Tagen auf, wohingegen sich Patienten über 40 Jahre durchschnittlich 22 ± 38 (2–90) Tage nach Symptombeginn vorgestellt haben (Tab. 9).

Tabelle 9: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei Akanthamöbenkeratitis nach verschiedenen Patientengruppen^{a,b}

| Patientengruppe | Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung (in Tagen) |
|-------------------------|---|
| alle Patienten (n = 12) | $73,58 \pm 138,38$ (2–365) |

| | |
|---|-------------------|
| Patienten mit fortgeschrittenem Befund (n = 8) | 52 ± 127 (2–365) |
| Patienten ohne fortgeschrittenen Befund (n = 4) | 116 ± 171 (2–365) |
| Patienten ≤ 40 Jahre (n = 7) | 111 ± 174 (2–365) |
| Patienten > 40 Jahre (n = 5) | 22 ± 38 (2–90) |
| <p>a. Infektionsart: parasitär</p> <p>b. Kein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Erstvorstellung zwischen Patienten mit und ohne fortgeschrittenen Befund (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,461). Kein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Erstvorstellung zwischen beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,639).</p> | |

Bei den bakteriellen Keratitiden vergingen vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung $16 \pm 29,48$ Tage, wobei das Minimum bei einem und das Maximum bei 120 Tagen liegt. Es sind Daten von 35 Patienten (81,4 %) vorhanden (Abb. 16).

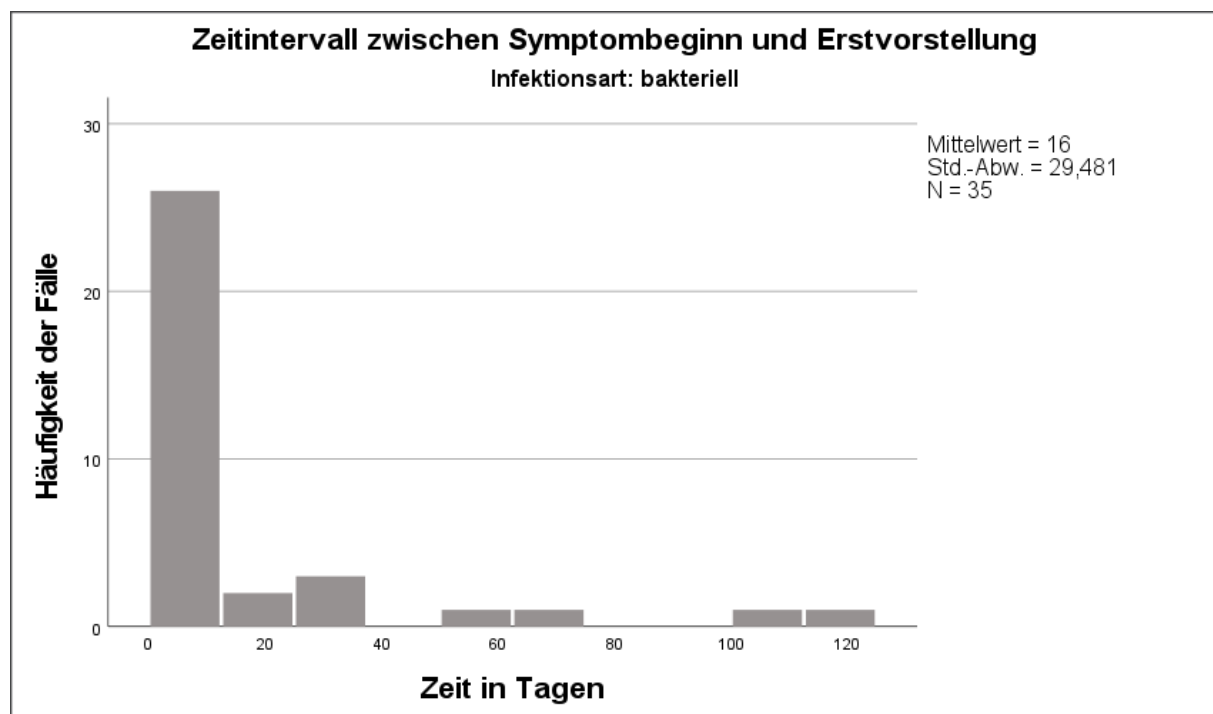


Abbildung 16: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei bakterieller Keratitis

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Befund (13) betrug die Dauer vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung 18 ± 36 (1–120) Tage, wohingegen die Dauer bei Patienten ohne fortgeschrittenen Befund (22) bei 15 ± 26 (1–112) Tagen lag. Das Patientenkollektiv ≤ 40 Jahren (17) wies eine Dauer von 17 ± 30 (1–120) Tagen auf, wohingegen sich Patienten über 40 Jahre (18) durchschnittlich 15 ± 30 (1–112) Tage nach Symptombeginn vorgestellt haben (Tab. 10).

| Tabelle 10: Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung bei bakterieller Keratitis nach verschiedenen Patientengruppen^{a,b} | |
|--|--|
| Patientengruppe | Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung (in Tagen) |
| alle Patienten (n = 35) | $16 \pm 29,48$ (1–120) |
| Patienten mit fortgeschrittenem Befund (n = 13) | 18 ± 36 (1–120) |
| Patienten ohne fortgeschrittenen Befund (n = 22) | 15 ± 26 (1–112) |
| Patienten ≤ 40 Jahre (n = 17) | 17 ± 30 (1–120) |
| Patienten > 40 Jahre (n = 18) | 15 ± 30 (1–112) |
| <p>a. Infektionsart: bakteriell</p> <p>b. Kein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Erstvorstellung zwischen Patienten mit und ohne fortgeschrittenen Befund (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,742$). Kein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Erstvorstellung zwischen beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,789$).</p> | |

In 15 von 20 Fällen (75 %) von Akanthamöbenkeratitis wurde eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt. In 13 Fällen wurde eine konfokale Mikroskopie (KFM), in fünf Fällen ein Abstrich von Bindehaut oder Hornhaut, in zwei Fällen eine Probeentnahme aus der Kontaktlinse oder Kontaktlinsenflüssigkeit und jeweils einmal eine Serumprobe und eine Vorderkammerpunktion absolviert. 55 % (elf) der Patienten hatten einen positiven Nachweis durch konfokale Mikroskopie, 5 % (einer) durch einen Abstrich und 5 % (ein weiterer) durch eine Probe der Kontaktlinsen oder der Kontaktlinsenflüssigkeit (Tab. 11 und Abb. 17).

Tabelle 11: Untersuchungsmaterial bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b}

| Akanthamöben | VKP | Abstrich | Abkratzt | Kontaktlinsen/Kontaktlinsenflüssigkeit | Serum | KFM |
|-----------------|-----|----------|----------|--|-------|------|
| pos | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 11 |
| neg | 1 | 4 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Gesamt | 1 | 5 | 0 | 2 | 1 | 13 |
| pos % | 0 % | 5 % | 0 % | 5 % | 0 % | 55 % |
| neg % | 5 % | 20 % | 0 % | 5 % | 5 % | 10 % |
| Gesamt % | 5 % | 25 % | 0 % | 10 % | 5 % | 65 % |

a. Infektionsart: parasitär

b. Anteile in Prozent beziehen sich auf die Patientengesamtanzahl.

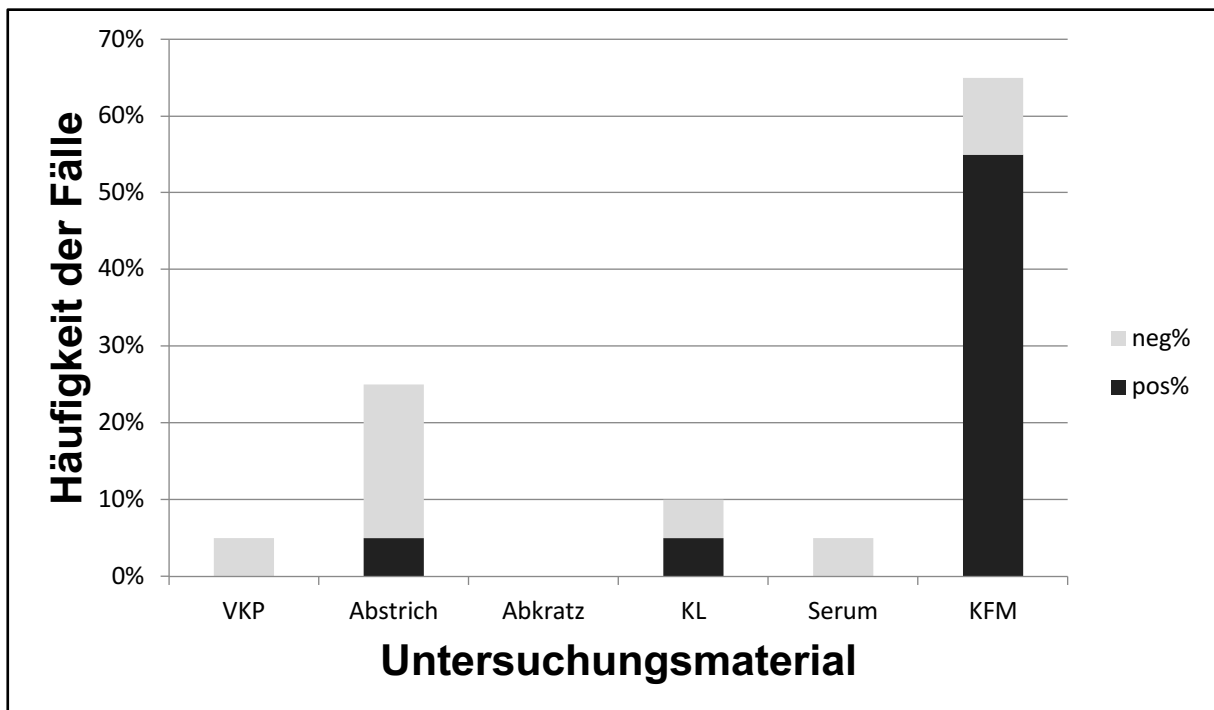


Abbildung 17: Diagnostik bei Akanthamöbenkeratitis

Die Ergebnisse des Untersuchungsmaterials lassen auf die Art der Diagnosestellung schließen: In 60 % (zwölf) der Fälle gelang ein Erregernachweis, davon in 55 % (elf) der Fälle mittels konfokaler Mikroskopie. Über die In-vitro-Kultivierung gelang bei 5 % (einer) der Patienten der Nachweis von Akanthamöben, 40 % (acht) der Fälle wurden klinisch diagnostiziert. In diesem Fall gelang die Diagnose über die Hornhautbefunde, die Symptome und das Ansprechen auf die Therapie (Abb. 18).

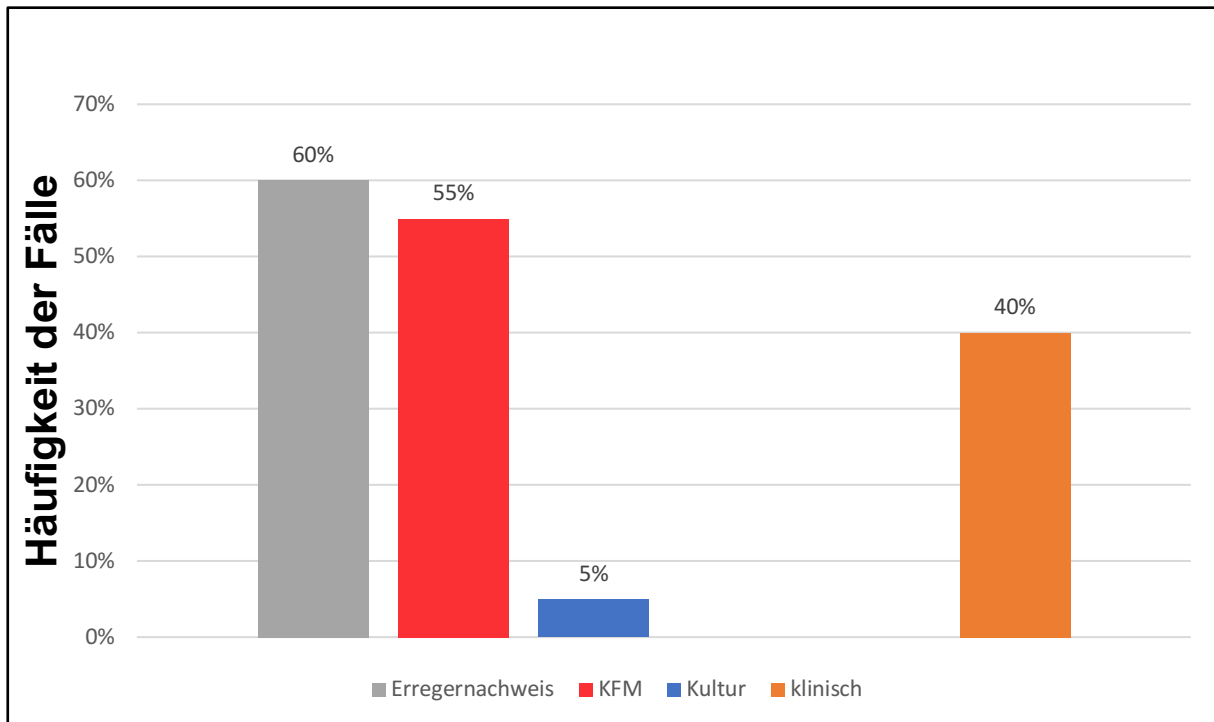


Abbildung 18: Art der Diagnosestellung bei Acanthamöbenkeratitis

Bei 26 von 43 Patienten (60,47 %) mit bakterieller Keratitis wurde eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt. Bei sieben Patienten wurde eine Vorderkammerpunktion, bei 21 Patienten ein Hornhaut- oder Bindehautabstrich, bei zehn Patienten eine Probeentnahme der Kontaktlinse oder Kontaktlinsenflüssigkeit, bei zwei Patienten ein Abkratzpräparat, bei vier Patienten eine Serologie und bei fünf Patienten eine Bestimmung mittels konfokaler Mikroskopie unternommen.

19 % (acht) der Patienten hatten einen positiven Abstrich, 2 % (einer) positive Abkratzpräparate, 16 % (sieben) eine positive Kontaktlinsen- bzw. Kontaktlinsenflüssigkeitsprobe und 2 % (einer) hatten positive Sera (Tab. 12 und Abb. 19).

Tabelle 12: Untersuchungsmaterial bei bakterieller Keratitis^{a,b}

| Bakterien | VKP | Abstrich | Abkratz | Kontaktlinsen/Kontaktlinsenflüssigkeit | Serum | KFM |
|-----------------|------|----------|---------|--|-------|------|
| pos | 0 | 8 | 1 | 7 | 1 | 0 |
| neg | 7 | 13 | 1 | 3 | 3 | 5 |
| Gesamt | 7 | 21 | 2 | 10 | 4 | 5 |
| pos % | 0 % | 19 % | 2 % | 16 % | 2 % | 0 % |
| neg % | 16 % | 30 % | 2 % | 7 % | 7 % | 12 % |
| Gesamt % | 16 % | 49 % | 5 % | 23 % | 9 % | 12 % |

a. Infektionsart: bakteriell

b. Anteile in Prozent beziehen sich auf die Patientengesamtanzahl.

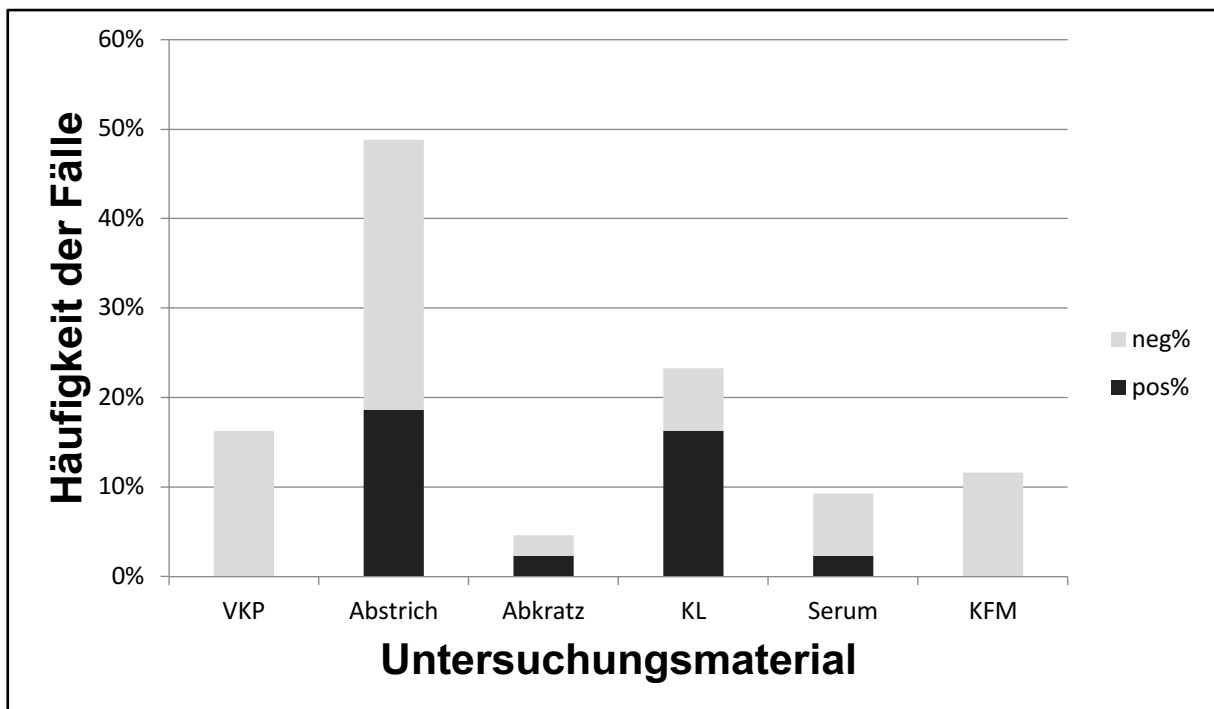


Abbildung 19: Diagnostik bei bakterieller Keratitis

Die Untersuchungen des Probenmaterials führten zu folgenden Ergebnissen. Bei 37 % (16) der Patienten gelang ein Erregernachweis, bei 35 % (15) per Kultur und bei 2 % (einem) über Antikörper im Serum. Bei 63 % (27) der Patienten wurde die Diagnose klinisch anhand des Therapieansprechens und der Hornhautbefunde gestellt (Abb. 20).

