

Ophthalmologie 2015 · 112:752–763
 DOI 10.1007/s00347-014-3225-7
 Online publiziert: 3. April 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

L. Daas¹ · N. Szentmáry¹ · T. Eppig² · A. Langenbacher² · A. Hasenfus³ · M. Roth⁴ · M. Saeger⁵ · B. Nölle⁵ · B. Lippmann⁶ · D. Böhringer⁶ · T. Reinhard⁶ · C. Kelbsch⁷ · E. Messmer⁸ · U. Pleyer⁹ · S. Roters¹⁰ · A. Zhivov¹¹ · K. Engelmann¹² · J. Schrecker¹³ · L. Zumhagen¹⁴ · H. Thieme¹⁵ · R. Darawsha¹⁶ · T. Meyer-ter-Vehn¹⁷ · B. Dick¹⁸ · I. Görsch¹⁹ · M. Hermel²⁰ · M. Kohlhaas²¹ · B. Seitz¹

¹ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar

² Experimentelle Ophthalmologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

³ Institut für Allgemeine und spezielle Pathologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

⁴ Universitätsaugenklinik, Düsseldorf

⁵ Klinik für Ophthalmologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

⁶ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

⁷ Universitätsaugenklinik, Tübingen

⁸ Augenklinik der LMU, München

⁹ Universitätsaugenklinik, Berlin Charité, Berlin

¹⁰ Universitätsaugenklinik, Köln

¹¹ Universitätsaugenklinik, Rostock

¹² Augenklinik Chemnitz, Chemnitz

¹³ KKH Rudolf Virchow, Glauchau

¹⁴ Universitätsaugenklinik, Münster

¹⁵ Universitätsaugenklinik, Magdeburg

¹⁶ Universitätsaugenklinik, Essen

¹⁷ Universitätsaugenklinik, Würzburg

¹⁸ Universitätsaugenklinik, Bochum

¹⁹ Universitätsaugenklinik, Hamburg-Eppendorf

²⁰ Universitätsaugenklinik, Aachen

²¹ Augenklinik Dortmund, Dortmund

Das Deutsche Akanthamöbenkeratitis-Register

Erste Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung

Akanthamöben (*Acanthamoebidae*) sind opportunistische Protozoen, die ubiquitär in der Umwelt verteilt sind. Ihr Lebenszyklus ist in 2 Stadien unterteilt:

- eine aktive Trophozitenphase mit einem vegetativen Wachstum und
- eine Zystenphase mit minimaler Stoffwechselaktivität, die als resistente Dauerform vorkommt.

Unter günstigen Bedingungen verbleibt die Akanthamöbe in der Trophoziten-

form, teilt sich mitotisch und unterhält so die Infektion, während sie sich unter ungünstigen Bedingungen in eine resistente Dauerform („Zyste“) transformiert (**Abb. 2**), die sehr widerstandsfähig gegen „raue“ Umgebungsbedingungen ist [11, 17].

Die Akanthamöbenkeratitis ähnelt im Frühstadium oft einer bakteriellen, mykotischen oder durch das Herpes-simplex-Virus verursachten Keratitis. Sie stellt aufgrund der Variabilität ihres klinischen Er-

scheinungsbilds, der damit einhergehenden späten Diagnosestellung, des teilweise fehlenden Ansprechens der zur Verfügung stehenden Medikamente und des

In Zusammenarbeit mit den Augenkliniken: Frankfurt am Main, Wiesbaden, Halle, Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe, Vivantes Neukölln, Kath. Krankenhaus Hagen, Hamburg-Eppendorf, Kassel, Frankfurt/Höchst, Evangelisches Krankenhaus Duisburg, Schlossparkklinik Berlin, Darmstadt (Akademisches Lehrkrankenhaus).