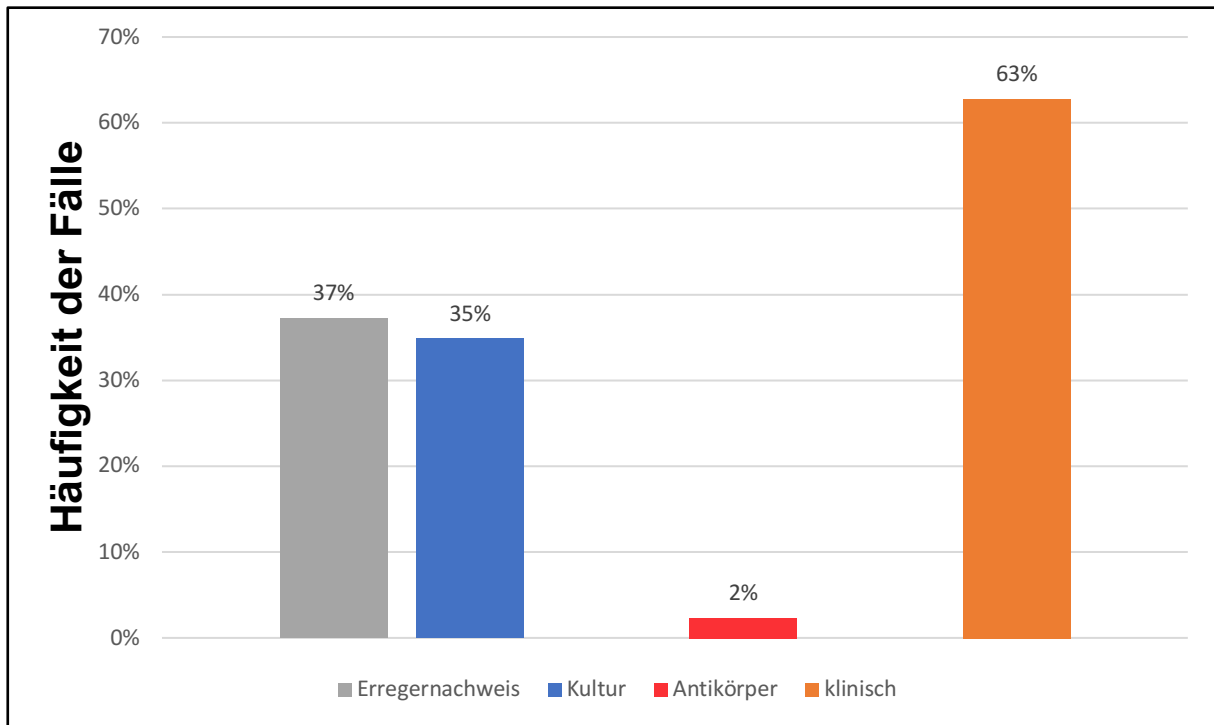


Abbildung 20: Art der Diagnosestellung bei bakterieller Keratitis

3.7 Therapie

3.7.1 Konservative Therapie

Bei den Akanthamöbenkeratitiden liegen Daten von 19 Patienten (95 %) zu einer medikamentösen Therapie vor, bei einem wurde lediglich eine Therapie empfohlen. In 31,6 % der Fälle (sechs von 19) wurde eine Dreifachtherapie mit PHMB, Propamidin und einem Antibiotikum verabreicht. Davon bekamen drei Patienten viertel- bis halbstündlich im Wechsel, zwei Patienten halbstündlich im Wechsel und ein Patient drei- bis fünfmal täglich die Medikamente. Eine Zweifachtherapie mit Propamidin und einem Antibiotikum wurde in 36,8 % der Fälle (sieben von 19) verabreicht. Davon bekamen zwei Patienten viertel- bis halbstündlich im Wechsel, drei Patienten halbstündlich im Wechsel und ein Patient drei- bis fünfmal täglich die Medikamente. Eine Zweifachtherapie mit PHMB und Propamidin bekamen 10,5 % der Fälle (zwei von 19). Einem Patienten wurden drei- bis fünfmal täglich Medikamente verabreicht. Auch eine Monotherapie mit einem Antibiotikum kam in 10,5 % der Fälle (zwei von 19) zur Anwendung. Davon erhielt ein Patient viertel- bis halbstündlich im Wechsel und ein Patient halbstündlich im Wechsel die Medikamente. Eine Monotherapie mit

Propamidin lag ebenfalls in 10,5 % der Fälle (zwei von 19) vor. Davon bekam ein Patient halbstündlich im Wechsel und ein Patient drei- bis fünfmal täglich Medikamente (Tab. 13).

| Tabelle 13: Therapieform und Applikation bei Akanthamöbenkeratitis^a | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Therapieform | Anzahl der Fälle (%) | Applikationsfrequenz | Anzahl der Fälle |
| Dreifachtherapie | | | |
| PHMB + Propamidin + Antibiotikum | 6 (31,6 %) | ¼- bis ½-stündlich im Wechsel | 3 |
| | | ½-stündlich im Wechsel | 2 |
| | | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| Zweifachtherapie | | | |
| Propamidin + Antibiotikum | 7 (36,8 %) | ¼- bis ½-stündlich im Wechsel | 2 |
| | | ½-stündlich im Wechsel | 3 |
| | | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| PHMB + Propamidin | 2 (10,5 %) | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| Monotherapie | | | |
| Antibiotikum | 2 (10,5 %) | ¼- bis ½-stündlich im Wechsel | 1 |
| | | ½-stündlich im Wechsel | 1 |
| Propamidin | 2 (10,5 %) | ½-stündlich im Wechsel | 1 |
| | | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| a. Infektionsart: parasitär | | | |

Antibiotika wurden bei Akanthamöbenkeratitis in 89,5 % der Fälle (17 von 19) verabreicht. Hierbei erhielten 63,16 % der Patienten (zwölf von 19) Fluorchinolone. 36,84 % bekamen Levofloxacin, 10,53 % Moxifloxacin und 15,79 % Ofloxacin. 21,05 % der Fälle (vier von 19) erhielten Aminoglykoside: 10,53 % bekamen Tobramycin, 5,26 % Neomycin und 5,26 % Gentamycin. Zu einem Patienten (5,26 %) liegen keine genauen Angaben vor, mit welchem Antibiotikum er therapiert wurde (Abb. 21).

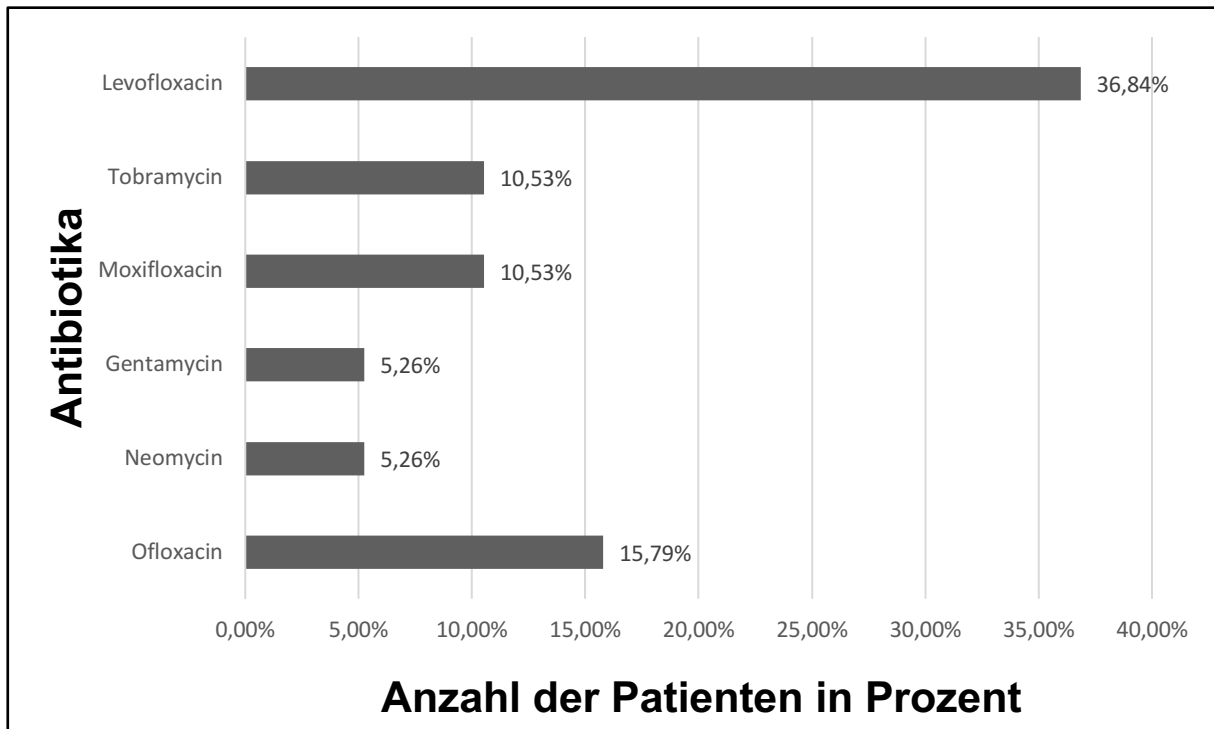


Abbildung 21: Antibiotikagabe bei Acanthamöbenkeratitis

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie der Acanthamöbenkeratitis (Tab. 13) wurden in 25 % der Fälle Steroide lokal eingesetzt, in 35 % der Fälle Mydratika (Tab. 14).

| Tabelle 14: Zusätzliche Therapie bei Acanthamöbenkeratitis ^a | |
|---|----------------------|
| Wirkstoff | Anzahl der Fälle (%) |
| Steroide | 5 (25 %) |
| Mydratika | 7 (35 %) |

a. Infektionsart: parasitär

Patienten mit einer Steroidtherapie hatten bei Vorstellung einen schlechteren Visus von logMAR $0,76 \pm 0,64$ (0–1,7) als Patienten ohne zusätzlicher Steroidtherapie mit logMAR $0,58 \pm 0,57$ (-0,1–1,7) (Tab. 15).

| Tabelle 15: Vergleich des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei Acanthamöbenkeratitis ^{a,b} | |
|---|-----------------------------------|
| Steroidtherapie | Visus bei Vorstellung (in logMAR) |
| ja | $0,76 \pm 0,64$ (0–1,7) |
| nein | $0,58 \pm 0,57$ (-0,1–1,7) |

- a. Infektionsart: parasitär
- b. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,646$).

Hinsichtlich der bakteriellen Keratitis liegen Daten zur medikamentösen Therapie von 42 Patienten (97,7 %) vor. Bei einem Patienten wurde lediglich eine Steroidtherapie angewandt. Eine Dreifachtherapie mit Polymyxin-B-Sulfat, Neomycinsulfat und Bacitracin wurde in 4,8 % der Fälle (zwei von 42) verabreicht. Davon bekam ein Patient drei- bis fünfmal täglich die Medikamente. Eine Zweifachtherapie mit einem Aminoglykosid und einem Fluorchinolon erhielten 33,3 % der Fälle (14 von 42). Davon bekamen sieben Patienten viertel- bis halbstündlich im Wechsel, sechs Patienten halbstündlich im Wechsel und ein Patient drei- bis fünfmal täglich die Medikamente. Eine Zweifachtherapie mit Neomycinsulfat und Polymyxin-B-Sulfat wurde in 2,4 % der Fälle (einem von 42) verordnet. Dieser Patient erhielt die Therapie drei- bis fünfmal täglich. Eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon kam in 47,6 % der Fälle (20 von 42) zur Anwendung. Davon erhielten zwei Patienten viertel- bis halbstündlich im Wechsel, sechs Patienten halbstündlich im Wechsel und sieben Patienten drei- bis fünfmal täglich die Medikamente. Eine Monotherapie mit einem Aminoglykosid wurde in 9,5 % der Fälle (vier von 42) verabreicht. Vier Patienten aus dem Kollektiv erhielten drei- bis viermal täglich diese Medikation. Eine Monotherapie mit einem Makrolid kam einmal vor (2,4 %). Dieser Patient bekam drei- bis fünfmal täglich diese Medikamente (Tab. 16).

| Tabelle 16: Therapieform und Applikation bei bakterieller Keratitis^{a,b} | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Therapieform | Anzahl der Fälle (%) | Applikationsfrequenz | Anzahl der Fälle |
| Dreifachtherapie | | | |
| Polymyxin-B-Sulfat, Neomycinsulfat, Bacitracin | 2 (4,8 %) | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| Zweifachtherapie | | | |
| Aminoglykosid + Fluorchinolon | 14 (33,3 %) | ¼- bis ½-stündlich im Wechsel | 7 |
| | | ½-stündlich im Wechsel | 6 |

| | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|---|
| | | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| Neomycinsulfat + Polymyxin-B-Sulfat | 1 (2,4 %) | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| Monotherapie | | | |
| Fluorchinolon | 20 (47,6 %) | ¼- bis ½-stündlich im Wechsel | 2 |
| | | ½-stündlich im Wechsel | 6 |
| | | 3- bis 5-mal täglich | 7 |
| Aminoglykosid | 4 (9,5 %) | 3- bis 4-mal täglich | 4 |
| Makrolid | 1 (2,4 %) | 3- bis 5-mal täglich | 1 |
| a. Infektionsart: bakteriell | | | |

Antibiotika wurden bei der bakteriellen Keratitis in allen Fällen (100 %) verabreicht. Hierbei erhielten 80,95 % der Fälle (34 von 42) Fluorchinolone. 52,38 % bekamen Levofloxacin, 14,29 % Moxifloxacin und 14,29 % Ofloxacin. 50 % der Fälle (21 von 42) erhielten Aminoglykoside: 16,67 % Tobramycin, 7,14 % Neomycin und 26,19 % Gentamycin. In 2,38 % der Fälle (einem von 42) wurden Makrolide verabreicht, und zwar Erythromycin. Bei 7,14 % der Patienten (drei von 42) wurde Polymyxin-B-Sulfat eingesetzt und bei 4,76 % (zwei von 42) Bacitracin (Abb. 22).

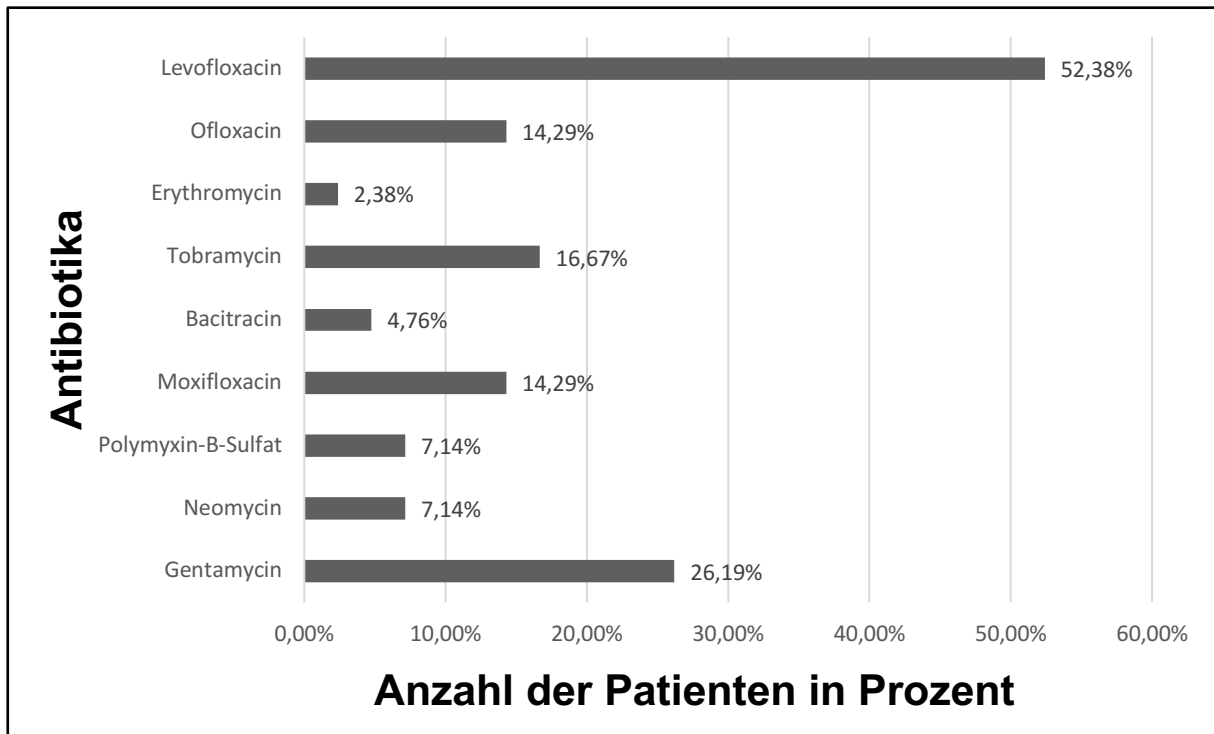


Abbildung 22: Antibiotikagabe bei bakterieller Keratitis

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurden bei der bakteriellen Keratitis (Tab. 15) in 76,7 % der Fälle Steroide lokal verabreicht, in 41,8 % Mydratika und in jeweils 9,3 % der Fälle zusätzlich Antimykotika und Virostatika (Tab. 17).

| Tabelle 17: Zusätzliche Therapie bei bakterieller Keratitis^a | |
|--|-----------------------------|
| Wirkstoff | Anzahl der Fälle (%) |
| Steroide | 33 (76,7 %) |
| Mydratika | 18 (41,8 %) |
| Antimykotika | 4 (9,3 %) |
| Virostatika | 4 (9,3 %) |
| a. Infektionsart: bakteriell | |

Der Erstvisus von Patienten mit einer Steroidtherapie war bei Vorstellung mit logMAR $0,81 \pm 0,68$ (-0,1–2) schlechter als der von Patienten ohne Steroidtherapie, die einen Visus von logMAR $0,7 \pm 0,69$ (0–1,7) hatten (Tab. 18).

Tabelle 18: Vergleich des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie bei bakterieller Keratitis^{a,b}

| Steroidtherapie | Visus bei Vorstellung (in logMAR) |
|------------------------|--|
| ja | 0,81 ± 0,68 (-0,1–2) |
| nein | 0,7 ± 0,69 (0–1,7) |

a. Infektionsart: bakteriell
 b. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Erstvisus bei Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,593).

3.7.2 Chirurgische Therapie

Insgesamt wurden zwei Patienten (10 %) aus der Akanthamöbenkeratitisgruppe operiert, einer davon männlich und einer weiblich. Das Durchschnittsalter der Operierten lag bei 43 ± 7 (38–48) Jahren. Der Median lag damit ebenfalls bei 43 Jahren, das 25. Perzentil bei 38 Jahren und das 75. Perzentil bei 48 Jahren. Das Durchschnittsalter der Nicht-Operierten lag bei 40 ± 22 (3–75) Jahren. Der Median lag bei 36 Jahren, das 25. Perzentil bei 23 Jahren und das 75. Perzentil bei 62 Jahren (Tab. 19). Durchgeführt wurden eine lamelläre und eine perforierende Keratoplastik.

Tabelle 19: Patientencharakteristik mit und ohne Operation bei Akanthamöbenkeratitis^a

| | | mit OP | ohne OP |
|--------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Anzahl (%) | | 2 (10 %) | 18 (90 %) |
| Geschlecht | männlich | 1 (50 %) | 7 (38,9 %) |
| | weiblich | 1 (50 %) | 11 (61,1 %) |
| Alter (in Jahren) | | 43 ± 7 (38–48) | 40 ± 22 (3–75) |

a. Infektionsart: parasitär

Die Diagnose der beiden operierten Patienten (100 %) wurde klinisch und ohne einen Nachweis der Akanthamöben gestellt. Bei den konservativ behandelten Patienten wurde die Diagnose mit 61,1% überwiegend durch einen Nachweis von Zysten mittels konfokaler Mikroskopie gestellt (Tab. 20)

Tabelle 20: Diagnostik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b}

| | | operative Therapie | | | |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|---------|------|--------|
| | | ja | | nein | |
| Diagnosestellung | Klinisch | 2 | 100,0 % | 6 | 33,3 % |
| | KFM | 0 | 0,0 % | 11 | 61,1 % |
| | Antikörpernachweis | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |
| | PCR | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |
| | Kulturell | 0 | 0,0 % | 1 | 5,6 % |
| | Kulturell + PCR | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |

a. Infektionsart: parasitär

b. Kein signifikanter Unterschied zwischen den operierten und nicht operierten Patienten bei der Diagnosestellung (exakter Test nach Fisher, $p = 0,247$).

Die operativ versorgten Patienten aus dem Kollektiv der Akanthamöbenkeratitis wiesen bei der Vorstellung einen Visus von logMAR $0,70 \pm 0,42$ auf. Beide Patienten hatten bei der Vorstellung moderate bis starke Schmerzen und wiesen auch einen fortgeschrittenen Hornhautbefund auf (Tab. 21). Ein fortgeschrittener Befund entspricht einer moderaten oder starken Keratitis, ansonsten spricht man von einer leichten Keratitis. Dies gilt auch für die bakterielle Form.

Tabelle 21: Klinik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b}

| | mit OP | ohne OP |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Visus bei Vorstellung | $0,70 \pm 0,42$ | $0,77 \pm 0,70$ |
| Keine bis leichte Schmerzen | 0 (0 %) | 10 (55,6 %) |
| Moderate bis starke Schmerzen | 2 (100 %) | 8 (44,4 %) |
| Befund fortgeschritten | 2 (100 %) | 12 (66,7 %) |
| Befund nicht fortgeschritten | 0 (0 %) | 6 (33,3 %) |

a. Infektionsart: parasitär

b. Kein signifikanter Unterschied bei dem Erstvisus ($p = 1,0$, Mann-Whitney-U-Test).

Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Angabe der Schmerzen ($p = 0,474$, exakter Test nach Fisher).

Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Befundaussprägung ($p = 1,0$, exakter Test nach Fisher).

50 % (einer) der operierten Patienten bekam eine Dreifachtherapie mit PHMB, Propamidin und Antibiotikum, dem anderen Patienten wurden lediglich Propamidin und zusätzlich lokal Steroide verabreicht. (Tab. 22).

Tabelle 22: Therapie des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei Akanthamöbenkeratitis^a

| | | operative Therapie | | | |
|-----------------------|------------------------|--------------------|--------|------|--------|
| | | ja | | nein | |
| konservative Therapie | PHMB + Propamidin + AB | 1 | 50,0 % | 5 | 29,4 % |
| | PHMB + Propamidin | 0 | 0,0 % | 2 | 11,8 % |
| | Propamidin + AB | 0 | 0,0 % | 7 | 41,2 % |
| | Propamidin | 1 | 50,0 % | 1 | 5,9 % |
| | Antibiotisch | 0 | 0,0 % | 2 | 11,8 % |
| | zusätzlich Steroide | 1 | 50,0 % | 4 | 23,5 % |

a. Infektionsart: parasitär

Insgesamt wurden sieben Patienten mit bakterieller Keratitis (16,3 %) aus der Studie operiert. Fünf Personen (71,4 %) waren männlich und zwei (28,6 %) weiblich. Das Durchschnittsalter der Operierten lag bei 61 ± 25 (25–91) Jahren. Der Median lag bei 75 Jahren, das 25. Perzentil bei 32 Jahren und das 75. Perzentil bei 78 Jahren. Das Durchschnittsalter der Nicht-Operierten lag bei 45 ± 22 (11–82) Jahren. Der Median lag bei 46 Jahren, das 25. Perzentil bei 26 Jahren und das 75. Perzentil bei 65 Jahren (Tab. 23). Zu den operativen Verfahren gehörte eine (14,2 %) lamelläre Keratoplastik, drei (42,9 %) perforierende Keratoplastiken und drei (42,9 %) Amnionmembranaufnahmen.

Tabelle 23: Patientencharakteristik mit und ohne Operation bei bakterieller Keratitis^a

| | | mit OP | ohne OP |
|--------------------------|----------|---------------------|---------------------|
| Anzahl (%) | | 7 (16,3 %) | 36 (83,7 %) |
| Geschlecht | männlich | 5 (71,4 %) | 16 (44,4 %) |
| | weiblich | 2 (28,6 %) | 20 (55,6 %) |
| Alter (in Jahren) | | 61 ± 25 (25–91) | 45 ± 22 (11–82) |

a. Infektionsart: bakteriell

Bei 57,1 % (vier von sieben) der operierten Patienten wurde die Diagnose durch die Anzucht des Erregers gestellt, 42,9 % (drei von sieben) der operierten Patienten erhielten die Diagnose klinisch. Die Mehrheit der konservativ versorgten Patienten (66,7 %) bekamen ihre Diagnose klinisch gestellt (Tab. 24).

| Tabelle 24: Diagnostik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis^{a,b} | | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|--------|-------------|--------|
| | | operative Therapie | | | |
| | | ja | | nein | |
| Diagnosestellung | Klinisch | 3 | 42,9 % | 24 | 66,7 % |
| | KFM | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |
| | Antikörpernachweis | 0 | 0,0 % | 1 | 2,8 % |
| | PCR | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |
| | Kulturell | 4 | 57,1 % | 11 | 30,6 % |
| | Kulturell + PCR | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |

a. Infektionsart: bakteriell
b. Kein signifikanter Unterschied bei der Diagnosestellung zwischen operierten und nicht-operierten Patienten (exakter Test nach Fisher, $p = 0,351$).

Die Patienten aus dem Kollektiv der bakteriellen Keratitis mit OP wiesen bei der Vorstellung einen Visus von logMAR $1,34 \pm 0,74$ auf. 57,1 % der operierten Patienten hatten bei der Vorstellung moderate bis starke Schmerzen und 42,9 % keine bis leichte Schmerzen. Bei 85,7 % der Patienten war der Hornhautbefund bei der Vorstellung nicht fortgeschritten – dies war lediglich bei einem Patienten (14,3 %) der Fall (Tab. 25).

| Tabelle 25: Klinik des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis^{a,b} | | |
|---|---------------|----------------|
| | mit OP | ohne OP |
| Visus bei Vorstellung | 1,34 ± 0,74 | 0,67 ± 0,61 |
| Keine bis leichte Schmerzen | 3 (42,9 %) | 18 (50 %) |
| Moderate bis starke Schmerzen | 4 (57,1 %) | 18 (50 %) |
| Befund fortgeschritten | 1 (14,3 %) | 13 (36,1 %) |

| | | |
|--|------------|-------------|
| Befund nicht fortgeschritten | 6 (85,7 %) | 23 (63,9 %) |
| a. Infektionsart: bakteriell b. Signifikanter Unterschied bei dem Erstvisus ($p = 0,025$, Mann-Whitney-U-Test). Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Angabe der Schmerzen ($p = 1,0$, exakter Test nach Fisher). Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Befundausprägung ($p = 0,396$, exakter Test nach Fisher). | | |

Eine antibiotische Zweifachtherapie mit einem Fluorchinolon und einem Aminoglykosid erhielten 57,1 % (vier von sieben) der operierten Patienten, eine antibiotische Monotherapie hingegen 42,9 % (drei von sieben). Zwei Patienten bekamen eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon und einer eine solche mit einem Aminoglykosid. Zusätzlich bekamen 85,7 % (sechs von sieben) der operierten Patienten Steroide lokal verabreicht (Tab. 26).

Tabelle 26: Therapie des operativ und nicht-operativ versorgten Patientenkollektivs bei bakterieller Keratitis^a

| | | operative Therapie | | | |
|------------------------------|--|--------------------|--------|------|--------|
| | | ja | | nein | |
| konservative Therapie | antibiotische Monotherapie | 3 | 42,9 % | 22 | 62,9 % |
| | antibiotische Zweifachkombination | 4 | 57,1 % | 11 | 31,4 % |
| | antibiotische Dreifachkombination | 0 | 0,0 % | 2 | 5,7 % |
| | zusätzlich Steroide | 6 | 85,7 % | 27 | 77,1 % |
| a. Infektionsart: bakteriell | | | | | |

Unter den Akanthamöbenfällen musste sich einer der beiden operierten Patienten einer Revisions-OP unterziehen. Dieser Patient erhielt erst eine lamelläre und danach eine perforierende Keratoplastik. Die Zeit von der Erstvorstellung bis zur ersten OP betrug 23 Monate, die Zeit von da bis zur zweiten OP 13,47 Monate (Tab. 27).

| Tabelle 27: Revisions-OP bei Akanthamöbenkeratitis^a | | |
|---|-----------------------------|----------------|
| Anzahl der Patienten mit Revisions-OP (%) | | 1 von 2 (50 %) |
| Zeit zwischen der ersten OP und der Revision (in Monaten) | | 13,47 |
| Art der Revisions-OP | Lamelläre Keratoplastik | 0 |
| | Perforierende Keratoplastik | 1 |
| Geschlecht | männlich | 1 |
| | weiblich | 0 |
| Alter (in Jahren) | | 48 |
| Anzahl der Fälle mit Nachweis von Akanthamöben | | 0 |
| Kontaktlinsenträger | | 1 |
| Verunreinigung des Auges | | 1 |
| Zeit von der Erstvorstellung bis zur OP (in Monaten) | | 23 |
| a. Infektionsart: parasitär | | |

Unter den bakteriellen Keratitiden erhielten drei Patienten eine Revisions-OP. Ein Patient erhielt nach einer Amnionmembranaufnahme eine perforierende Keratoplastik, ein weiterer Patient nach einer perforierenden eine lamelläre Keratoplastik. Dieser Patient erhielt drei Monate nach der lamellären Keratoplastik noch dreimal innerhalb eines Jahres eine Hornhautprotektion nach Putschkowskaja. Der dritte Patient bekam nach seiner perforierenden Keratoplastik eine Hornhautprotektion nach Putschkowskaja. Die Zeit von der Erstvorstellung bis zur ersten OP betrug durchschnittlich $6,69 \pm 6,99$ (0,07–14) Monate. Die Zeit zwischen der ersten und der zweiten OP betrug durchschnittlich $9,81 \pm 11,45$ (2–23) Monate (Tab. 28).

Tabelle 28: Revisions-OP bei bakterieller Keratitis^a

| | | |
|--|--|-----------------------|
| Anzahl der Patienten mit Revisions-OP (%) | | 3 von 7 (42,9 %) |
| Zeit zwischen der ersten OP und der Revisions-OP (in Monaten) | | 9,81 ± 11,45 (2–23) |
| Art der Revisions-OP | Lamelläre Keratoplastik | 1 |
| | Perforierende Keratoplastik | 1 |
| | Hornhautprotektion nach Putschkowskaja | 1 |
| Geschlecht | männlich | 2 |
| | weiblich | 1 |
| Alter (in Jahren) | | 61,33 ± 25,42 (32–77) |
| Anzahl der Fälle mit Nachweis von Bakterien | | 2 |
| Kontaktlinsenträger | | 0 |
| Verunreinigung des Auges | | 0 |
| Zeit von der Erstvorstellung bis zur OP (in Monaten) | | 6,69 ± 6,99 (0,07–14) |
| a. Infektionsart: bakteriell | | |

3.8 Visusentwicklung und Follow-up

Bei elf Akanthamöbenkeratitispatienten (55 %) stieg der Visus am Ende der Behandlung an. Der durchschnittliche Erstvisus lag bei logMAR $0,76 \pm 0,67$ und der durchschnittliche Endvisus bei logMAR $0,41 \pm 0,51$. Patienten mit OP hatten initial einen besseren Visus mit logMAR $0,7 \pm 0,42$ als Patienten ohne OP mit logMAR $0,77 \pm 0,70$ (Tab. 29).

Tabelle 29: Vergleich des Erstvisus, des Endvisus und der Visusänderung bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b}

| | Erstvisus | Endvisus | Visusänderung |
|-----------------------|------------------|-----------------|----------------------|
| alle Patienten | $0,76 \pm 0,67$ | $0,41 \pm 0,51$ | $-0,45 \pm 0,41$ |
| mit OP | $0,7 \pm 0,42$ | $0,3 \pm 0,28$ | $-0,4 \pm 0,14$ |
| ohne OP | $0,77 \pm 0,70$ | $0,43 \pm 0,55$ | $-0,46 \pm 0,46$ |

a. Infektionsart: parasitär
b. Kein signifikanter Unterschied bei dem Endvisus zwischen operativ und konservativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,909$).
Kein signifikanter Unterschied bei der Visusänderung zwischen operativ und konservativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, $p = 1,0$).

Von elf operierten und nicht-operierten Patienten liegen Daten zum direkten Vergleich von Erst- und Endvisus vor. Sowohl bei Patienten mit OP mit einem Erstvisus von logMAR $0,7 \pm 0,42$ ($0,4-1,0$) und einem Endvisus von logMAR $0,3 \pm 0,28$ ($0,1-0,5$), als auch bei Patienten ohne OP mit einem Erstvisus von logMAR $0,89 \pm 0,62$ ($0-1,7$) und einem Endvisus von logMAR $0,43 \pm 0,55$ ($0-1,7$) zeigte sich am Ende der Therapie eine Visusbesserung. Dieser Unterschied ist jedoch lediglich für die konservativ behandelten Patienten signifikant (Wilcoxon-Test, $p = 0,016$), für die operativ versorgten Patienten ist dieser nicht signifikant (Wilcoxon-Test, $p = 0,250$) (Abb. 23).

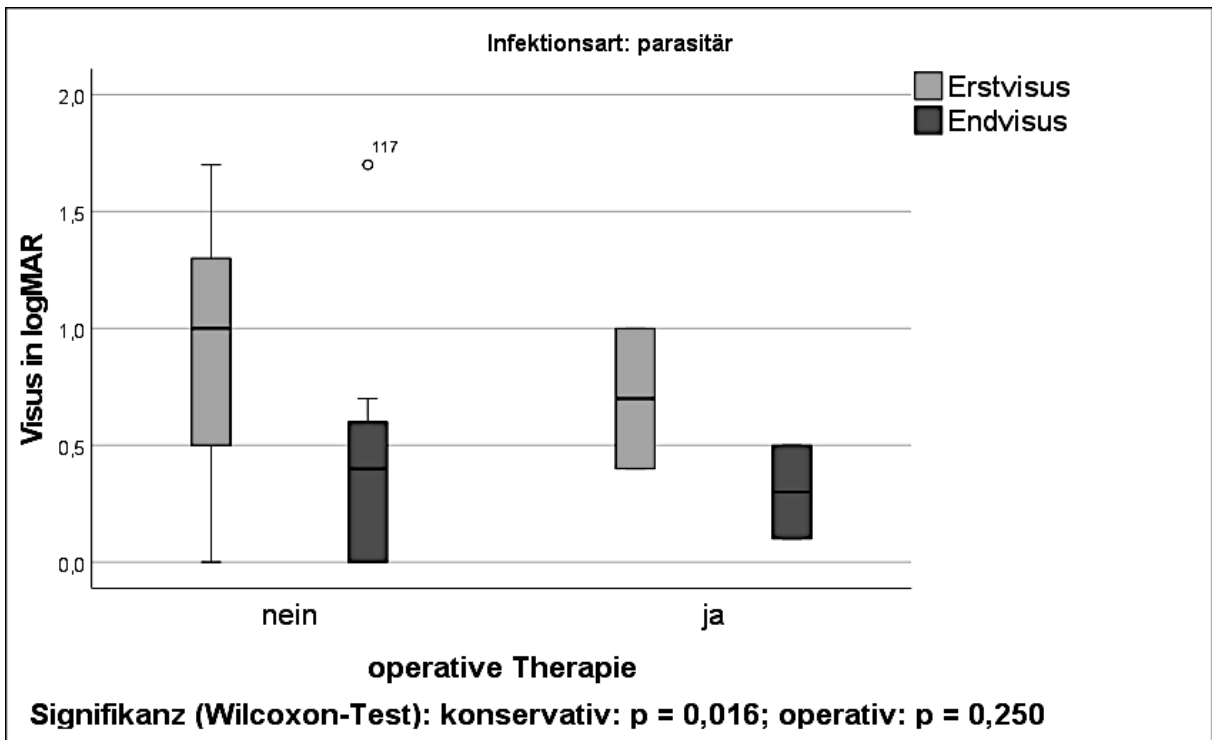


Abbildung 23: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus bei Akanthamöbenkeratitis-patienten mit und ohne OP

Von drei Patienten liegen Daten zum Visus nach drei bis neun Monaten vor. Dieser betrug $\log\text{MAR } 0,77 \pm 1,08$ (0–2) (Abb. 24):

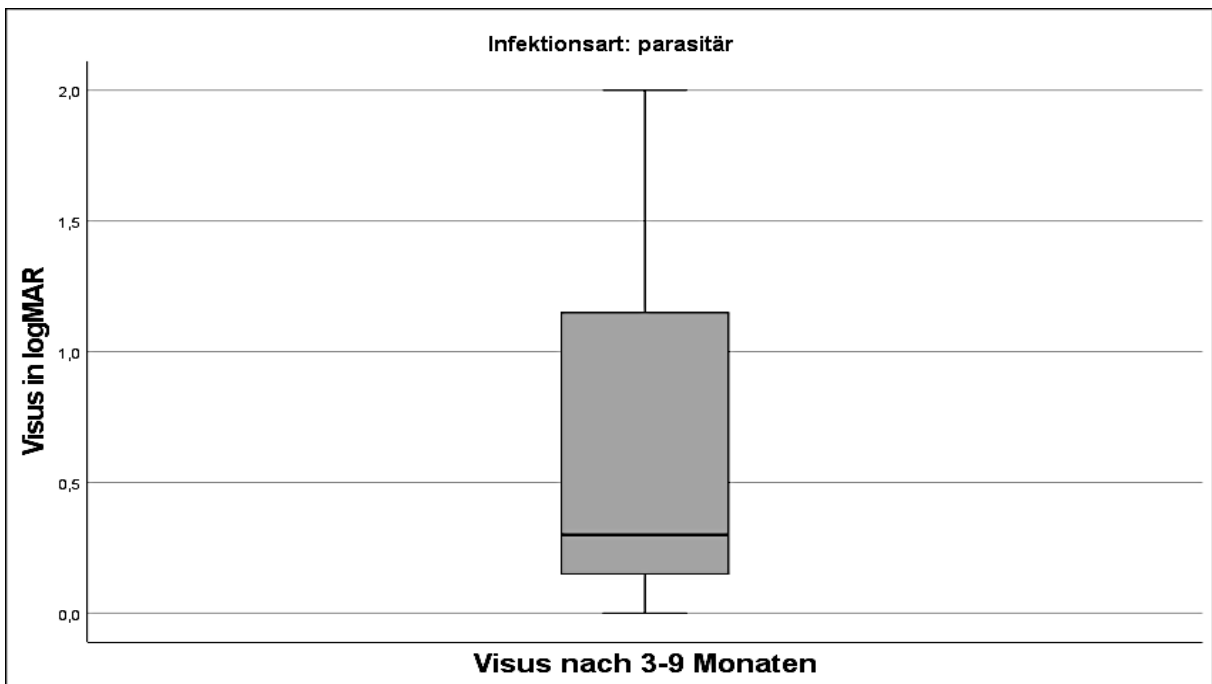


Abbildung 24: Visus bei Akanthamöbenkeratitis nach drei bis neun Monaten

Patienten mit Steroidtherapie hatten einen schlechteren Endvisus von $\log\text{MAR } 0,60 \pm 0,95$ im Vergleich zu Patienten ohne Steroidtherapie mit $\log\text{MAR } 0,34 \pm 0,29$, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Patienten mit früher Erstvorstellung hatten einen Endvisus von $\log\text{MAR } 0,24 \pm 0,29$ im Vergleich zur Gruppe mit später Erstvorstellung mit $\log\text{MAR } 0,25 \pm 0,35$, allerdings ebenfalls ohne signifikanten Unterschied (Tab. 30).