Tab. 1 Teilnehmende Zentren mit Fallzahlen

	Anzahl der gemeldeten Fälle
Universitätsaugenklinik, Düsseldorf	26
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Ophthalmologie, Campus Kiel	25
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar	22
Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg	21
Universitätsaugenklinik, Tübingen	13
Augenklinik der LMU, München	12
Universitätsaugenklinik, Köln	08
Universitätsaugenklinik, Berlin Charité	08
Universitätsaugenklinik, Rostock	06
Augenklinik Chemnitz	04
KKH Rudolf Virchow, Glauchau	04
Universitätsaugenklinik, Frankfurt am Main	02
Universitätsaugenklinik, Münster	02
Universitätsaugenklinik, Magdeburg	02
Augenklinik Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe	02
Universitätsaugenklinik, Essen	02
Universitätsaugenklinik, Würzburg	01
Universitätsaugenklinik, Bochum	01
Universitätsaugenklinik, Hamburg-Eppendorf	01
Universitätsaugenklinik, Aachen	01
Augenklinik Frankfurt/Höchst	01
Augenklinik Kath. Krankenhaus Hagen	01
Augenklinik, Vivantes Neukölln	01
Augenklinik Evangelisches Krankenhaus Duisburg	01
Augenklinik Schlossparkklinik Berlin	01
Universitätsaugenklinik, Halle	01
Augenklinik Darmstadt (Akademisches Lehrkrankenhaus)	01
Augenklinik Kassel	01
Augenklinik Dortmund	01

Tab. 2 Polymerasekettenreaktion (PCR) vs. Histologie. Von 17 Fällen, bei denen Ergebnisse von PCR und Histologie vorlagen, lieferten nur 7 Fälle übereinstimmende Ergebnisse beider Diagnoseverfahren. Die Histologie (mit 14 positiv/3 negativ) war empfindlicher als die PCR (mit 8 positiv/9 negativ)

		PCR	PCR
		Ja +	Ja –
Histologie	Ja +	6	8
Histologie	Ja –	2	1

Tab. 3 Lokale Tropfenapplikation. Monotherapie, Zweifach- oder Dreifachtherapie bei Akanthamöbenkeratitis

Monotherapie/Tropfenapplikation <5-mal/Tag	20,7% (25)
Zweifachtherapie	
Brolene + Lavasept (mindestens 5-mal/Tag)	19,8% (24)
Brolene + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	0,8% (1)
Lavasept + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	4,1% (5)
Dreifachtherapie	
Brolene + Lavasept + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	54,5% (66)

protrahierten klinischen Verlaufs eine besondere Herausforderung für den Augenarzt dar [25, 47]. Im Spätstadium kann es auch zu einer seltenen, aber tödlichen Enzephalitis kommen, die als granulomatöse Amöbenenzephalitis bekannt ist [17, 23, 48]. Die Frühsymptome sollten rechtzeitig erkannt werden, um eine adäquate und intensive Therapie so früh wie möglich (am besten in den ersten 48 h) einzuleiten. Um eine effektive Therapie zu erzielen, sollten die Akanthamöben im Sinne eines vehementen „Überraschungsangriffs“ (z. B. 1/2-stündlich Tropfenapplikation Tag und Nacht) attackiert werden, bevor sie sich in ihre resistente Dauerform (doppelwandige Zyste) umwandeln [39].

Bei der Akanthamöbenkeratitis handelt es sich um eine seltene Keratitisform. Daher gibt es bisher keine Standardverfahren, geschweige denn Leitlinien für Diagnostik und/oder Therapie der Krankheit, obwohl sie epidemiologisch seit ihrer Erstbeschreibung zunehmend diagnostiziert wird [30].

Im September 2011 gründete die Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) das erste deutsche Akanthamöbenkeratitis-Register. Die retrospektive und prospektive Datenerhebung des deutschen Akanthamöbenkeratitis-Registers soll dazu beitragen, eine standardisierte diagnostische und therapeutische Herangehensweise für diese seltene, aber schwerwiegende Augenkrankung zu gewährleisten.

Das Ziel unserer Arbeit ist es, einen Zwischenbericht über die Daten des deutschen Akanthamöbenkeratitis-Registers, die bis April 2014 gesammelt wurden, zu geben und damit das Bewusstsein bezüglich dieser Erkrankung in Deutschland zu schärfen.