Tabelle 30: Vergleich des Erstvisus, des Endvisus und der Visusänderung bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b}

| | Erstvisus | Endvisus | Visusänderung |
|--|------------------|-----------------|----------------------|
| alle Patienten | 0,76 ± 0,67 | 0,41 ± 0,51 | -0,45 ± 0,41 |
| Patienten mit Steroidtherapie | 0,76 ± 0,64 | 0,60 ± 0,95 | -0,43 ± 0,51 |
| Patienten ohne Steroidtherapie | 0,58 ± 0,57 | 0,34 ± 0,29 | -0,45 ± 0,41 |
| Patienten mit früher Erstvorstellung (≤ 30 Tage) | 0,50 ± 0,51 | 0,24 ± 0,29 | -0,40 ± 0,42 |
| Patienten mit später Erstvorstellung (> 30 Tage) | 0,67 ± 0,29 | 0,25 ± 0,35 | -0,50 ± 0,00 |

a. Infektionsart: parasitär

b. Kein signifikanter Unterschied bei dem Endvisus zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,921$).

Kein signifikanter Unterschied der Visusänderungen zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,921$).

Kein signifikanter Unterschied bei dem Endvisus zwischen Patienten mit früher und später Erstvorstellung (Mann-Whitney-U-Test, $p = 1,0$).

Kein signifikanter Unterschied der Visusänderungen zwischen Patienten mit früher und später Erstvorstellung (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,667$).

Von elf Patienten mit und ohne Steroidtherapie liegen Daten zum direkten Vergleich von Erst- und Endvisus vor. Sowohl bei Patienten mit Steroidtherapie – mit einem Erstvisus von $\log\text{MAR } 1,03 \pm 0,65$ (0,4–1,7) – als auch bei Patienten ohne einen solchen – mit einem Erstvisus von $\log\text{MAR } 0,79 \pm 0,58$ (0–1,7) – zeigte sich am Ende der Therapie eine Visusbesserung. Bei Patienten ohne Steroidtherapie gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Erst- und Endvisus (Wilcoxon-Test, $p = 0,016$), bei Patienten mit Steroidtherapie gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test, $p = 0,25$) (Abb. 25).

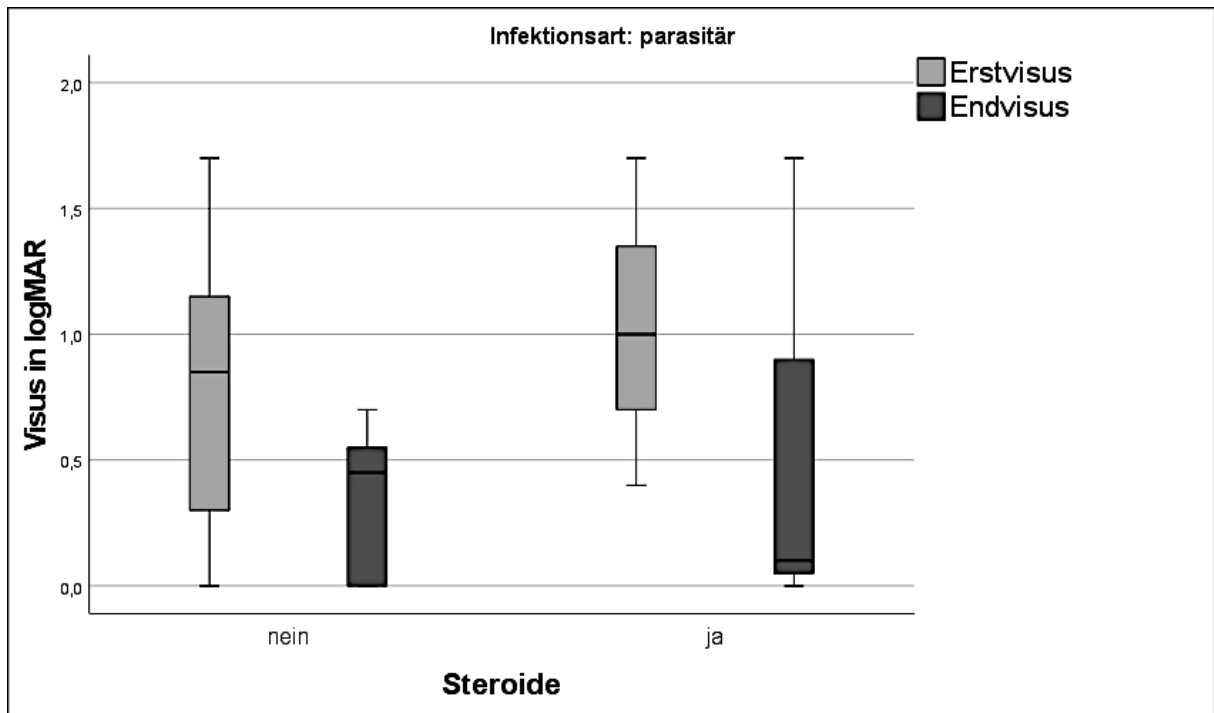


Abbildung 25: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus von Akanthamöbenkeratitispatienten mit und ohne Steroidtherapie

Das Follow-up (FU) betrug durchschnittlich $18,79 \pm 14,79$ (0,5–43) Monate. Dazu liegen Daten von sieben Patienten vor. Patienten mit OP wurden mit $38 \pm 7,07$ (33–43) Monaten länger betreut als Patienten ohne OP mit $11 \pm 7,57$ (0,5–18) Monaten. Bei Patienten mit fortgeschrittener Akanthamöbenkeratitis belief sich die Betreuungszeit auf $20,10 \pm 17,88$ (0,5–43) Monate im Vergleich zu $15,50 \pm 2,12$ (14–17) Monaten bei Patienten, die sich nicht bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befanden. Bei Patienten unter 40 Jahren lag die Betreuungszeit bei $17,17 \pm 16,27$ (0,5–33) Monaten, im Vergleich zu $20 \pm 16,02$ (6–43) Monaten bei Personen über 40 Jahren (Tab. 31).

| Tabelle 31: Betreuungszeit verschiedener Patienten bei Akanthamöbenkeratitis^{a,b} | |
|---|----------------------------------|
| Patientengruppe | Betreuungszeit in Monaten |
| alle Patienten (n = 7) | $18,79 \pm 14,79$ (0,5–43) |
| Patienten mit OP (n = 2) | $38 \pm 7,07$ (33–43) |
| Patienten ohne OP (n = 5) | $11 \pm 7,57$ (0,5–18) |
| Patienten mit fortgeschrittener AK (n = 5) | $20,10 \pm 17,88$ (0,5–43) |

| | |
|--|------------------------|
| Patienten ohne fortgeschrittene AK (n = 2) | 15,50 ± 2,12 (14–17) |
| Patienten ≤ 40 Jahre (n = 3) | 17,17 ± 16,27 (0,5–33) |
| Patienten > 40 Jahre (n = 4) | 20 ± 16,02 (6–43) |
| <p>a. Infektionsart: parasitär</p> <p>b. Kein signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen operativ und nicht-operativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,095). Kein signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen Patienten mit und ohne fortgeschrittenen Befund (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,857). Kein signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test, p = 1,0).</p> | |

Der Visus stieg bei 39 Patienten einer bakteriellen Keratitis (90,7 %) am Ende der Behandlung an. Der durchschnittliche Erstvisus lag bei logMAR 0,78 ± 0,67 und der durchschnittliche Endvisus bei logMAR 0,42 ± 0,54. Patienten mit OP hatten initial einen schlechteren Visus mit logMAR 1,34 ± 0,74 als Patienten ohne OP mit logMAR 0,67 ± 0,61 (Tab. 32).

| Tabelle 32: Vergleich von Erstvisus, Endvisus und Visusänderung bei bakterieller Keratitis^{a,b} | | | |
|---|------------------|-----------------|----------------------|
| | Erstvisus | Endvisus | Visusänderung |
| alle Patienten | 0,78 ± 0,67 | 0,42 ± 0,54 | -0,4 ± 0,69 |
| mit OP | 1,34 ± 0,74 | 1,10 ± 0,87 | -0,24 ± 1 |
| ohne OP | 0,67 ± 0,61 | 0,27 ± 0,29 | -0,43 ± 0,62 |
| <p>a. Infektionsart: bakteriell</p> <p>b. Signifikanter Unterschied des Endvisus zwischen operativ und konservativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,016). Kein signifikanter Unterschied bei der Visusänderung zwischen operativ und konservativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,397).</p> | | | |

Von 39 Patienten liegen Daten zum direkten Vergleich von Erst- und Endvisus bei operierten und nicht-operierten Patienten vor. Sowohl bei Patienten mit OP, mit einem Erstvisus von logMAR 1,34 ± 0,74 (0,3–2,0) und einem Endvisus von logMAR 1,10 ± 0,87 (0–2), als auch bei Patienten ohne OP, mit einem Erstvisus von logMAR 0,73 ± 0,61 (-0,2–2,0) und einem Endvisus von logMAR 0,27 ± 0,29 (0–1), zeigte sich am Ende der Therapie eine Visusbesserung. Dieser Unterschied ist aber nur für die konservativ behandelten Patienten signifikant (Wilcoxon-Test, p = 0,001),

für die operativ versorgten Patienten ist er nicht signifikant (Wilcoxon-Test, $p = 0,313$) (Abb. 26).

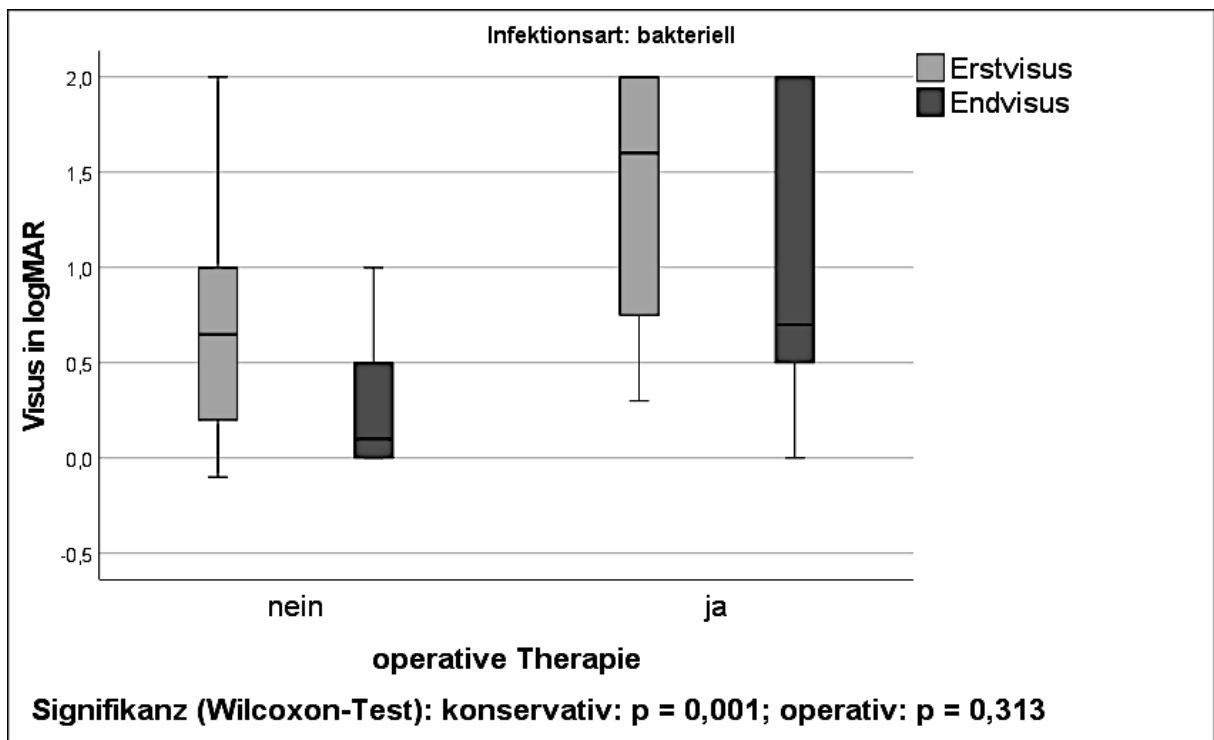


Abbildung 26: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus von Patienten einer bakteriellen Keratitis mit und ohne OP

Von 13 Patienten liegen Daten zum Visus nach drei bis neun Monaten vor, der logMAR $0,69 \pm 0,70$ (0–2) betrug (Abb. 27):

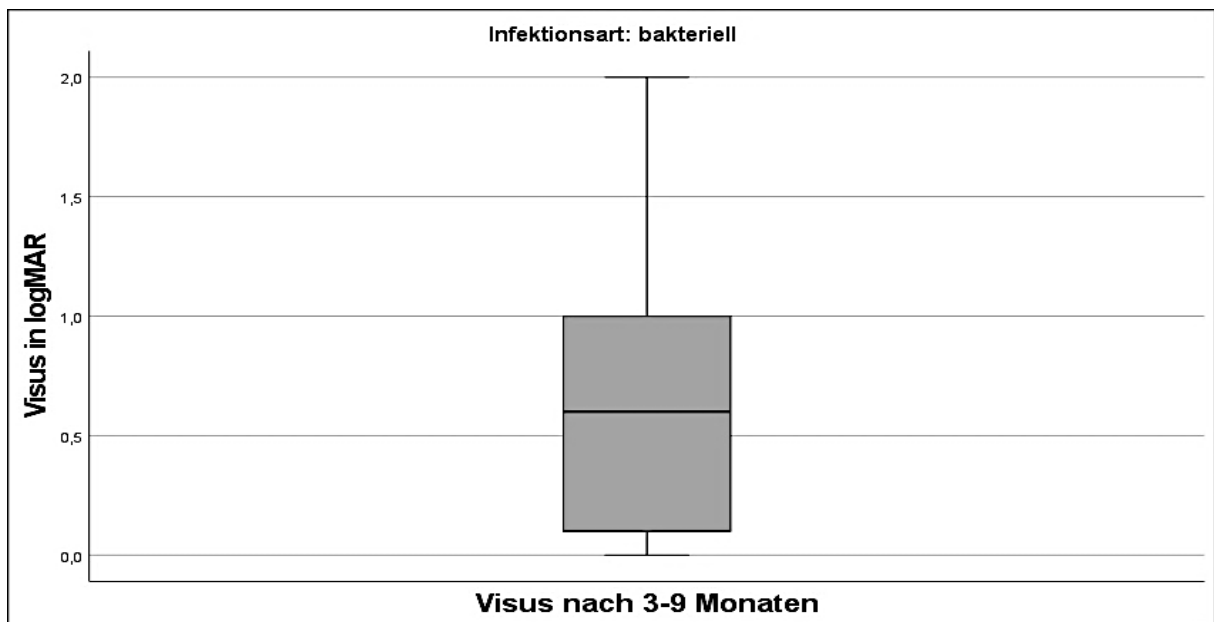


Abbildung 27: Visus bei bakterieller Keratitis nach drei bis neun Monaten

Patienten mit Steroidtherapie hatten einen schlechteren Endvisus von $\log\text{MAR } 0,44 \pm 0,59$ im Vergleich zu Patienten ohne Steroidtherapie mit $\log\text{MAR } 0,34 \pm 0,33$, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. Patienten mit früher Erstvorstellung hatten einen Endvisus von $\log\text{MAR } 0,32 \pm 0,43$ im Vergleich zur Gruppe mit später Erstvorstellung mit $\log\text{MAR } 0,37 \pm 0,29$, allerdings gleichfalls ohne, dass der Unterschied signifikant wäre (Tab. 33).

Tabelle 33: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und der Visusänderung bei bakterieller Keratitis^{a,b}

| | Erstvisus | Endvisus | Visusänderung |
|---|------------------|-----------------|----------------------|
| alle Patienten | $0,78 \pm 0,67$ | $0,42 \pm 0,54$ | $-0,4 \pm 0,69$ |
| Patienten mit Steroidtherapie | $0,81 \pm 0,68$ | $0,44 \pm 0,59$ | $-0,36 \pm 0,65$ |
| Patienten ohne Steroidtherapie | $0,7 \pm 0,69$ | $0,34 \pm 0,33$ | $-0,54 \pm 0,87$ |
| Patienten mit früher Erstvorstellung (≤ 30 Tage) | $0,84 \pm 0,67$ | $0,32 \pm 0,43$ | $-0,51 \pm 0,74$ |
| Patienten mit später Erstvorstellung (>30 Tage) | $0,3 \pm 0,35$ | $0,37 \pm 0,29$ | $-0,03 \pm 0,55$ |

a. Infektionsart: bakteriell

b. Kein signifikanter Unterschied des Endvisus zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,915$).

Kein signifikanter Unterschied bei der Visusänderung zwischen Patienten mit und ohne Steroidtherapie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,541$).

Kein signifikanter Unterschied des Endvisus zwischen Patienten mit früher und später Erstvorstellung (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,322$).

Kein signifikanter Unterschied bei der Visusänderung zwischen Patienten mit früher und später Erstvorstellung (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,245$).

Von 39 Patienten mit und ohne Steroidtherapie liegen Daten zum direkten Vergleich von Erst- und Endvisus vor. Sowohl bei Patienten mit einer solchen Therapie, mit einem Erstvisus von $\log\text{MAR } 0,83 \pm 0,68$ ($-0,1-2$), als auch bei Patienten ohne Steroidtherapie, mit einem Erstvisus von $\log\text{MAR } 0,87 \pm 0,67$ ($0-1,7$), zeigte sich am Ende der Therapie eine Visusbesserung. Bei Patienten mit Steroidtherapie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Endvisus festgestellt werden (Wilcoxon-Test, $p = 0,02$), während bei Patienten ohne Steroidtherapie kein signifikanter Unterschied vorlag (Wilcoxon-Test, $p = 0,07$) (Abb. 28).

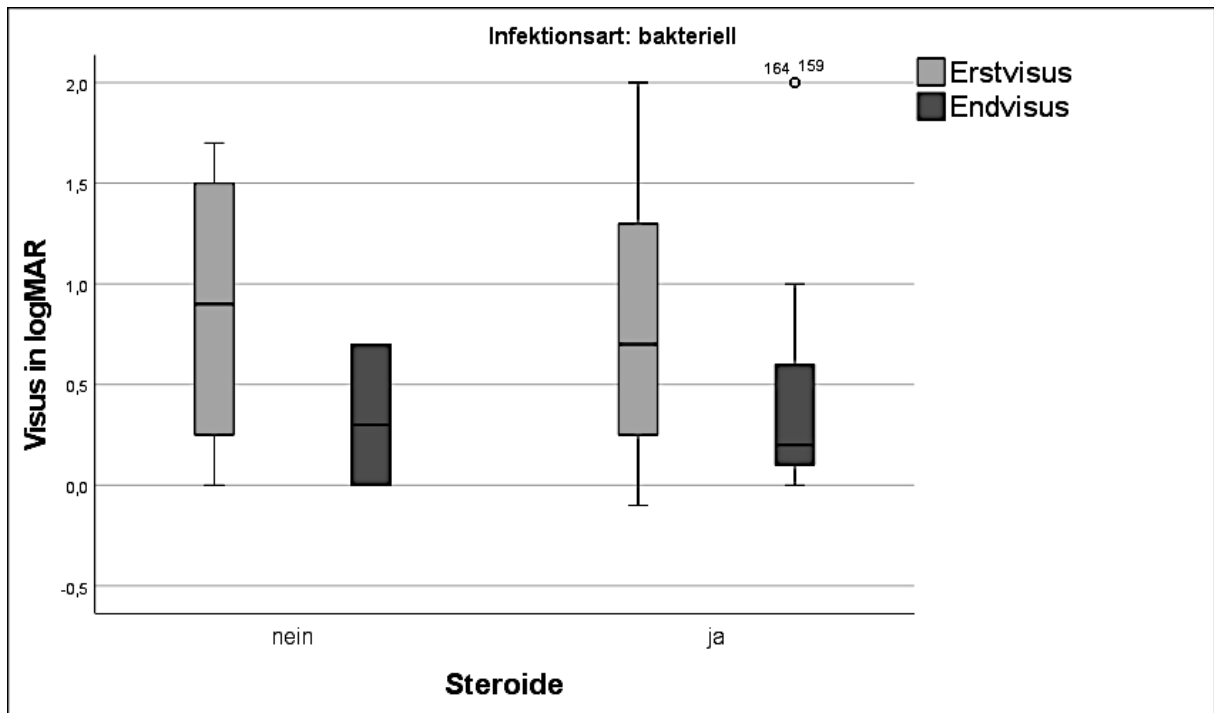


Abbildung 28: Direkter Vergleich von Erst- und Endvisus bei Patienten einer bakteriellen Keratitis mit und ohne OP

Das Follow-up, zu dem Daten von 23 Patienten vorliegen, betrug durchschnittlich $9,2 \pm 11,24$ (0,23–44) Monate. Patienten mit OP wurden mit $19,43 \pm 12,82$ (3–44) Monaten länger betreut als Patienten ohne OP mit $4,72 \pm 7,02$ (0,23–24) Monaten. Bei Patienten mit fortgeschrittener bakterieller Keratitis belief sich die Betreuungszeit auf $9,70 \pm 15,15$ (0,23–44) Monate im Vergleich zu $8,93 \pm 9,14$ (0,5–24) Monaten bei Patienten, deren bakterielle Keratitis sich nicht in einem fortgeschrittenen Stadium befand. Bei Patienten unter 40 Jahren lag die Betreuungszeit bei $9,93 \pm 15,09$ (0,33–44) Monaten im Vergleich zu $8,73 \pm 8,54$ (0,23–24) Monaten bei Patienten über 40 Jahren (Tab. 34).