Patienten, Material und Methoden

In dem deutschen Akanthamöbenkeratitis-Register haben wir retro- und prospektiv zwischen August 1997 und April 2014 Daten von Akanthamöbenkeratitis-Patienten deutschlandweit gesammelt (■ Tab. 1). Einschlusskriterium für die Aufnahme in das Akanthamöbenkeratitis-Register war die gesicherte Diagnose via Polymerasekettenreaktion (PCR), His-

L. Daas · N. Szentmáry · T. Eppig · A. Langenbucher · A. Hasenfus · M. Roth · M. Saeger · B. Nölle · B. Lippmann · D. Böhrringer · T. Reinhard · C. Kelbsch · E. Messmer · U. Pleyer · S. Roters · A. Zhivov · K. Engelmann · J. Schrecker · L. Zumhagen · H. Thieme · R. Darawsha · T. Meyerter-Vehn · B. Dick · I. Görsch · M. Hermel · M. Kohlhaas · B. Seitz

Das Deutsche Acanthamoebenkeratitis-Register. Erste Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele. Im September 2011 gründete die Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) das erste Acanthamoebenkeratitis-Register Deutschlands. Die Daten dieser multizentrischen Erhebung werden an der Universitätsaugenklinik Homburg/Saar gesammelt und ausgewertet. Unser Ziel ist es, einen Zwischenbericht zu präsentieren.

Patienten und Methoden. Es wurden die Patientendaten der letzten 10 Jahre mit einer gesicherten Acanthamoebenkeratitis gesichtet. Insgesamt wurden bislang 172 Patienten in unser Acanthamoebenregister aufgenommen, von denen derzeit 121 Patientendatensätze (60,2% weiblich, Durchschnittsalter 41,3 Jahre) ausgewertet werden konnten. Es wurden folgende Daten erhoben: Datum des Symptombeginns, Datum und Methode der Diagnosestellung, initiale Diagnose, anamnestiche Daten, Befunde bei Aufnahme und Follow-up, konservative und chirurgische Therapie. Einschlusskriterium für die Aufnahme in das Acanthamoebenkeratitis-Register ist die gesicherte Diagnose einer Acanthamoebenkeratitis mit mindestens einem der unten aufgeführten akzeptierten Verfahren.

Ergebnisse. Die Acanthamoebenkeratitis konnte in 55,3% in der Histologie, in 25,6% der Fälle mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), in 20,4% mit dem Konfokalmikroskop und in 15,5% mittels In-vitro-Kultivierung nachgewiesen werden. Klinische Symptome oder Befunde bei Acanthamoebenkeratitis waren: Schmerzen 67,0%, Ringinfiltrate in 53,4%, pseudodendritiforme Epitheliopathie in 11,7% sowie Keratoneuritis in 5,8%. Bei 47,6% der Fälle war die initiale Fehldiagnose Herpes-simplex-Virus-Keratitis, gefolgt von bakterieller Keratitis in 25,2% und mykotischer Keratitis in 3,9%. Bei 23,2% der Augen wurde eine Acanthamoebenkeratitis initial korrekt diagnostiziert. Die Zeit vom Symptombeginn zur Diagnosestellung betrug $2,8 \pm 4,0$ (0 bis 23) Monate. Eine Dreifachtherapie mit Brolene, Lavasept und antibiotischen Augentropfen (wenigstens 5-mal/Tag) erfolgte bei 54,5% (66) der Patienten. In 40,4% der Fälle wurde eine perforierende Keratoplastik durchgeführt, davon in 18 Fällen in Kombination

mit Kryotherapie der Kornea. Der Transplantatdurchmesser lag bei $7,9 \pm 1,1$ (3,5–11,0) mm. Der Endvisus (Snellen-Visus in 5 m) war in den beiden Gruppen mit ($5/40 \pm 5/25$) und ohne ($5/32 \pm 5/25$) Keratoplastik vergleichbar.

Schlussfolgerung. Bei der Acanthamoebenkeratitis handelt es sich um eine seltene und oft spät diagnostizierte Erkrankung. Zwei Drittel der Fälle wurden primär fehldiagnostiziert. Die Früherkennung der typischen Symptome ist für die Prognose ausschlaggebend. Alle Augenkliniken in Deutschland sind aufgefordert, retrospektiv und prospektiv möglichst alle gesicherten Fälle einer Acanthamoebenkeratitis dem Acanthamoebenkeratitis-Register zu melden (berthold.seitz@uks.eu), um adäquate und standardisierte Diagnose und Therapieschemata für dieses potenziell zur Enukleation führende Krankheitsbild zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Symptome · Prognose · Diagnose · Therapie · Multizentrische Erhebung

The German *Acanthamoeba* keratitis register. Initial results of a multicenter study

Abstract

Background and purpose. In September 2011 the cornea section of the German Ophthalmological Society (DOG) established the first German *Acanthamoeba* keratitis registry. The data of this multicenter survey are being collected, compiled and evaluated at the Department of Ophthalmology at the Saarland University. The aim of this article is to present an intermediate report.

Patients and methods. Data from 172 eyes with *Acanthamoeba* keratitis were collected during the last 10 years. For this interim report we actually evaluated 121 eyes (60.2% female patients, average age 41.3 years) and collected the following data: date of onset of symptoms, date and method of diagnosis, initial diagnosis, anamnestic data, clinical symptoms and signs at diagnosis and during follow-up, conservative and surgical therapy. Criteria for inclusion in the *Acanthamoeba* registry was the established diagnosis of an *Acanthamoeba* keratitis with at least one of the methods described in this article.

Results. *Acanthamoeba* keratitis could be histologically proven in 55.3% of the cases, via PCR in 25.6%, with confocal microscopy in 20.4% and using in vitro cultivation in 15.5%. Clinical symptoms and signs in *Acanthamoeba* keratitis were pain in 67.0%, ring infiltrates in 53.4%, pseudodendritiform epitheliopathy in 11.7% and keratoneuritis in 5.8%. In 47.6% of the cases the initial diagnosis was herpes simplex virus keratitis followed by bacterial keratitis in 25.2% and fungal keratitis in 3.9%. *Acanthamoeba* keratitis was the correct initial diagnosis in only 23.2% of cases. The average time period between first symptoms and diagnosis was 2.8 ± 4.0 months (range 0–23 months). A triple therapy with Brolene® Lavasept® and antibiotic eye drops at least 5×/day was used in 54.5% of eyes ($n=66$). Penetrating keratoplasty was performed in 40.4%, in 18 cases in combination with cryotherapy of the cornea. The mean graft diameter was 7.9 ± 1.1 mm (range 3.5–11.0 mm). The final visual acuity (Snellen visual acu-

ity chart at 5 m) was comparable in the two groups of eyes with ($5/40 \pm 5/25$) and without ($5/32 \pm 5/25$) keratoplasty.

Conclusion. *Acanthamoeba* keratitis is a rare and often very late diagnosed disease and two thirds of the cases were initially misdiagnosed. The early recognition of the typical symptoms is crucial for the prognosis of the disease. All ophthalmological departments in Germany are invited to submit further data of all confirmed cases (berthold.seitz@uks.eu), whether retrospectively or prospectively in order to generate an adequate standardized diagnostic and therapeutic approach for this potentially devastating disease.

Keywords

Symptoms · Prognosis · Diagnosis · Therapy · Multicenter study

Hier steht eine Anzeige.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Augenheilkunde

Direktor
Prof. Dr. med. Berthold Seitz



www.uniklinikum-saarland.de/augenklinik

Klinik für Augenheilkunde, 66421 Homburg/Saar, Gebäude 22

Homburg, 06.02.2012/sp/fb

Patientenaufkleber

Register der Akanthamöbenkeratitis der Sektion Kornea in der DOG
(B. Seitz / Homburg/Saar, U. Pleyer / Berlin, T. Reinhard / Freiburg)

Patientendaten	Vorname	
	Nachname	
	Geburtsdatum	
	Geschlecht	männlich weiblich
Auge	<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseits
Diagnosestellung		
Klinik der Diagnosestellung		
Datum des Symptombeginns		
Datum der Diagnosestellung		
Methode der Diagnosestellung		
Klinisches Bild		
Konfokale Mikroskopie		
Histologische Diagnose		
PCR (wo?)		
MiBi-Kultur		
Sonstige		
Initiale Diagnose	<input type="checkbox"/> Herpes-Keratitis <input type="checkbox"/> Bakterielle-Keratitis <input type="checkbox"/> Pilzkeratitis <input type="checkbox"/> Akanthamöbenkeratitis <input type="checkbox"/>	
Anamnese		
Starke Schmerzen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Kontaktlinsenträger	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Linsenart (zuletzt)	<input type="checkbox"/> hart <input type="checkbox"/> weich	
Wie vielen Jahre insgesamt Kontaktlinsenträger		
Lokale Steroidtherapie zum Zeitpunkt der Diagnose		
Für wie viele Wochen lokale Steroidtherapie zuvor?		
Hat sich der Patient in den	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zeitraum vor