Tabelle 34: Betreuungszeit von verschiedenen Patientengruppen bei bakterieller Keratitis^{a,b}

| Patientengruppe | Betreuungszeit in Monaten |
|---|----------------------------|
| alle Patienten (n = 23) | $9,2 \pm 11,24$ (0,23–44) |
| Patienten mit OP (n = 7) | $19,43 \pm 12,82$ (3–44) |
| Patienten ohne OP (n = 16) | $4,72 \pm 7,02$ (0,23–24) |
| Patienten mit fortgeschrittener AK (n = 15) | $9,70 \pm 15,15$ (0,23–44) |

| | |
|--|------------------------|
| Patienten ohne fortgeschrittene AK (n = 8) | 8,93 ± 9,14 (0,5–24) |
| Patienten ≤ 40 Jahre (n = 9) | 9,93 ± 15,09 (0,33–44) |
| Patienten > 40 Jahre (n = 14) | 8,73 ± 8,54 (0,23–24) |
| <p>a. Infektionsart: bakteriell</p> <p>b. Signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen operativ und nicht-operativ versorgten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,003). Kein signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen Patienten mit und ohne fortgeschrittenen Befund (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,681). Kein signifikanter Unterschied der FU-Zeit zwischen beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,403).</p> | |

3.9 Linsenstatus der Patienten

94,4 % der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis, die konservativ behandelt wurden, waren bezüglich des infizierten Auges phak. 5,6 % (einer) der konservativ Behandelten war aphak, 16,7 % (drei) der Patienten ohne OP hatten bei Erstvorstellung eine Katarakt, 5,6 % (einer) der konservativ Behandelten entwickelte während des Behandlungszeitraums eine Katarakt. Bei den operierten Patienten waren 50 % phak und 50 % pseudophak (Tab. 35).

| | | operative Therapie | | | |
|-----------------------------|------------|--------------------|--------|----|--------|
| | | nein | | ja | |
| Linsen- status | phak | 17 | 94,4 % | 1 | 50,0 % |
| | pseudophak | 0 | 0,0 % | 1 | 50,0 % |
| | aphak | 1 | 5,6 % | 0 | 0,0 % |
| a. Infektionsart: parasitär | | | | | |

97,2 % der Patienten mit einer bakteriellen Keratitis, die konservativ behandelt wurden, waren bezüglich des infizierten Auges phak, 2,8 % waren pseudophak. 11,1 % (vier) der Patienten ohne OP hatten eine Katarakt bei Erstvorstellung, 5,6 % (zwei) entwickelten während des Behandlungszeitraums eine Katarakt. Bei den operierten Patienten waren 85,7 % phak und 14,3 % pseudophak. 57,14 % (vier) von diesen hatten bei Erstvorstellung eine Katarakt (Tab. 36).

Tabelle 36: Linsenstatus bei Patienten mit bakterieller Keratitis^a

| | | operative Therapie | | | |
|--------------|------------|--------------------|--------|----|--------|
| | | nein | | ja | |
| Linsenstatus | phak | 35 | 97,2 % | 6 | 85,7 % |
| | pseudophak | 1 | 2,8 % | 1 | 14,3 % |
| | aphak | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % |

a. Infektionsart: bakteriell

3.10 Mischinfektionen:

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich neun Mischinfektionen untersucht. Dabei handelt es sich um die Konstellationen bakteriell und mykotisch (vier von neun), bakteriell und amöbisch (drei von neun) und bakteriell und viral (zwei von neun). Bei den Patienten handelte es sich um fünf Männer und vier Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 47 ± 24 (18–86) Jahren und der Median bei 50 Jahren. Vier Patienten gaben an, Kontaktlinsenträger zu sein. Sechs Patienten verneinten, Schmerzen zu haben, zwei gaben moderate Schmerzen und einer starke Schmerzen an. Bei drei Patienten wurde eine leichte und bei sechs Patienten eine moderate Keratitis diagnostiziert. Die durchschnittliche Dauer vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung betrug $62,33 \pm 148,28$ Tage. Das Follow-up belief sich auf $10,5 \pm 9,95$ (1,5–24) Monate. Acht Patienten wurden stationär und einer ambulant versorgt. Das Erregerspektrum beinhaltete folgende Zusammenstellungen: *Escherichia coli* und Schimmelpilze; Candidapilze und *Burkholderia gladioli* (jeweils in einem von neun Fällen); *Pseudomonas aeruginosa* und Akanthamöben (in zwei von neun Fällen); *Staphylokokkus aureus* und Akanthamöben; Herpesviren, Corynebakterien und koagulasenegative Staphylokokken; Herpesviren und *Staphylococcus capitis*; *Staphylococcus epidermidis* und ein unbekannter Pilzerreger sowie ein unbekannter Pilzerreger und ein unbekannter Bakterienerreger (jeweils in einem von neun Fällen). Drei Patienten wurden über die Kultur und PCR diagnostiziert, drei über Kultur und konfokale Mikroskopie (KFM) und zwei weitere nur über die Kultur; nur ein Patient wurde klinisch diagnostiziert. Keiner wurde operativ versorgt.

4 Diskussion

Die Studie im Rahmen dieser Doktorarbeit soll die bakteriellen und amöbischen Hornhautinfektionen (=Keratitiden) an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock von 1999-2019 darstellen. Unter der Dokumentation wichtiger Parameter, wie zum Beispiel der Visus, die Medikation, die Aufenthalte und einer möglichen obligaten Operation, konnten diagnostische sowie therapeutische Sichtweisen der Fälle aufgezeigt werden. Zusätzlich wurden mögliche Komplikationen, Stadien der Erkrankung sowie das Outcome der Patienten untersucht.

4.1 Epidemiologische Daten

In der Akanthamöbenstudie lässt sich eine steigende Trendlinie diagnostizierter Fälle feststellen; vor allem in den Jahren 2002 bis 2003 und 2013 bis 2015 konnte eine Zunahme von Akanthamöbenkeratitiden verzeichnet werden. Dieser Befund deckt sich mit internationalen Studienergebnissen, so zum Beispiel einer Studie aus Portland aus dem Jahr 2013 von Michael A. Page et al. und der Studie von Randag et al. aus den Niederlanden aus dem Jahr 2019, wo zwischen 2009 und 2015 vermehrt Fälle zu verzeichnen waren. Die Zunahme der Infektionszahlen wird in beiden Studien mit der Beliebtheit von Kontaktlinsen erklärt (11,90). Bei den bakteriellen Keratitiden ist ebenfalls eine steigende Trendlinie zu konstatieren. Hier kam es vor allem in den Jahren 2011 bis 2013 und 2017 bis 2019 zu einer erhöhten Fallzahl. Dieser Zusammenhang könnte ebenfalls über den Risikofaktor Kontaktlinse erklärt werden. In den letzten Jahren hat die Zahl der KL-Träger zugenommen (52). Den wichtigsten prädisponierenden Faktor für eine mikrobielle Keratitis stellen Kontaktlinsen in den USA und in Westeuropa dar (52).

Ein vermehrtes Aufkommen von Akanthamöbenfällen ist saisonal abhängig und im Frühling und Herbst zu verzeichnen. Dies lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass Amöben bei warmen Temperaturen gut gedeihen (11) und Menschen bei warmem Wetter vermehrt im Freien am Wasser sind und auch Wassersport betreiben, wodurch viel Kontakt zur Bodenerde, Wasser, Staub und Insekten besteht (19). Bakterielle Keratitiden traten vermehrt im Sommer und im Frühling auf. Ähnlich wie bei

den Akanthamöbenfällen könnte diese Tatsache durch den vermehrten Aufenthalt im Freien zu erklären sein, da wichtige prädisponierende Faktoren ein Augentrauma und Verschmutzungen des Auges sind, welche insbesondere draußen zugeführt werden (55).

4.2 Geschlecht und Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis betrug 41 Jahre (3-75). Die Krankheit betrifft vor allem Bevölkerungsgruppen jungen und mittleren Alters (7,21). Obwohl einige Studien darstellten, dass das Risiko, an einer Akanthamöbenkeratitis zu erkranken, für Männer und Frauen gleich hoch ist (7,21), gibt es auch Hinweise darauf, dass Frauen häufiger betroffen sind. In einer Studie von Radford et. al. aus dem Jahr 2002 waren ebenfalls mehr Frauen (53 %) erkrankt (91). Diese Beobachtung wurde auch in dieser Studie (60 % Frauen) bestätigt.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer bakteriellen Keratitis betrug 48 Jahre (11–91). In der Studie von Jayaraman Kaliamurth aus dem Jahr 2013 verhielt sich das Durchschnittsalter der Patienten mit einer bakteriellen Keratitis mit $45,7 \pm 16,6$ Jahre ähnlich wie in dieser Studie (76). Sowohl junge als auch alte Menschen sind von einer kontaktlinsenassoziierten Keratitis betroffen, worüber diskutiert wird, dass es auf eine nicht regelgerechte Handhabung zurückzuführen sein könnte (63,66). In der vorliegenden Studie waren etwa gleich viele Frauen (51 %) wie Männer (49 %) an einer bakteriellen Keratitis erkrankt. Ähnlich zu dieser Studie waren die Ergebnisse von T. Bourcier et al. aus dem Jahr 2003, welche eine vergleichbare Geschlechtsverteilung aufwiesen (152 Männer und 139 Frauen) (52). Mehrere Studien belegten, dass das männliche Geschlecht aufgrund des risikofreundlicheren Verhaltens häufiger betroffen ist (63,66).

4.3 Kontaktlinsenträger

In Bezug auf das Tragen von Kontaktlinsen gaben 65 % der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis an, dass sie Kontaktlinsen trugen. Dies deckt sich mit internationalen Studien, die zeigten, dass 90 % der Akanthamöbenfälle

Kontaktlinsenträger sind (14). Unter den Kontaktlinsenträgern der Akanthamöbenkeratitispatienten trugen 23 % (drei Personen) weiche und 15,4 % (zwei Personen) harte Kontaktlinsen. Es ist bekannt, dass weiche Kontaktlinsen einen höheren Risikofaktor als harte Kontaktlinsen darstellen. Dies liegt daran, dass die Oberfläche der weichen Kontaktlinsen haftende Eigenschaften besitzt, wodurch der Trophozoit besser zur Hornhaut gelangen kann (7). Auch der Umgang mit Kontaktlinsen stellt einen relevanten Risikofaktor dar. In dieser Studie hatte ein Patient alte Kontaktlinsen benutzt, ein weiterer hatte seine Kontaktlinsenflüssigkeit zuletzt vor einem halben Jahr gewechselt. Zwei Patienten hatten ihre Kontaktlinsen mit Wasser kontaminiert, einer ging mit den Kontaktlinsen im Thermalbad schwimmen, ein weiterer hatte vor dem Einsetzen seiner Kontaktlinsen Berührung mit einem Salzwasserbecken. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Befüllen der Kontaktlinsenbehälter mit Wasser das Risiko einer Akanthamöbenkeratitis um rund das 4,4-fache erhöht (7). Zusätzlich zu diesen Risikofaktoren stellt auch das Baden oder die Reinigung der Kontaktlinsen mit Leitungswasser eine mögliche Kontaminationsgefahr dar (15–19). Neben einer Kontamination mit Akanthamöben können Kontaktlinsen auch zu Mikrotraumen der Hornhaut führen und somit eine Eintrittspforte für Mikroorganismen schaffen (7).

Bei den bakteriellen Keratitiden trugen 40 % (17) der Patienten Kontaktlinsen. Dies bestätigt Studien von Erie JC et al. aus dem Jahr 1993, die belegten, dass kontaktlinsenbedingte Geschwüre der Hornhaut von knapp 0 % in den 1960er Jahren auf 52 % in den 1990er Jahren zugenommen haben (57). Interessanterweise hatten 47,1 % (acht von 17) der Kontaktlinsenträger Assoziationen zu einem Keim und 75 % (sechs von acht) trugen weiche Linsen. Dies bestätigt die Ergebnisse einer Studie aus den Niederlanden von Cheng KH et al., in der festgestellt wurde, dass das Risiko bei weichen Linsen um das Zwanzigfache erhöht ist (59). In dem Patientenkollektiv der bakteriellen Keratitis gaben vier Patienten (23,5 %) an, ihre Kontaktlinsen über Nacht getragen zu haben. Das Risiko einer kontaktlinsenassoziierten Keratitis wird um das Fünffache erhöht, wenn die Linsen auch nachts getragen werden (55,60). Ein Patient mit weichen Monatslinsen gab an, seine Monatslinsen seit mehr als vier Wochen zu tragen. Dadurch erhöhte sich das Risiko einer Infektion bei dem Patienten maßgeblich, denn Studien von Eugene C. Poggio et al. aus dem Jahr 1989 konnten nachweisen, dass weiche Tageslinsen im Vergleich zu weichen Linsen, die länger getragen werden,

ein niedrigeres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis bergen (61). Zwei Patienten (11,8 %) gaben in der Anamnese an, dass sie am Auge verletzt wurden. Einer erklärte, einen Schlag auf das Auge erlitten zu haben. Der andere Patient wusste nicht, woher seine Verletzung hervorgerufen wurde. Das bestätigt, dass Traumata des Auges noch eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer bakteriellen Keratitis spielen (55). Aus der Berufsanamnese ließ sich feststellen, dass ein Patient als Seefahrer tätig war und ein anderer in Naturparks gearbeitet hatte. Es ist in Betracht zu ziehen, dass es zu einer Kontamination ihrer Kontaktlinsen bei der Arbeit gekommen ist. So spielen neben der Art und Tragedauer auch ein unhygienischer Umgang und eine unsachgemäße Aufbewahrung eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der bakteriellen Keratitis (49,55,62).

4.4 Nicht-Kontaktlinsenträger

In der vorliegenden Studie waren 35 % der Akanthamöbenkeratitisfälle und 60 % der bakteriellen Keratitisfälle keine Kontaktlinsenträger: Auch direkte Verunreinigungen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Keratitis. So wird die Infektion in Schwellenländern wie Indien meist durch direkte Einwirkung von verschmutztem Wasser oder Erde auf das Auge in Kombination mit einem Hornhauttrauma hervorgerufen und nicht durch die Verwendung von Kontaktlinsen (14). In der Akanthamöbenstudie gab ein Patient an, dass er gestürzt sei und sich bei dem Sturz an einem „Lebensbaum“ festgehalten habe. Nach dem Sturz habe er sich mit den Händen die Augen gerieben.

In der bakteriellen Studie gab es keine weiteren anamnestischen Daten bezüglich des Risikoverhaltens, was unter anderem an den unzureichenden Daten in *UAK-DATA* und *CGM Medistar* lag. Dennoch müssen neben Verschmutzungen weitere Risikofaktoren beachtet werden, wie voroperierte Augen, Lidfehlstellungen, ein trockenes Auge, Fremdkörperkontakt oder Immunsuppression des Patienten (55). Zukünftig sollte es der Anspruch sein, diese Daten zu erheben, um sie besser einordnen zu können.

4.5 Klinisches Bild und Betreuungsart

Im Bezug auf die Symptome gaben 45 % der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis moderate Schmerzen an, 5 % starke Schmerzen. In der Literatur wird der starke Schmerz von den Patienten charakteristischerweise zu Beginn angegeben (7,13,29). Der Schmerz steht in keiner Korrelation zum Hornhautbefund (7,13,29): So haben 50 % Schmerzen angegeben, aber 70 % wurden mit einer Keratitis im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In der Literatur wird auch von Fällen berichtet, wo keine Schmerzen wahrgenommen wurden (28).

Das klinische Bild der Akanthamöbenkeratitis ist durch pseudodendritiforme Epitheliopathie, Perineuritis, Ringinfiltrate oder multifokale stromale Infiltrate gekennzeichnet (27). Entsprechend der Hornhautbefunde (siehe S. 42) ließen sich folgende Stadien einer Akanthamöbenkeratitis beschreiben: Sechs Patienten (30 %) hatten eine leichte Keratitis, welche sich mit den Befunden aus der Literatur vergleichen lassen. Perineurale Infiltrate, kleine Erosionen und subepitheliale Infiltrate sind charakteristisch für das Anfangsstadium einer Akanthamöbenkeratitis (7,13,15,29). Elf Patienten (55 %) hatten eine moderate Keratitis, welche sich durch multifokale Stromainfiltrate, Hypopyon, Ulcera, Neovaskularisationen und ringförmige Infiltrate auszeichnet (7,13,15,29). Dies deutet darauf hin, dass Patienten häufig erst im fortgeschrittenen Stadium die Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde bzw. das MVZ in Rostock aufsuchten. Drei Patienten (15 %) hatten eine schwere Keratitis, welche durch Komplikationen wie tiefe Hornhautinfiltrate, Synechien, tiefe Ulcera und Hornhautnarben geprägt ist (7,13,15,29). Eine Skleritis kam als Komplikation einer Akanthamöbenkeratitis nicht vor; diese ist mit 10 % der Fälle auch selten (7,28). In der Literatur findet grob eine Einteilung in Früh- und Spätstadium statt und nicht, wie in dieser Studie, in eine leichte, moderate und schwere Keratitis. Das liegt daran, dass die Akanthamöbenkeratitis im Frühstadium einer Herpeskeratitis ähnlich sein (7,15) und sich im Spätstadium wie eine bakterielle oder mykotische Keratitis darstellen kann (7,13,29), was die Einteilung in verschiedene Stadien erschwert. Mithilfe der Einteilung aus der Manchester-Keratitisstudie von Nathan Efron und Philip B. Morgan konnte dies gelingen (89).

Analog zu den Akanthamöbenfällen gibt es auch bei den bakteriellen Keratitiden in der Literatur keine einheitliche Stadieneinteilung, eine Einteilung richtet sich vielmehr nach

erregerspezifischen Hornhautbefunden. Das Gesamtbild der klinischen Ausprägung wird auch von der Virulenz der Erreger, der Immunabwehr des Patienten, einer vorherigen Hornhauterkrankung und einer vorherigen Therapie beeinflusst (49).

Schmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen einer bakteriellen Keratitis (49). In dieser Studie gaben 42 % der Patienten ihre Schmerzen als moderat und 9 % als stark an. 29 Patienten (67,4 %) wiesen eine leichte, zwölf (27,9 %) eine moderate und zwei (4,7 %) eine schwere Keratitis auf. Grampositive Kokken zeigen lokalisierte runde Läsionen mit minimalem Epithelödem und Stromainfiltraten (49), was einer leichten Keratitis (67,4 %) in dieser Studie entspräche, sodass nicht auszuschließen ist, dass die meisten Erreger der bakteriellen Keratitiden auf grampositive Kokken zurückzuführen sind.

Im Gegensatz zu den grampositiven infiltrieren gramnegative Bakterien aufgrund lytischer Enzyme wie Protease, Lipase oder Elastase schneller in das Gewebe. Dies kann rapide zu einer Hornhautperforation und somit zum Verlust der Sehkraft führen. Zu den häufigsten virulenten, gramnegativen Augenerregern gehören Pseudomonasarten, welche auch für ihre schnelle Hornhautperforation bekannt sind. (49). Oberflächliche epitheliale und stromale Mikroinfiltrationen mit Ödemen entsprechen einer leichten Keratitis, welche sich nach 24 Stunden weiter Richtung Stroma verbreiten kann, sodass eine Vorderkammerreaktion mit Hypopyon möglich ist (49). Dies würde einer moderaten Keratitis in dieser Studie entsprechen. Angesichts der Tatsache, dass die meisten Patienten eine leichte Keratitis aufwiesen, kann das eine Erklärung dafür sein, dass mögliche gefährliche Keime wie Pseudomonaden nicht in Frage kommen oder die Keratitiden mit diesem Erreger sehr früh diagnostiziert wurden. Ungefähr 24 % der Patienten entwickeln Komplikationen wie Perforationen, Endophthalmitis, Descemetozele, Atrophie der Hornhaut, ein sekundäres Glaukom, eine Katarakt oder vordere Synechien (49,55,78), welche in dieser Studie zum klinischen Bild der schweren Keratitis (4,7 %) fallen würden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit einer bakteriellen Keratitis die Klinik oder Praxis schneller aufgesucht haben (vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung vergingen durchschnittlich $16 \pm 29,48$ Tage), wodurch komplizierte Fälle ausblieben bzw. verhindert werden konnten.

Im Bezug auf die Betreuungsart lässt sich feststellen, dass 45 % der Akanthamöbenkeratitispatienten stationär und 55 % ambulant betreut wurden. Der hohe Anteil an stationären Aufenthalten könnte neben dem Schweregrad auch der schwierigen klinischen Unterscheidung zwischen den verschiedenen mikrobiellen Keratitiden geschuldet sein, welche durch den unzureichenden Nachweis der Akanthamöben (45 % ohne Nachweis) verstärkt wird. Die Wahl der optimalen Therapie stellt in dieser Hinsicht für Ärzte eine Herausforderung dar und könnte so den Anteil an stationären Aufenthalten erklären.

Obwohl 67,4 % der Patienten eine leichte bakterielle Keratitis aufwiesen, wurden lediglich 32,6 % der Patienten ambulant behandelt. Gründe für die häufige stationäre Einweisung könnten ein Verdacht auf eine gefürchtete Pseudomonadenkeratitis bzw. einen unklaren Erreger und/oder Schmerzempfindung des Patienten sein.

4.6 Diagnostik

Eine vorläufige Diagnose einer Akanthamöbenkeratitis kann mittels konfokaler In-vivo-Mikroskopie gestellt werden. Eine definitive Diagnosestellung ist nur mittels Kultur, Histologie oder Akanthamöben-DNA Nachweis durch PCR möglich. Hierbei stellt die Diagnostik über den Kulturnachweis den Goldstandard dar (7,13,15,31).

In dieser Arbeit wurde in 15 von 20 Fällen (75 %) einer Akanthamöbenkeratitis eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt und der Erreger in 60 % der Fälle nachgewiesen. In 55 % der Fälle wurde die Diagnose anhand eines nicht-invasiven Zystennachweises gestellt. Sensitivität und Spezifität liegen je nach Erfahrung des untersuchenden Arztes bei über 90 % (15,27,31–33). Vergleichend konnte die Akanthamöbenkeratitis im Deutschen Akanthamöbenkeratitisregister zu 55,3 % durch die Histologie, zu 25,6 % mittels PCR, in 20,4 % der Fälle mit dem Konfokalmikroskop und zu 15,5 % durch eine In-vitro-Kultivierung nachgewiesen werden (27). Nur in 5 % der Fälle wurde die Diagnose über einen Kulturnachweis gestellt, in 40 % der Fälle anhand von Klinik, Symptomen und Therapieansprache. In einigen Studien von Radford et al. wurde gezeigt, dass ein Nachweis oder eine Bestätigung des Erregers keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Operation, die mittlere Therapiedauer oder den Endvisus besitzt (19,30,91).

Auch bei der bakteriellen Keratitis ist der Goldstandard zur Erregerdiagnostik der Nachweis über die Kulturanzucht. Daneben existieren noch die histologische Gramfärbung und die PCR als Diagnosewerkzeuge (49). Bei 26 von 43 Patienten (60,47 %) einer bakteriellen Keratitis wurde eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt und bei 37 % konnte der Erreger nachgewiesen werden. 35 % der Fälle wurden über die Kultur und zwei % über die Serologie nachgewiesen. Ein Grund für die geringe Anzahl an positiven Ergebnissen könnte sein, dass Patienten schon vorher therapiert worden sind, da ungefähr 90 % der Patienten, die in der Klinik vorstellig werden, bereits mit Antibiotika vortherapiert wurden (49). Demzufolge schließt ein negativer Befund eine Infektion nicht zwangsläufig aus. In dieser Studie wurden 63 % der Fälle klinisch und anhand der Therapieansprache diagnostiziert. Ähnliche Ergebnisse sind aus Schweden von Sandra Aurell et al. zu verzeichnen: Dort wurden bei 58 % der 172 teilnehmenden Patienten Kulturen entnommen, aber nur in 20 Kulturen war ein Erreger nachweisbar (92). Dies lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass das Programm *Swisslab* in Rostock Daten zur Mikrobiologie nur ab dem Jahr 2008 anzeigt, sodass möglicherweise ältere Befunde nicht nachzuweisen sind.

4.7 Erregerspektrum

Ungefähr 80 % der bakteriell bedingten Hornhautgeschwüre werden durch *Staphylococcus (Staph.) aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und Pseudomonasarten hervorgerufen. Besondere Vorsicht gilt bei *Pseudomonas aeruginosa*, da dieser Keim innerhalb von 72 Stunden eine Hornhautperforation verursachen kann (49–51,56). Ormerod et. al. erkannten Staphylokokken, Pseudomonas und *Streptococcus pneumoniae* als Hauptkeime der bakteriellen Keratitis in Nordamerika an (49,69). In Schweden haben Neuman und Sjostrand *Staph. aureus* und *Staph. epidermidis* als Hauptkeim unter den grampositiven Bakterien isoliert und *Pseudomonas aeruginosa* als häufigsten Keim unter den gramnegativen Bakterien (49,70). Auch in dieser Arbeit waren die Hauptkeime unter anderem *Staph. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staph. epidermidis*. Dennoch ist festzuhalten, dass nur bei 37 % der Patienten ein Erregernachweis gelang und somit keine genaue Repräsentation des Erregerspektrums möglich ist. Erreger wie *Serratia spp.*, *Moraxella lacunata*, *Bacillus subtilis*,

Streptococcus und *Corynebakterien* sind insbesondere bei weichen Kontaktlinsen feststellbar (55). In einer der wenigen Studien aus Deutschland von Böhm, Prokosch & Merté konnten in Verbindung mit Kontaktlinsen hauptsächlich *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* und *Serratia spp.* gesichert werden (55). Auch in dieser Arbeit konnten verschiedene Keime aus diesem Spektrum festgestellt werden.

In dieser Arbeit wiesen 31 % der Patienten eine polybakterielle Keratitis auf. Dies entspricht den Angaben von Abdullah Al-Mujaini et al., nach denen in 32 % der Fälle eine polybakterielle Keratitis vorliegt und daher ein Kulturnachweis einer Gramfärbung vorzuziehen ist, da diese bei einer polymikrobiellen Keratitis keinen wirklichen Aufschluss über den Erreger gibt (49).

4.8 Zeit vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung

Vom Beginn der Symptome bis zur Erstvorstellung vergingen bei den Akanthamöbenfällen $73,58 \pm 138,38$ Tage. Verglichen mit anderen Studien wie beispielsweise der von Ross et al. aus dem Jahr 2014 (27 Tage vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung) (93) hat es in Rostock von Beginn der Symptome bis zu Erstvorstellung und entsprechender Diagnose länger gedauert. Dagegen sind die Ergebnisse aus dem Deutschen Akanthamöbenkeratitisregister ($2,8 \pm 4,0$ (0–23) Monate) den Ergebnissen dieser Studie sehr ähnlich (27): Beide haben die Zeit bis zur Diagnosestellung ermittelt und dabei mögliche Fehldiagnosen, welche das Intervall verlängern würden, berücksichtigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Befund (acht an der Zahl) betrug die Dauer vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung 52 ± 127 (2–365) Tage, wohingegen die Dauer bei Patienten ohne fortgeschrittenen Befund bei 116 ± 171 (2–365) Tagen lag. Das könnte darauf hindeuten, dass Patienten, die einen schweren Befund vorwiesen, schneller den Arzt aufsuchen, als jene mit einem leichten Befund. Gründe hierfür könnten starke subjektive Beeinträchtigungen wie Schmerzen oder eine Visusabnahme sein. Das lange Intervall bis zur Erstvorstellung könnte auf das klinische Bild zurückzuführen sein. Patienten werden den Augenarzt zumeist erst dann aufsuchen, wenn sie sich hilflos und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen. Außerdem könnte ein Grund sein, dass niedergelassene Ophthalmologen das

klinische Bild der Akanthamöbenkeratitis nicht rechtzeitig erkennen und Patienten daher erst viel später in ein Zentrum überweisen.

Bei den bakteriellen Keratitiden vergingen vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung $16 \pm 29,48$ Tage. Es zeigte sich zwischen den verschiedenen Gruppen (Alter und Befund) kaum ein Unterschied bezüglich der Dauer bis zur Erstvorstellung. Diese betrug in der Studie von Firoozeh Rahimi et al. aus dem Jahr 2015 $12,98 \pm 1,94$ Tage (50), in einer anderen Studie von Yilmaz et al. aus dem Jahr 2007 betrug sie $11,7 \pm 11,3$ Tage (94). Das frühe Aufsuchen eines Arztes ist einerseits auf das akute Bild mit Schmerzen, Sehstörungen, Rötungen und Tränenfluss zurückzuführen, andererseits stellt die bakterielle Keratitis einen besonderen Notfall dar, weswegen jede zweifelhafte Keratitis als bakterielle Keratitis behandelt werden sollte (49).

4.9 Therapie

Es gibt bisher kein festes Schema für die medikamentöse oder chirurgische Therapie einer Akanthamöbenkeratitis. Alle bisherigen Methoden stammen aus publizierten Fallserien. Laut Nóra Szentmáry et al. gibt es zurzeit auch keine randomisierten, kontrollierten klinischen Fallstudien (31).

Diamidine und Biguanide gehören aufgrund ihrer nachgewiesenen zystiziden Wirkung zu den wichtigsten medikamentösen Therapeutika und werden daher als Erstlinientherapie eingesetzt. Die meisten Therapieschemata setzen auf eine Kombinationstherapie mit einem Biguanid und einem Diamidin. Neuere Beobachtungen haben ergeben, dass eine Monotherapie mit 0,08 % PHMB genau so effizient ist wie eine Kombination mit 0,02 % PHMB und 0,1 % Propamidin (7,40). In Deutschland wird laut Nóra Szentmáry et al. eine Dreifachkombination aus Biguanid, Propamidin und Neomycin empfohlen (27). Diese Empfehlung wird aber nicht von Dart et al. geteilt, die ausführen, dass Neomycin nicht gegen Zysten wirkt und hornhauttoxisch ist und somit keinen wirksamen Aspekt der Therapie darstellt (28). Diese Ansicht wird auch von dieser Arbeit bestätigt: Es wurden zwar bei der Akanthamöbenkeratitis in 89,5 % der Fälle (17 von 19) Antibiotika verabreicht, aber in nur 5,29 % der Fälle das Aminoglykosid Neomycin.

Eine Dreifachtherapie mit PHMB, Propamidin und einem Antibiotikum wurde in 31,6 % der Fälle (sechs von 19) verabreicht, eine Zweifachtherapie mit Propamidin und einem Antibiotikum wurde in 36,8 % der Fälle (sieben von 19), eine Monotherapie mit Propamidin wurde in 10,5 % der Fälle eingesetzt. Das zeigt, dass auch in dieser Studie nicht unbedingt die Kombinationstherapie aus Biguanid und Diamidin als Erstlinientherapie eingesetzt wurde. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurden bei einer Akanthamöbenkeratitis in 25 % der Fälle Steroide lokal eingesetzt. Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden ist noch immer umstritten und wird nicht empfohlen: Zwar würden sie als antiinflammatorisches Mittel die Entzündung sowie Gewebeschäden reduzieren, aber sie fördern auch eine Zystierung der Amöben und erhöhen die Anzahl der Trophozoiten (7,15,31,41,42). Aufgrund dessen werden Steroide erst bei schweren Entzündungen eingesetzt, wo sie auch unterstützend wirken (15,43,44).

Die therapeutische perforierende Keratoplastik stellte vor der Erstlinientherapie mit Diamidinen und Biguaniden das Mittel der Wahl dar. Eingesetzt wird sie besonders bei drohender Perforation der Hornhaut (13,15,31). In Rostock wurden nur 10 % der Patienten operiert (eine lamelläre Keratoplastik und eine perforierende Keratoplastik) – in der Studie „Das Deutsche Akanthamöbenkeratitisregister“ aus dem Jahr 2015 wurden hingegen 40,1 % der Fälle operiert (pKP) (27). In einer anderen Studie von Dana Robaei et al. aus dem Jahr 2015 wurden dagegen nur 25,5 % (50 von 196) der Patienten operiert (perforierende und lamelläre KP) (95). Dies zeigt noch einmal, dass die medikamentöse Therapie durch die Gabe von Biguaniden und Diamidinen in Rostock Wirkung gezeigt hat (55 % der Fälle erreichten in dieser Studie eine Visusbesserung am Ende der Behandlung) und die OP als letztes Mittel der Wahl gilt. Dies mag auch der Tatsache geschuldet sein, dass nur 15 % der Patienten eine schwere Keratitis aufwiesen.

Bei einer bakteriellen Keratitis wird in den meisten Fällen eine empirische Breitspektrumantibiotikatherapie angewendet. Es gibt auch hier keine Einigung bezüglich der Therapie: Im Vordergrund steht eine Monotherapie mit Gyrasehemmern der IV. Generation (Fluorchinolone) wie Moxifloxacin oder Gatifloxacin. Daneben wird vor allem in den USA auch eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antibiotika in Betracht gezogen (49,55,85). Eine Zweifachtherapie mit einem Aminoglykosid und

einem Fluorchinolon wurde in 33,3 % der Fälle (14 von 42) verabreicht. Eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon kam in 47,6 % der Fälle (20 von 42) zum Einsatz. Aktuelle klinische Studien haben gezeigt, dass eine Monotherapie genauso wirksam ist wie eine Kombinationstherapie und sich keine wirklichen Vorteile für eine der beiden Strategien ergeben haben (49,55,85). Das zeigen auch die Ergebnisse aus Rostock: Es gibt keine Präferenz bei der Wahl zwischen Kombi- und Monotherapie, sodass je nach Arzt eine andere Methode bevorzugt wurde.

Bei der bakteriellen Keratitis wurden in 100 % der Fälle (42 von 42) Antibiotika verabreicht. Hierbei erhielten 80,95 % (34 von 42) Fluorchinolone, 52,38 % Levofloxacin, 14,29 % Moxifloxacin und 14,29 % Ofloxacin. 50 % der Fälle (21 von 42) erhielten Aminoglykoside: 16,67 % bekamen Tobramycin, 7,14 % Neomycin und 26,19 % Gentamycin. In einer Studie aus Schweden von Sandra Aurell et al. aus dem Jahr 2016 wurde in 66 % der Fälle eine Monotherapie und in 34 % der Fälle eine Zweifachtherapie angewandt. In 93 % der Fälle handelte es sich um das Antibiotikum Levofloxacin (92). Daraus könnte man schließen, dass das Antibiotikum Levofloxacin einen hohen Stellenwert bei der Therapie einer bakteriellen Keratitis besitzt und in Zukunft öfter eingesetzt werden könnte. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurden in 76,7 % der bakteriellen Keratitisfälle Steroide lokal eingesetzt. Die Rolle von Kortikosteroiden ist auch bei der bakteriellen Keratitis umstritten. So berichteten Smolin et al., dass es durch eine kombinierte Therapie zu einer verzögerten Elimination des Erregers kommt, während Harbin sogar ein Rezidiv der Pseudomonaskeratitis bei einem Patienten beschrieb. Aufgrund dieser Kontroverse sollten Steroide erst dann eingesetzt werden, wenn die Mikroorganismen eliminiert wurden und die Therapie unter Kontrolle ist (55,78).

Weiterhin wurden sieben Patienten einer bakteriellen Keratitis (16,3 %) aus der Studie operiert. Zu den operativen Verfahren gehörte eine (14,2 %) lamelläre Keratoplastik, drei (42,9 %) perforierende Keratoplastiken und drei (42,9 %) Amnionmembranaufnähungen. Von ähnlichen Ergebnissen berichteten Sandra Aurell et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2016, in der sieben Patienten operiert wurden (172 Fälle eingeschlossen) (92). Laut Angaben von Abdullah Al-Mujaini et al. ist eine pKP in 10 % der Fälle indiziert (49). In dieser Arbeit war dies in 7 % der Fälle (drei von 43) nötig. Gudmundsson et al. berichteten, dass in weniger als 50 % der Fälle mit pKP der Visus

besser war als vor der Transplantation (49). Das würde eventuell die geringe Anzahl an Operationen in Rostock und die Zurückhaltung bei dem Stellen einer Indikation für eine Operation begründen.

4.10 Visusentwicklung und Follow-up

Bei den Akanthamöbenkeratitisfällen gab es in dieser Studie in 55 % der Fälle eine Visusbesserung am Ende der Behandlung, sowohl bei Patienten mit OP als auch bei solchen ohne OP. Die Visusbesserung war jedoch lediglich für die ausschließlich konservativ therapierten Patienten signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,016$). In einer vergleichenden Studie von Tasha Tanhehco et al. aus dem Jahr 2010 konnte bei 66,5 % der Patienten eine Visusbesserung am Ende der Behandlung festgestellt werden (96). Dies bestätigt, dass sich die konservative Therapie in Rostock zu Recht etabliert hat. Patienten mit OP hatten initial und am Ende der Therapie einen besseren Visus als Patienten ohne OP. Die Aussagekraft dahinter ist aber gering, da nur zwei Patienten operiert wurden. Weiterhin verringert es die Gültigkeit, dass die Indikation für eine OP nur in schweren Fällen gestellt werden würde, bei denen die konservative Therapie gar keine Option mehr ist. Patienten mit Steroidtherapie hatten initial einen schlechteren Visus als Patienten ohne Steroidtherapie und ihr Outcome war schlechter. Dies liegt daran, dass Steroide vor allem bei schweren Fällen eingesetzt werden (15,43,44). Außerdem konnte ermittelt werden, dass Patienten, die sich früh vorgestellt haben (weniger als 30 Tage nach Symptombeginn), einen besseren Initial- und Endvisus aufwiesen als Patienten, die sich später vorgestellt haben (mehr als 30 Tage nach Symptombeginn). Dies deutet einerseits auf die Relevanz der Früherkennung einer Akanthamöbenkeratitis hin, andererseits auf die progressive Visusverschlechterung bei zu spät behandelten Keratitiden, was sich in mehreren Arbeiten bestätigt (7,15,30).