letzten Monaten in den Tropfen aufgehalten?		Symptombeginn:
Befund		
Visus bei der Aufnahme	Sc	cc
Ringinfiltat bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Pseudodendritiforme	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Epitheliopathie bei Diagnose		
Keratoneuritis bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Limbus überschritten bei Diagnose ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Hypopyon bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ein
Persistierende vordere Synechien (Anzahl der Uhrzeiten) ?	<input type="checkbox"/> vor einer Operation	
(Prä-)mature Katarakt Wann im Verlauf (Datum) ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Therapie		
Isolierte Kryotherapie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Datum:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Perforierende Keratoplastik	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Datum:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Durchmesser	mm <input type="checkbox"/> rund <input type="checkbox"/> elliptisch	
Naht	<input type="checkbox"/> Einzelknüpfnähte <input type="checkbox"/> fortlaufende Naht	
Simultane Linsen Chirurgie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Kryotherapie simultan mit perforierender Keratoplastik	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nein
Brolene-AT wie oft initial?		
Lavasept-AT wie oft initial?		
Antibiose topisch (Trp/Tag initial)		
Andere Therapie		
Systemische Therapie?		
Wie schnell werden Brolene und Lavasept ausgeschlichen?	<input type="checkbox"/> über 3 Monate <input type="checkbox"/> über 6 Monate <input type="checkbox"/> über ein Jahr <input type="checkbox"/>	
Follow-up		
Datum der letzten Untersuchung		
Visus am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes	Sc	cc
Transplantat klar?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Tensio beim letzten Follow-up		
Anzahl der Re-Keratoplastiken (Datum)		
Sequentielle Linsenoperation		
Datum: ?		
Persistierende vordere Synechien (Anzahl der Uhrzeiten) ?	<input type="checkbox"/> nach Operation	

Abb. 1 Erhebungsbogen des Deutschen Akanthamöbenkeratitis-Registers

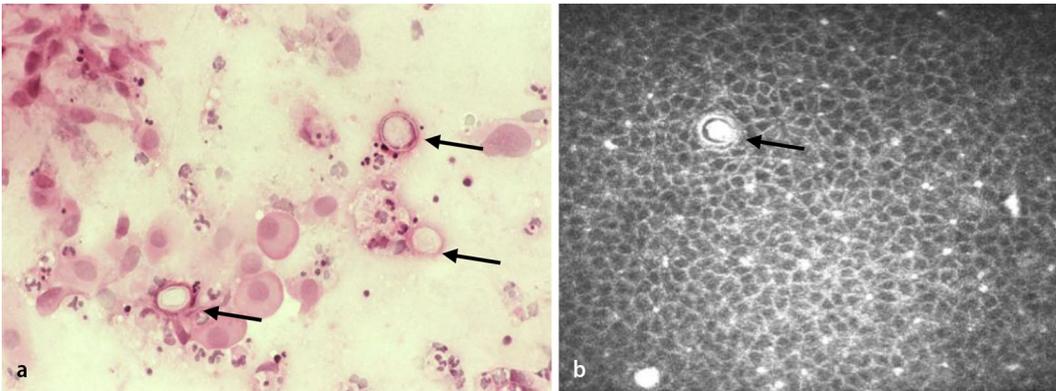


Abb. 2 a Hornhautepithelabradat eines 24-jährigen Kontaktlinsenträgers, HE-Färbung. Einzelne Hornhautepithelzellen, z. T. Zellcluster (oben links), viele neutrophile Granulozyten ubiquitär, 3 Akanthamöbenzysten bei 2, 4, 8 Uhr (Doppelwandstruktur gut sichtbar bei 2 Uhr, nicht vorhandene Doppelwand der Zyste bei 4 Uhr, Doppelwand mäßig sichtbar bei 8 Uhr). b Korrelierend hierzu das Bild der konfokalen Mikroskopie. (Abbildung zur Verfügung gestellt vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Ophthalmologie, Campus Kiel)

tologie, konfokaler Biomikroskopie oder In-vitro-Kultivierung. Klinische Zeichen und Verdacht auf Akanthamöbenkeratitis („Eminenz-basierte Diagnose“) wa-

ren nicht ausreichend für die Aufnahme in das Register.

Alle Augenkliniken in Deutschland wurden mehrfach eingeladen, mit-

tels eines Erhebungsbogens (Abb. 1) Daten von Patienten einzureichen. Dieser Erhebungsbogen enthielt u. a.: Datum des Symptombeginns, Datum und Me-

Tab. 4 Zusätzliche lokale Kortikosteroidtherapie neben Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie bei Akanthamöbenkeratitis

	Keine Steroide	Steroide
Monotherapie/Tropfenapplikation <5-mal/Tag	19	6
Zweifachtherapie		
Brolene + Lavasept (mindestens 5-mal/Tag)	23	1
Brolene + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	1	0
Lavasept + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	5	0
Dreifachtherapie		
Brolene + Lavasept + Antibiotikum (mindestens 5-mal/Tag)	59	7

Tab. 5 Auswirkungen der präoperativen topischen Kortikosteroidtherapie (5-mal/Tag) auf die Notwendigkeit der perforierenden Keratoplastik (PKP)

	Keine Steroidtherapie	Steroidtherapie
Keine PKP	66	6
PKP	41	8

Beim direkten Vergleich zwischen Patienten mit oder ohne zusätzliche Kortikosteroidtropfen war die relative Häufigkeit der PKP bei Patienten mit Kortikosteroidtropfen höher, aber noch ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,25$, χ^2 -Test).

Tab. 6 Dreifachtherapie vs. Kortikosteroidtherapie

	Dreifachtherapie ohne Kortikosteroid	Monotherapie oder weniger als 5-mal/Tag und Kortikosteroidtherapie
Keine PKP	33	1
PKP	26	6

PKP perforierende Keratoplastik. Wenn wir Patienten mit reiner Triple-Therapie (mindestens 5-mal/Tag alle 3 Tropfensorten) mit Patienten mit Monotherapie oder Tropfen weniger als 5-mal/Tag und zusätzlichen Kortikosteroidtropfen (mindestens 5-mal/Tag) vergleichen, so ist die relative Häufigkeit der PKP im Verlauf bei der Gruppe mit Kortikosteroidtropfen signifikant größer ($p\leq 0,05$, χ^2 -Test).

Tab. 7 Snellen-Visus-Vergleich von Akanthamöbenkeratitis-Patienten, die mit einer perforierenden Keratoplastik (PKP) und ohne PKP therapiert wurden

	Mit PKP	Ohne PKP
Visus (Snellen-Visus in 5 m) bei Aufnahme	5/80±5/20 (5/500–5/5,0)	5/63±5/20 (5/500–5/5)
Visus (Snellen-Visus in 5 m) am Ende der Nachbeobachtung	5/40±5/25 (5/500–5/6,3)	5/32±5/25 (5/500–5/6,3)

Es kam in beiden Gruppen zu einem signifikanten Visusanstieg im Therapieverlauf ($p\leq 0,05$), jedoch ohne signifikanten Unterschied im Endvisus zwischen beiden Gruppen ($p=0,25$).

thode der Diagnosestellung, initiale Diagnose, anamnestische Daten, Befunde bei Aufnahme und Follow-up sowie konservative und chirurgische Therapie.

Die Daten dieser multizentrischen Erhebung werden an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar gesammelt, in eine dafür erstellte Datenbank eingegeben und zusammen mit dem Institut für Experimentelle Ophthalmologie der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar statistisch ausgewertet.

Statistische Methode

Die erhobenen Daten wurden in einer relationalen Datenbank (Access, 2003–2010, Microsoft, Redmond, USA) dokumentiert. Die statistische Aufarbeitung erfolgte mit SPSS (Version 19, IBM, Chicago, USA). Neben der deskriptiven Darstellung der Daten mit Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum wurden Gruppenvergleiche mit dem nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Für die Untersuchung von Zusammenhängen

von intervallskalierten Größen wurde der Chi (χ^2)-Test verwendet. p-Werte unterhalb von 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

Ergebnisse

Es wurden bisher die Daten von insgesamt 121 Augen von 120 Patienten mit Akanthamöbenkeratitis (60,2% weiblich, Durchschnittsalter 41,3 Jahre, 14 bis 76 Jahre) ausgewertet. Kontaktlinsenträger waren 76% der Patienten mit Akanthamöbenkeratitis.