Das Follow-up betrug bei Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis durchschnittlich $18,79 \pm 14,79$ (0,5–43) Monate, was sich auf die schwierige und langwierige Behandlung einer Akanthamöbenkeratitis zurückführen lässt. So empfehlen einige Autoren eine medikamentöse Therapie mindestens während der ersten zwölf Monaten (13,31). Patienten mit OP wurden mit $38 \pm 7,07$ (33–43) Monaten länger betreut als Patienten ohne OP mit $11 \pm 7,57$ (0,5–18) Monaten. Dies weist auf engmaschige

Kontrollen und eine längere Versorgung der Patienten aufgrund möglicher Komplikation wie zum Beispiel Transplantatversagen, Revisionsoperationen oder nicht gewünschtem Outcome hin. Bei Patienten mit fortgeschrittener Akanthamöbenkeratitis belief sich die Betreuungszeit auf $20,10 \pm 17,88$ (0,5–43) Monate, im Gegensatz zu $15,50 \pm 2,12$ (14–17) Monaten bei Patienten, die sich in einem früheren Stadium vorgestellt haben. Das deutet darauf hin, dass schwere Fälle aufgrund nicht wirksamer Therapieentscheidungen eine intensive und längere Behandlung in Anspruch nehmen.

Bei der bakteriellen Keratitis stieg der Visus bei 39 Patienten (90,7 %) am Ende der Behandlung an, sowohl bei Patienten mit OP als auch bei solchen ohne OP. Dieser Unterschied ist jedoch nur in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,001$). In einer Studie aus Schweden von Sandra Aurell et al. aus dem Jahr 2016 konnten vergleichbare Ergebnisse ermittelt werden. Hierbei konnte in 90 % der Fälle eine Visusbesserung oder zumindest ein gleichbleibender Visus am Ende der Behandlung beobachtet werden (92). In einer anderen Studie von T. Bourcier et al. aus dem Jahr 2003 konnte hingegen nur bei 60 % der Patienten eine Visusbesserung festgestellt werden (52). Patienten mit OP hatten initial einen schlechteren Visus als solche ohne OP, auch ihr Outcome war deutlich schlechter. Auch Patienten mit Steroidtherapie hatten initial einen schlechteren Visus als Patienten ohne Steroidtherapie, und auch diese hatten ein schlechteres Outcome. Dies spricht dafür, dass es sich hierbei um komplizierte Verläufe gehandelt hat, da auch bei bakterieller Keratitis Steroide anfangs vorsichtig gegeben werden sollten; der Einsatz dient eher der Verringerung von Neovaskularisationen und Narbenbildungen (49). Anders als bei den Akanthamöbenfällen wiesen Patienten mit einer bakteriellen Keratitis, die sich früh vorgestellt haben (weniger als 30 Tage nach Symptombeginn), einen schlechteren Initialvisus auf als Patienten, die sich spät vorstellten (mehr als 30 Tage nach Symptombeginn). Gründe hierfür könnten einerseits sein, dass Patienten mit einer schweren Keratitis und erheblichen subjektiven Beschwerden eher einen Arzt aufsuchen als Patienten, die nur leichte Symptome aufweisen. Andererseits spielen bei erheblicher Visusverschlechterung sicherlich auch die schnellen Überweisungen der niedergelassenen Ophthalmologen in die Klinik eine Rolle. Bei geringer Visusverschlechterung würde ein niedergelassener Ophthalmologe erst später die Überweisung in ein Zentrum empfehlen.

Das Follow-up bei Patienten mit einer bakteriellen Keratitis betrug durchschnittlich $9,2 \pm 11,24$ (0,23–44) Monate, während die Behandlungsdauer in einer Studie von T. Bourcier et al. aus dem Jahr 2003 2,5 Monate betrug. Hier wurde in 68 % der Fälle ein Erreger identifiziert (52). In einer Studie von Darugar et al. aus dem Jahr 2011 wurde eine Behandlungsdauer von 6,5 Monaten ermittelt; dort wurde in 77,5 % der Fälle ein Erreger entdeckt (97). Einen möglichen Zusammenhang zwischen dem längeren Follow-up in Rostock lässt sich damit erklären, dass in Rostock nur 37 % der Patienten einen nachgewiesenen Erreger hatten, dementsprechend die Rate an nicht wirksamen Antibiotika hoch sein könnte, was zu einer längeren Behandlungsdauer führen würde. Patienten mit OP wurden mit $19,43 \pm 12,82$ (3–44) Monaten länger betreut als Patienten ohne OP mit $4,72 \pm 7,02$ (0,23–24) Monaten. Analog zur Akanthamöbenkeratitis deutet dies auf engmaschige Kontrollen und eine längere Versorgung der Patienten aufgrund möglicher Komplikation wie Transplantatversagen, Revisionsoperationen oder nicht gewünschtem Outcome hin. Bei Patienten mit fortgeschrittener bakterieller Keratitis belief sich die Betreuungszeit auf $9,70 \pm 15,15$ (0,23–44) Monate im Gegensatz zu $8,93 \pm 9,14$ (0,5–24) Monaten bei Patienten, die sich in einem früheren Stadium der Erkrankung vorstellten. Hier lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Möglicherweise wurden Patienten nicht nur wegen des Schweregrads länger betreut, sondern auch wegen nicht wirksamer Antibiotika oder nicht identifizierbarer Erreger.

4.11 Linsenstatus der Patienten

Eine Katarakt gehört zu den häufigen Komplikationen einer Akanthamöbenkeratitis (7). In dieser Studie hatten nur 5,6 % der Patienten eine Katarakt entwickelt, während das Deutsche Akanthamöbenkeratitisregister bei 19,8 % der Fälle eine Sekundärkatarakt nachwies (27). Eine Katarakt bei Diagnosestellung und eine Katarakt, welche sich während der Behandlung entwickelt, gehören zu den negativen prädisponierenden Faktoren, die sich auf den Visus und das Outcome auswirken können. 16,7 % der Akanthamöbenkeratitispatienten ohne OP (drei) hatten bei Erstvorstellung eine Katarakt, 5,6 % (einer) entwickelte während des Behandlungszeitraums eine Katarakt. Ungefähr 24 % der Patienten einer bakteriellen Keratitis entwickeln Komplikationen wie Perforationen, ein Glaukom oder eine Katarakt (49,55,78). 11,1 % der Patienten ohne OP (vier) wiesen bei Erstvorstellung eine Katarakt auf,

5,6 % (zwei) entwickelten während des Behandlungszeitraums eine, während 57,14 % (vier) der Patienten mit OP bei Erstvorstellung eine Katarakt hatten.

Die Pathogenese einer Katarakt bei einer Keratitis ist noch nicht ganz geklärt. Vermutlich ist dies die Folge der fortschreitenden Entzündung in Kombination mit einer Superinfektion oder durch die verschiedenen Medikamente zu erklären (27). Darüber hinaus wiesen die meisten Patienten aus beiden Studien schon vor der Keratitis Erkrankungen der Linse auf, was sich dementsprechend auf das Outcome des Patienten auswirkt.

4.12 Mischinfektionen

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich neun Mischinfektionen erfasst. Hierbei handelt es sich um die Konstellationen bakteriell und mykotisch (vier von neun), bakteriell und amöbisch (drei von neun) sowie bakteriell und viral (zwei von neun). Bezogen auf die Ergebnisse aus Rostock kam in 13 % (drei von 23) der Akanthamöbenfälle eine Mischinfektion vor. Dies deckt sich mit Studien, die zeigen, dass in ungefähr 10–23 % der Fälle einer Akanthamöbenkeratitis eine Mischinfektion mit anderen Erregern wie z. B. Viren, Bakterien oder Pilzen vorliegt (15,28).

Bei den bakteriellen Keratitiden lässt sich bei 17,3 % (neun von 52) der Fälle eine Mischinfektion feststellen. Auch hier handelt es sich um Mischinfektionen mit anderen Erregern wie Viren oder Pilzen. In der Literatur wird der Anteil von Mischinfektionen an bakteriellen Keratitiden auf 20–30 % geschätzt (55). Es ist in Betracht zu ziehen, dass bei der Diagnostik einer bakteriellen Keratitis nicht alle Erreger erfasst werden konnten, da hierfür verschiedene Kulturmedien angelegt werden müssten – dies würde die geringere Anzahl an Mischinfektionen unter den bakteriellen Keratitiden in dieser Studie erklären.

4.13 Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine Schwäche dieser Studie könnte sein, dass auch Patienten ohne Nachweis eines Erregers aufgenommen wurden. Bei 40 % der Akanthamöbenfälle und 63 % der bakteriellen Keratitiden gelang kein Nachweis. Diese wurden aber dennoch aufgenommen, da klinische Befunde und die antibakterielle, sowie die antiamöbische Therapie ansprachen. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich tatsächlich um Akanthamöben und bakterielle Keratitiden handelte. Gründe für die negativen Befunde kann ein falsch negativer Befund oder auch eine unzureichende Dokumentation in den Systemen *UAK DATA* und *CGM Medistar* sein. Anzumerken ist weiterhin, dass das Programm *Swisslab* aus dem Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene erst ab 2008 Daten aufgenommen hat und somit ältere Befunde mit dem Programm nicht nachzuvollziehen sind.

Die Kooperation zwischen der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock, dem MVZ in Rostock und dem Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene besitzt einen hohen Stellenwert für diese Studie. Somit konnten wichtige Parameter ermittelt und der Austausch von Patientendaten ermöglicht werden. Des Weiteren ist die Erstellung einer Stadieneinteilung sowohl für die bakterielle als auch für die Akanthamöbenkeratitis als wichtiger Fortschritt in Diagnostik und Therapie anzusehen, da Angaben auf diese Weise präziser erfolgen können als dies bisher der Fall war. Überdies gibt es sehr wenige Studien in Deutschland, die die verschiedenen Erreger einer Keratitis im direkten Vergleich untersuchen. Lobenswert ist das Deutsche Akanthamöbenkeratitisregister, welches möglichst viele Fälle von Akanthamöben aufnimmt und untersucht, wodurch der Patientenpool aus dieser Studie mit einer größeren Population verglichen werden konnte. Eine vergleichende Studie zu bakteriellen Keratitiden in Deutschland ist nicht bekannt. Daher ist die Aufarbeitung dieser Daten ein wichtiger Schritt für zukünftige Vergleiche mit anderen Universitätsklinika.

5 Zusammenfassung

Titel:

Klinisch-retrospektive Datenauswertung der Akanthamöben- und bakteriellen Keratitis an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock von 1999–2019.

Ziel:

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die Fälle von Akanthamöben- und bakteriellen Keratitiden der Jahre 1999 bis 2019 an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde sowie am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock zu analysieren.

Setting:

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und Medizinisches Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock.

Methoden:

Retrospektive Analyse von 43 bakteriellen Hornhautinfektionen (= Keratitiden), 20 Akanthamöbenkeratitiden und neun Mischinfektionen. Zu diesen Keratitiden wurden in einer Excel-Tabelle verschiedene Parameter erhoben. Dazu zählen persönliche und anamnestische Daten, Linsenstatus, Visus, Daten zur Diagnosestellung, Befunde bei Aufnahme und bei Kontrolluntersuchungen sowie die Therapieauswahl.

Ergebnisse:

Akanthamöbenkeratitis

Es wurden neun (45 %) Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis stationär behandelt, elf (55 %) wurden ambulant an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock betreut. Bei 13 Patienten erfolgte die Erstvorstellung an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock und bei sieben Patienten erfolgte sie bei dem niedergelassenen Ophthalmologen.

Von den 20 Patienten waren 60 % weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei 41 Jahren \pm 21 mit einem Minimum von drei Jahren und einem Maximum von 75 Jahren. Insgesamt gaben 65 % (13) der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis an, dass

sie Kontaktlinsen trugen, 50 % der Patienten berichteten von Schmerzen. Sechs Patienten (30 %) wiesen bei Befundaufnahme eine leichte Keratitis, elf Patienten (55 %) eine moderate und drei Patienten (15 %) eine schwere Keratitis auf. Es vergingen vom Beginn der Symptome bis zur Erstvorstellung $73,58 \pm 138,38$ Tage (2–365). Bei 75 % der Akanthamöbeninfektionen wurde eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt – in 55 % der Fälle gelang ein Erregernachweis von Akanthamöbenzysten mittels konfokaler Mikroskopie, in 5 % durch In-vitro-Kultivierung. Der Visus stieg bei elf Patienten (55 %) am Ende der Behandlung an; der durchschnittliche Erstvisus lag bei logMAR $0,76 \pm 0,67$ und der durchschnittliche Endvisus bei logMAR $0,41 \pm 0,51$. Insgesamt wurden 10 % der Patienten aus der Studie der Akanthamöbenkeratitis operiert. Das Follow-up betrug durchschnittlich $18,79 \pm 14,79$ (0,5–43) Monate. Die Patienten mit OP wurden mit $38 \pm 7,07$ (33–43) Monaten länger betreut als die Patienten ohne OP mit $11 \pm 7,57$ (0,5–18) Monaten.

Bakterielle Keratitis

In der bakteriellen Studie wurden 29 (67,4 %) Patienten stationär behandelt und 14 (32,6 %) Patienten ambulant an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und am Medizinischen Versorgungszentrum der Universitätsmedizin Rostock betreut. Von diesen 14 Patienten wurden vier ausschließlich am Medizinischen Versorgungszentrum behandelt. Bei 30 Patienten erfolgte die Erstvorstellung an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und bei 13 Patienten erfolgte sie bei dem niedergelassenen Ophthalmologen.

Unter den 43 Patienten waren 51 % weiblich und 49 % männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei 48 Jahren ± 23 , mit einem Minimum von elf und einem Maximum von 91 Jahren. Insgesamt gaben 40 % (17) der Patienten an, dass sie Kontaktlinsen trugen. 51 % der Patienten mit einer bakteriellen Keratitis berichteten von Schmerzen. 29 (67,4 %) Patienten wiesen bei Befundaufnahme eine leichte, zwölf (27,9 %) eine moderate und zwei (4,7 %) eine schwere Keratitis auf. Es vergingen vom Symptombeginn bis zur Erstvorstellung $16 \pm 29,48$ Tage (1–120). In 60,47 % der bakteriellen Fälle wurde eine diagnostische Nachweismethode durchgeführt. Bei 35 % der Patienten wurde der Erreger per Kultur nachgewiesen und bei 2 % der Patienten über Antikörper im Serum. Elf Patienten (69 %) wiesen eine monobakterielle Infektion am Auge und fünf Patienten (31 %) eine polybakterielle Infektion auf. Am häufigsten

traten *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* und Bacilluspezies auf. Der Visus stieg bei 39 Patienten (90,7 %) am Ende der Behandlung an. Der durchschnittliche Erstvisus lag bei logMAR $0,78 \pm 0,67$ und der durchschnittliche Endvisus bei logMAR $0,42 \pm 0,54$. Insgesamt wurden 16,3 % der Patienten aus der Studie der bakteriellen Keratitis operiert. Das Follow-up betrug durchschnittlich $9,2 \pm 11,24$ (0,23–44) Monate. Die Patienten mit OP wurden mit $19,43 \pm 12,82$ (3–44) Monaten länger betreut als die Patienten ohne OP mit $4,72 \pm 7,02$ (0,23–24) Monaten.

Zusammenfassung:

Sowohl die Akanthamöbenkeratitis als auch die bakterielle Keratitis stellen schwerwiegende Infektionen des Auges dar und führen zum Visusverlust. Beiden ist gemeinsam, dass sie durch ähnliche Risikofaktoren wie das Tragen von Kontaktlinsen begünstigt werden. Die Keratitiden müssen frühzeitig erkannt und diagnostiziert werden, um einen langwierigen und komplizierten Verlauf zu verhindern. Besonders die schnelle Erregerdiagnostik stellt einen erheblichen Faktor für das Outcome des Patienten dar. Sowohl bei einer bakteriellen als auch bei einer Akanthamöbenkeratitis ist die Sensitivität über den kulturellen Nachweis als Goldstandard nicht sehr hoch. Wenn schnelle Methoden wie PCR noch mehr etabliert würden, könnten Therapiestrategien frühzeitiger umgesetzt und das klinische Outcome der Patienten verbessert werden.

6 Schlussfolgerungen

Akanthamöbenkeratitis

- Es wurden für den Zeitraum von 2001 bis 2019 in Rostock 20 Fälle ermittelt. Die Inzidenz ist immer noch gering.
- 65 % der Patienten dieser Studie waren Kontaktlinsenträger. Kontaktlinsen sind ein erheblicher Risikofaktor.
- Es konnte gezeigt werden, dass die Infektion vorwiegend unter der jüngeren Bevölkerung auftritt (der Altersdurchschnitt lag bei 41 Jahren \pm 21).
- Die Diagnostik stellt sich schwierig dar, das klinische Bild ist vielfältig und meist nur durch Spezialisten zu erkennen. Bestätigt wird dies durch die hohe Anzahl an Nachweisen über die KFM (55 %).
- Die subjektiven Beschwerden passen nicht immer zum klinischen Bild. Eine einheitliche Schweregradeinteilung, um eine Therapie effizienter zu gestalten, gibt es nicht. Dies wurde in dieser Studie versucht.
- Das Outcome wird von vielen Faktoren beeinflusst, unter anderem der Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung, dem Stadium der Keratitis und der Therapieauswahl.
- Therapeutisch wurde die Monotherapie, die Zweifachtherapie und die Dreifachtherapie unterschieden. In Rostock wurden 90 % der Fälle nur konservativ und 10 % operativ behandelt. Es gilt, eine einheitliche Therapieplanung für verschiedene Stadien der Keratitis zu definieren.
- Steroide wurden in 25 % der Fälle gegeben, sollten in schweren Fällen vorsichtig und am besten erst nach Erregerelimination verabreicht werden.
- Wichtig ist das schnelle Erkennen einer Akanthamöbenkeratitis und die sofortige Überweisung in ein Zentrum. Menschen, die eine Kontaktlinse tragen, sollten über den regelgerechten Umgang damit informiert werden.