Die Akanthamöbenkeratitis konnte in 55,3% in der Histologie, in 25,6% der Fälle mittels PCR, in 20,4% mit dem Konfokalmikroskop und in 15,5% mittels In-vitro-Kultivierung nachgewiesen werden. Eine histologische Untersuchung wurde bei 71 Patienten durchgeführt und war in 67 Fällen positiv. Die PCR wurde bei 40 Patienten durchgeführt und war davon 31-mal positiv. Von 17 Fällen, bei denen Ergebnisse von PCR und Histologie vorlagen, lieferten nur 7 Fälle übereinstimmende Ergebnisse beider Diagnoseverfahren. Die Histologie (mit 14 positiv/3 negativ) war empfindlicher als die PCR (mit 8 positiv/9 negativ; **Tab. 2**).

Als klinische Befunde traten Ringinfiltate in 53,4%, Katarakt in 19,8%, Hypopyon in 18,2%, pseudodendritiforme Epitheliopathie in 11,7%, Keratoneuritis in 5,8%, Limbitis in 5,0% sowie anteriore Synechien in 4,1% auf. Unter Schmerzen litten 67,0% der Patienten.

Bei 47,6% der Fälle war die initiale Fehldiagnose Herpes-simplex-Virus-Keratitis, bei 25,2% bakterielle und bei 3,9% mykotische Keratitis.

Die Zeit von Symptombeginn zur Diagnosestellung betrug $2,8\pm 4,0$ (0–23) Monate. In 40,4% der Fälle wurde eine perforierende Keratoplastik (PKP) durchgeführt, davon in 18 Fällen in Kombination mit einer Kryotherapie der Kornea. Bei 16 Augen war eine Rekeratoplastik erforderlich. Der Transplantatdurchmesser lag bei $7,9\pm 1,1$ (3,5–11,0) mm. Die Zeit von der Diagnosestellung zur ersten PKP ($n=49$) betrug $3,1\pm 5,3$ (0–22) Monate und von der ersten PKP bis zur Re-PKP $10,3\pm 10,0$ (1–34) Monate.

Die applizierte Tropfentherapie ist in **Tab. 3** zusammengefasst. Alle Patienten

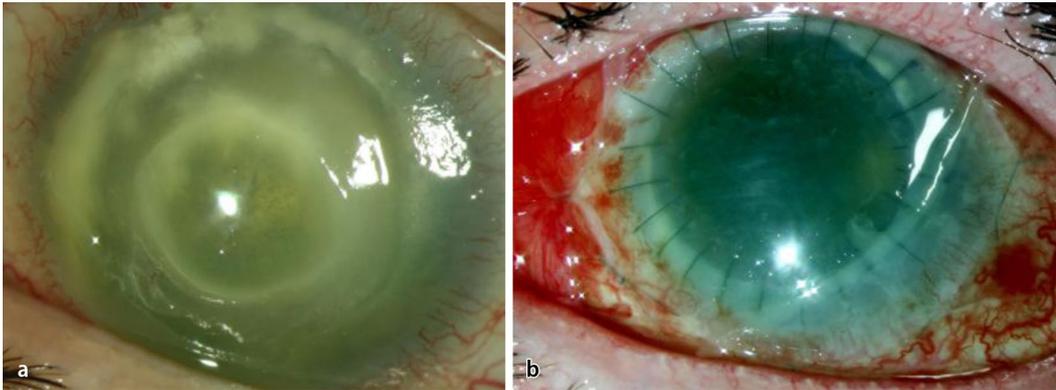


Abb. 3 ▲ **a** Seit 3 Jahren (!) bestehende Akanthamöbenkeratitis. Deepithelialisierte Hornhaut, Infiltrationen bis zum Limbus, zentrale stromale Ulkusbildung mit Ringinfiltrat, Cataracta matura intumescens. **b** Zustand nach „Triple Procedure à chaud“ (Excimerlaser 8,5/8,6 mm, multiple Einzelknüpfnähte), simultaner Amnionmembrantransplantation als Patch und kornealer Kryotherapie der Wirtshornhaut, 4 Tage nach Riboflavin-UV-A-Crosslinking