Bakterielle Keratitis

- Für den Zeitraum von 1999 bis 2019 wurden in Rostock 43 Fälle ermittelt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren gestiegen.
- 40 % der Patienten dieser Studie waren Kontaktlinsenträger. Weiche Kontaktlinsen sind ein erheblicher Risikofaktor.
- Es konnte gezeigt werden, dass die Infektion vorwiegend im mittleren Alter auftritt (der Altersdurchschnitt lag bei 48 Jahren \pm 23).
- Die Erregerdiagnostik stellt einen wesentlichen Faktor bezüglich des Outcomes der Patienten dar. In 60,47 % wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt, in 37 % der Fälle gab es einen Nachweis.
- Die subjektiven Beschwerden passen nicht immer zum klinischen Bild. 51 % der Patienten gaben Schmerzen an, obwohl die meisten (67,4 %) eine leichte Keratitis hatten. Eine einheitliche Schweregradeinteilung zur effizienteren Therapiegestaltung gibt es nicht. In dieser Studie wurde versucht, eine Einteilung zu erstellen.
- Das Outcome wird von vielen Faktoren beeinflusst, unter anderem der Zeit von Symptombeginn bis Erstvorstellung, dem Stadium der Keratitis und der Therapieauswahl.
- Therapeutisch wurde die Monotherapie, die Zweifachtherapie und die Dreifachtherapie unterschieden. In Rostock wurden 83,7 % der Fälle konservativ und 16,3 % operativ behandelt, wobei sich eine Therapie mit Fluorchinolonen (80,95 %) etablierte. Besonders das Antibiotikum Levofloxacin wurde vermehrt angewandt.
- Steroide wurden in 76,7 % der Fälle gegeben, sollten aber zu Beginn nur vorsichtig und am besten erst nach Erregerelimination verabreicht werden.
- Wichtig ist das schnelle Erkennen einer bakteriellen Keratitis und die sofortige Erregerdiagnostik, um entsprechend gezielt antibiotisch therapieren zu können. Kontaktlinsenträger sollten über den regelgerechten Umgang mit Kontaktlinsen informiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Kanski JJ, Bowling B. *Klinische Ophthalmologie*. 7. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 928 S.
2. Lang GK. *Augenheilkunde*. 5., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014. 440 S.
3. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 784 S.
4. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. März 2011;37(3):588–98.
5. Seiler T. *Refraktive Chirurgie der Hornhaut*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2000. 291 S.
6. Augustin AJ. *Augenheilkunde*. 2., komplett überarb. u. erw. Berlin: Springer; 2001. 1543 S.
7. Somani SN, Ronquillo Y, Moshirfar M. Acanthamoeba Keratitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 9. August 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549863/>
8. Smirnov AV, Chao E, Nasonova ES, Cavalier-Smith T. A revised classification of naked lobose amoebae (Amoebozoa: lobosa). *Protist*. Oktober 2011;162(4):545–70.
9. Carnt N, Hoffman JJ, Verma S, Hau S, Radford CF, Minassian DC, u. a. Acanthamoeba keratitis: confirmation of the UK outbreak and a prospective case-control study identifying contributing risk factors. *British Journal of Ophthalmology*. 1. Dezember 2018;102(12):1621–8.
10. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol*. 15. April 1989;107(4):331–6.
11. Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, u. a. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. *PLoS One* [Internet]. 6. September 2019 [zitiert 9. August 2020];14(9). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731013/>
12. Seal DV. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye (Lond)*. November 2003;17(8):893–905.
13. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*. 2015;22:10.
14. Lalitha P, Lin CC, Srinivasan M, Mascarenhas J, Prajna NV, Keenan JD, u. a. Acanthamoeba Keratitis in South India: A Longitudinal Analysis of Epidemics. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. April 2012 [zitiert 9. August 2020];19(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830554/>
15. Szentmáry N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Lepper S, Milioti G, u. a. Acanthamoeba keratitis – Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *J Curr Ophthalmol*. 19. Oktober 2018;31(1):16–23.
16. Hammersmith KM. Diagnosis and management of Acanthamoeba keratitis. *Curr Opin Ophthalmol*. August 2006;17(4):327–31.
17. Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM, Eagle RC, Rapuano CJ, Laibson PR, u. a. Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. *Cornea*. April 2011;30(4):435–41.
18. McAllum P, Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Slomovic A, Rootman D. Temporal and seasonal trends in Acanthamoeba keratitis. *Cornea*. Januar 2009;28(1):7–10.
19. Radford CF, Lehmann OJ, Dart JK. Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992-6. National Acanthamoeba Keratitis Study Group. *Br J Ophthalmol*. Dezember 1998;82(12):1387–92.
20. Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol*. Oktober 2000;84(10):1103–8.
21. Jiang C, Sun X, Wang Z, Zhang Y. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ocul Surf*. April 2015;13(2):164–8.
22. Kot K, Łanocha-Arendarczyk NA, Kosik-Bogacka DI. Amoebas from the genus Acanthamoeba and their pathogenic properties. *Ann Parasitol*. 2018;64(4):299–308.

23. Bunsuwansakul C, Mahboob T, Hounkong K, Laohaprapanon S, Chitapornpan S, Jawjit S, u. a. Acanthamoeba in Southeast Asia - Overview and Challenges. *Korean J Parasitol.* August 2019;57(4):341–57.
24. Hadas E, Mazur T. Proteolytic enzymes of pathogenic and non-pathogenic strains of *Acanthamoeba* spp. *Trop Med Parasitol.* September 1993;44(3):197–200.
25. Siddiqui R, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Acanthamoeba*. *Parasit Vectors.* 10. Januar 2012;5:6.
26. Kim J-H, Matin A, Shin H-J, Park H, Yoo K-T, Yuan X-Z, u. a. Functional roles of mannose-binding protein in the adhesion, cytotoxicity and phagocytosis of *Acanthamoeba castellanii*. *Exp Parasitol.* Oktober 2012;132(2):287–92.
27. Daas L, Szentmáry N, Eppig T, Langenbacher A, Hasenfus A, Roth M, u. a. [The German *Acanthamoeba* keratitis register: Initial results of a multicenter study]. *Ophthalmologie.* September 2015;112(9):752–63.
28. Dart J, Saw V, Kilvington S. *Acanthamoeba* Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. *American journal of ophthalmology.* 1. September 2009;148:487-499.e2.
29. Zhong J, Li X, Deng Y, Chen L, Zhou S, Huang W, u. a. Associated factors, diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis in a referral Center in Southern China. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2. Oktober 2017 [zitiert 17. August 2020];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625641/>
30. Bacon et al. - 1993 - A review of 72 consecutive cases of *Acanthamoeba* k.pdf [Internet]. [zitiert 17. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/eye1993168.pdf>
31. Szentmáry N, Goebels S, Matoula P, Schirra F, Seitz B. Die Akanthamöbenkeratitis - ein seltenes und oft spät diagnostiziertes Chamäleon. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* Mai 2012;229(05):521–8.
32. Pfister DR, Cameron JD, Krachmer JH, Holland EJ. Confocal microscopy findings of *Acanthamoeba* keratitis. *Am J Ophthalmol.* Februar 1996;121(2):119–28.
33. Duguid IG, Dart JK, Morlet N, Allan BD, Matheson M, Ficker L, u. a. Outcome of *acanthamoeba* keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. *Ophthalmology.* Oktober 1997;104(10):1587–92.
34. Lehmann OJ, Green SM, Morlet N, Kilvington S, Keys MF, Matheson MM, u. a. Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Juni 1998;39(7):1261–5.
35. Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R, da Silva AJ. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, and *Naegleria fowleri*. *J Clin Microbiol.* Oktober 2006;44(10):3589–95.
36. Weekers PH, Bodelier PL, Wijen JP, Vogels GD. Effects of Grazing by the Free-Living Soil Amoebae *Acanthamoeba castellanii*, *Acanthamoeba polyphaga*, and *Hartmannella vermiformis* on Various Bacteria. *Appl Environ Microbiol.* Juli 1993;59(7):2317–9.
37. Brooks JG, Coster DJ, Badenoch PR. *Acanthamoeba* keratitis. Resolution after epithelial debridement. *Cornea.* März 1994;13(2):186–9.
38. Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of *Acanthamoeba* keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology.* Februar 1992;99(2):185–91.
39. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* November 2012;67(11):2576–97.
40. Maycock NJR, Jayaswal R. Update on *Acanthamoeba* Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Cornea.* Mai 2016;35(5):713–20.
41. Aspöck H, Auffarth GU, Bialasiewicz AA, Kaiser D, Paulsen F, Sel S, u. a. Okuläre Oberfläche – infektiös. In: Pleyer U, Herausgeber. *Entzündliche Augenerkrankungen* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [zitiert 20. August 2020]. S. 71–116. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38419-6_3
42. Lindsay RG, Watters G, Johnson R, Ormonde SE, Snibson GR. *Acanthamoeba* keratitis and contact lens wear. *Clinical and Experimental Optometry.* 2007;90(5):351–60.
43. McClellan K, Howard K, Niederkorn JY, Alizadeh H. Effect of steroids on

- Acanthamoeba cysts and trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. November 2001;42(12):2885–93.
44. Carnt N, Robaei D, Watson SL, Minassian DC, Dart JKG. The Impact of Topical Corticosteroids Used in Conjunction with Antiamoebic Therapy on the Outcome of Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*. 2016;123(5):984–90.
 45. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, u. a. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology*. Februar 2011;118(2):324–31.
 46. Szentmáry N, Goebels S, Bischoff M, Seitz B. [Photodynamic therapy for infectious keratitis]. *Ophthalmologie*. Februar 2012;109(2):165–70.
 47. Seitz B, Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE. Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. *Arch Ophthalmol*. Oktober 2006;124(10):1487–90.
 48. Klüppel M, Reinhard T, Sundmacher R, Daicker B. [Therapy of advanced amoeba keratitis with keratoplasty à chaud and adjuvant cryotherapy]. *Ophthalmologie*. Februar 1997;94(2):99–103.
 49. Al-Mujaini A, Al-Kharusi N, Thakral A, Wali UK. Bacterial Keratitis: Perspective on Epidemiology, Clinico-Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Sultan Qaboos Univ Med J*. August 2009;9(2):184–95.
 50. Rahimi F, Hashemian MN, Khosravi A, Moradi G, Bamdad S. Bacterial Keratitis in a Tertiary Eye Centre in Iran: A Retrospective Study. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):238–44.
 51. Gebremariam TT. Bacteriology and risk factors of bacterial keratitis in Ethiopia. *Health Science Journal [Internet]*. 30. Oktober 2015 [zitiert 21. August 2020];9(5). Verfügbar unter: <https://www.hsj.gr/abstract/bacteriology-and-risk-factors-of-bacterial-keratitis-in-ethiopia-7276.html>
 52. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol*. Juli 2003;87(7):834–8.
 53. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol*. Juli 2001;85(7):842–7.
 54. Tóth G, Pluzsik MT, Sándor GL, Németh O, Lukáts O, Nagy ZZ, u. a. Clinical Review of Microbial Corneal Ulcers Resulting in Enucleation and Evisceration in a Tertiary Eye Care Center in Hungary. *J Ophthalmol*. 18. Mai 2020;2020:8283131.
 55. Rachwalik D, Pleyer U. Bakterielle Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 17. Juni 2015;232(06):738–44.
 56. Elhanan MM, Nabi A. Bacterial Keratitis Risk Factors, Pathogens and Antibiotic Susceptibilities: A 5- Year Review of Cases at Dubai hospital, Dubai. *J Clin Exp Ophthalmol [Internet]*. 2016 [zitiert 23. August 2020];07(04). Verfügbar unter: <https://www.omicsonline.org/open-access/bacterial-keratitis-risk-factors-pathogens-and-antibiotic-susceptibilities-a-5year-review-of-cases-at-dubai-hospital-dubai-2155-9570-1000591.php?aid=79459>
 57. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol*. Dezember 1993;111(12):1665–71.
 58. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Shah DN, Shakya S, Shrestha JK, u. a. The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. *Br J Ophthalmol*. April 2001;85(4):388–92.
 59. Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, Beekhuis WH, Mulder PG, Geerards AJ, u. a. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet*. 17. Juli 1999;354(9174):181–5.
 60. Schein OD, Buehler PO, Stamler JF, Verdier DD, Katz J. The impact of overnight wear on the risk of contact lens-associated ulcerative keratitis. *Arch Ophthalmol*. Februar 1994;112(2):186–90.
 61. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, u. a. The

- incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med.* 21. September 1989;321(12):779–83.
62. Lin T-Y, Yeh L-K, Ma DH, Chen PY, Lin H-C, Sun C-C, u. a. Risk Factors and Microbiological Features of Patients Hospitalized for Microbial Keratitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 30. Oktober 2015 [zitiert 26. August 2020];94(43). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985425/>
63. Steele KR, Szczotka-Flynn L. Epidemiology of contact lens-induced infiltrates: an updated review. *Clinical and Experimental Optometry.* 2017;100(5):473–81.
64. Morgan PB, Efron N, Brennan NA, Hill EA, Raynor MK, Tullo AB. Risk factors for the development of corneal infiltrative events associated with contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* September 2005;46(9):3136–43.
65. Flynn J, Slovic P, Mertz CK. Gender, race, and perception of environmental health risks. *Risk Anal.* Dezember 1994;14(6):1101–8.
66. Jansen ME, Chalmers R, Mitchell GL, Kinoshita BT, Lam DY, McMahon TT, u. a. Characterization of patients who report compliant and non-compliant overnight wear of soft contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* Oktober 2011;34(5):229–35.
67. Chalmers RL, Wagner H, Mitchell GL, Lam DY, Kinoshita BT, Jansen ME, u. a. Age and other risk factors for corneal infiltrative and inflammatory events in young soft contact lens wearers from the Contact Lens Assessment in Youth (CLAY) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24. August 2011;52(9):6690–6.
68. McNally JJ, Chalmers RL, McKenney CD, Robirds S. Risk factors for corneal infiltrative events with 30-night continuous wear of silicone hydrogel lenses. *Eye Contact Lens.* Januar 2003;29(1 Suppl):S153-156; discussion S166, S192-194.
69. Ormerod LD, Hertzmark E, Gomez DS, Stabiner RG, Schanzlin DJ, Smith RE. Epidemiology of microbial keratitis in southern California. A multivariate analysis. *Ophthalmology.* Oktober 1987;94(10):1322–33.
70. Neumann M, Sjöstrand J. Central microbial keratitis in a Swedish city population. A three-year prospective study in Gothenburg. *Acta Ophthalmol (Copenh).* April 1993;71(2):160–4.
71. Klotz SA, Au YK, Misra RP. A partial-thickness epithelial defect increases the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Juni 1989;30(6):1069–74.
72. Stern GA, Lubniewski A, Allen C. The interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and the corneal epithelium. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol.* August 1985;103(8):1221–5.
73. John T, Refojo MF, Hanninen L, Leong FL, Medina A, Kenyon KR. Adherence of viable and nonviable bacteria to soft contact lenses. *Cornea.* 1989;8(1):21–33.
74. Panjwani N, Clark B, Cohen M, Barza M, Baum J. Differential binding of *P. aeruginosa* and *S. aureus* to corneal epithelium in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* April 1990;31(4):696–701.
75. Reichert R, Stern G. Quantitative adherence of bacteria to human corneal epithelial cells. *Arch Ophthalmol.* September 1984;102(9):1394–5.
76. Kalamurthy J, Kalavathy CM, Parmar P, Nelson Jesudasan CA, Thomas PA. Spectrum of Bacterial Keratitis at a Tertiary Eye Care Centre in India. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [zitiert 24. August 2020];2013. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770006/>
77. Hyndiuk RA. Experimental *Pseudomonas* keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:541–624.
78. Suwan-apichon O, Reyes JM, Herretes S, Vedula SS, Chuck RS. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17. Oktober 2007;(4):CD005430.
79. Asbell P, Stenson S. Ulcerative keratitis. Survey of 30 years' laboratory experience. *Arch Ophthalmol.* Januar 1982;100(1):77–80.
80. Groden LR, Rodnite J, Brinser JH, Genvert GI. Acridine orange and Gram stains in infectious keratitis. *Cornea.* April 1990;9(2):122–4.
81. Wahl JC, Katz HR, Abrams DA. Infectious keratitis in Baltimore. *Ann Ophthalmol.* Juni

1991;23(6):234–7.

82. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(3):255–71.

83. Marangon FB, Miller D, Alfonso EC. Impact of Prior Therapy on the Recovery and Frequency of Corneal Pathogens. *Cornea.* März 2004;23(2):158–64.

84. Goldschmidt P, Rostane H, Saint-Jean C, Batellier L, Alouch C, Zito E, u. a. Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of Herpesviruses and Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol.* November 2006;90(11):1354–6.

85. Cornea/External Disease Summary Benchmarks - 2019 [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2017 [zitiert 31. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aaopt.org/summary-benchmark-detail/cornea-external-disease-summary-benchmarks-2019>

86. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, u. a. Corticosteroids for Bacterial Keratitis. *Arch Ophthalmol* [Internet]. Februar 2012 [zitiert 31. August 2020];130(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830549/>

87. Dakhil TAB, Stone DU, Gritz DC. Adjunctive Therapies for Bacterial Keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2017;24(1):11–7.

88. Sehschärfe | Universitätsklinikum Freiburg [Internet]. [zitiert 23. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/augenklinik/fpat/sehschaerfe.html>

89. Efron N, Morgan PB. Rethinking contact lens associated keratitis. *Clinical and Experimental Optometry.* 2006;89(5):280–98.

90. Page MA, Mathers WD. Acanthamoeba Keratitis: A 12-Year Experience Covering a Wide Spectrum of Presentations, Diagnoses, and Outcomes. *J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [zitiert 18. Februar 2021];2013. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694549/>

91. Radford CF, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol.* Mai 2002;86(5):536–42.

92. Aurell S, Granstam E. Bacterial keratitis in a Swedish county hospital: management and clinical outcome. *Acta Ophthalmol.* Mai 2016;94(3):e248–9.

93. Ross J, Roy SL, Mathers WD, Ritterband DC, Yoder JS, Ayers T, u. a. Clinical characteristics of Acanthamoeba keratitis infections in 28 states, 2008 to 2011. *Cornea.* Februar 2014;33(2):161–8.

94. Yilmaz S, Ozturk I, Maden A. Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review. *Int Ophthalmol.* August 2007;27(4):261–8.

95. Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. Therapeutic and Optical Keratoplasty in the Management of Acanthamoeba Keratitis: Risk Factors, Outcomes, and Summary of the Literature. *Ophthalmology.* 1. Januar 2015;122(1):17–24.

96. Tanhehco T, Colby K. The clinical experience of Acanthamoeba keratitis at a tertiary care eye hospital. *Cornea.* September 2010;29(9):1005–10.

97. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. [Clinical, microbiological and therapeutic features of severe bacterial keratitis]. *J Fr Ophtalmol.* Juni 2011;34(6):362–8.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Fuchsluger, FEBO MSc MHBA für die hervorragende Betreuung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Sie haben mir durch Ihre wöchentlichen Arbeitsgruppenbesprechungen immer das Gefühl gegeben, dass ich bei Ihnen die nötige Unterstützung für diese Arbeit erfahre. Zusätzlich möchte ich mich für Ihre Ratschläge und die außerordentlich wertvolle Unterstützung bei all meinen Fragen bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Marcus Walckling bedanken. Sie haben mir Tipps und Verbesserungsvorschläge für diese Arbeit gegeben und standen für Fragen zur Verfügung.

Ein großes Dankeschön gilt auch Herrn Dr. med. Gamael aus dem Medizinischen Versorgungszentrum Rostock und Frau Dr. rer. nat. Kerstin Köller aus dem Medizinischen Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universitätsmedizin Rostock, welche durch Ihre Hilfsbereitschaft und Beantwortung mancher Fragen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Beiden danke ich auch dafür, dass ich Zugang zu den Systemen aus dem Medizinischen Versorgungszentrum und dem Medizinischen Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universitätsmedizin Rostock hatte, um die Daten für diese Arbeit zu generieren.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums mit produktiven Gesprächen begleitet haben. Nicht zuletzt muss ich Philipp Morgenroth meinen Dank äußern, der meine Arbeit durch seine Unterstützung geprägt hat. Ein weiteres Dankeschön gilt Pegah Mashhadiakbar und Redia Hussain, welche durch ihre Tipps zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern Salal Batal und Hanifa Nabo danke ich für ihre Ermutigungen und Zusprüche während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation. Auch möchte ich mich bei meinen Geschwistern Djangin, Djange, Rosdane und Samiya bedanken. Ihr habt mir immer die nötige Hilfe und Kraft für die Erstellung dieser Arbeit gegeben.

10 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.