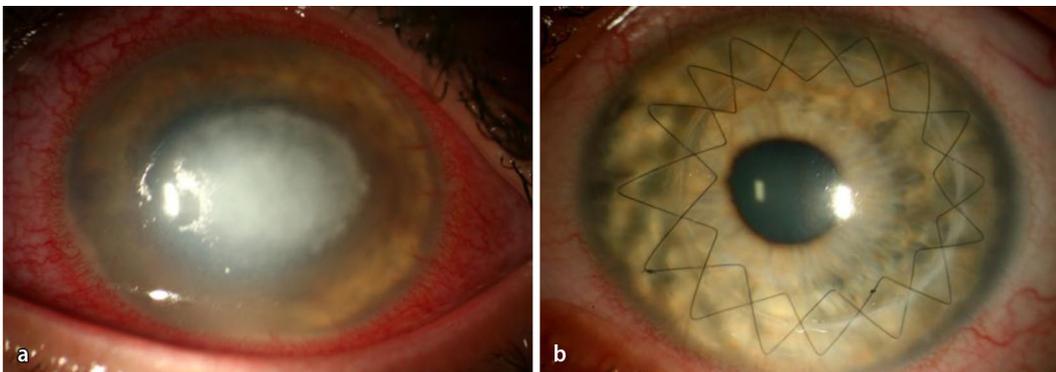


Abb. 4 ▲ **a** 13-Jähriger Junge mit dichtem elliptischem stromalem Infiltrat, Hornhautgefäßinvasion. Visus sc HBW (Handbewegungen) nach 4-monatiger konservativer Behandlung. **b** Excimerlaser-Keratoplastik (8,0/8,1 mm) und korneale Kryotherapie der Wirtshornhaut, 1 Woche nach Riboflavin-UV-A-Crosslinking, Verlaufskontrolle 1 Jahr später, Visus cc 0,6

ten erhielten Augentropfen. Eine Dreifachtherapie (Propamidin, Polyhexamethylen-Biguanid und antibiotische Augentropfen) wurde bei 54,5% (n=66) der Patienten verabreicht, eine Zweifachtherapie (Polyhexamethylen-Biguanid + Propamidin, Polyhexamethylen-Biguanid + antibiotische Augentropfen oder Propamidin + antibiotische Augentropfen) bei 24,7% (n=30) der Patienten. Eine Monotherapie (Polyhexamethylen-Biguanid oder Propamidin oder nur antibiotische Augentropfen) erhielten 20,7% (n=25) der Patienten.

In diesen Gruppen haben wir nur Patienten eingeschlossen, welche die jeweiligen Tropfen mindestens 5-mal am Tag appliziert haben.

Eine lokale Kortikosteroidtherapie (Tropfen) wurde bei 14 von 121 Patienten verabreicht (mindestens 5-mal am Tag), 6-mal davon kombiniert mit Monothe-

rapie, 1-mal mit Zweifachtherapie und 7-mal mit Dreifachtherapie (■ **Tab. 4**).

Beim direkten Vergleich zwischen Patienten mit oder ohne Kortikosteroidtropfen war die relative Häufigkeit der PKPs bei Patienten mit Kortikosteroidtropfen höher, aber ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,25$; ■ **Tab. 5**).

Im Vergleich der Patienten mit reiner Dreifachtherapie (s. oben, mindestens 5-mal/Tag alle 3 Tropfensorten) und Patienten mit nur Kortikosteroidtropfen und höchstens Monotherapie (mindestens 5mal/Tag) ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p\leq 0,05$) bezüglich der relativen Häufigkeit der PKP im Verlauf. In der Gruppe mit Kortikosteroidtropfen mussten mehr Patienten mit PKP versorgt werden (■ **Tab. 6**).

Der Visus (Snellen-Visus bei Aufnahme vs. Snellen-Visus bei der Nachbeobachtung) stieg in beiden Gruppen mit

bzw. ohne PKP signifikant an ($p\leq 0,05$; ■ **Tab. 7**).

Der Endvisus (Snellen in 5 m) zwischen beiden Gruppen mit PKP ($5/40\pm 5/25$) und ohne PKP ($5/32\pm 5/25$) unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Diskussion

Die ersten Ergebnisse des Deutschen Akanthamöbenkeratitis-Registers unterscheiden sich auf den ersten Blick nicht gravierend von denen anderer Studien.

Klinisches Bild

In der Literatur ist das typische Bild der Akanthamöbenkeratitis durch pseudodendritiforme Epitheliopathie, Perineuritis, Ringinfiltrat oder multifokale stromale Infiltrate beschrieben [25, 30, 46, 47]. Des Weiteren können eine Limbitis mit Infiltration der Konjunktiva, eine Uvei-

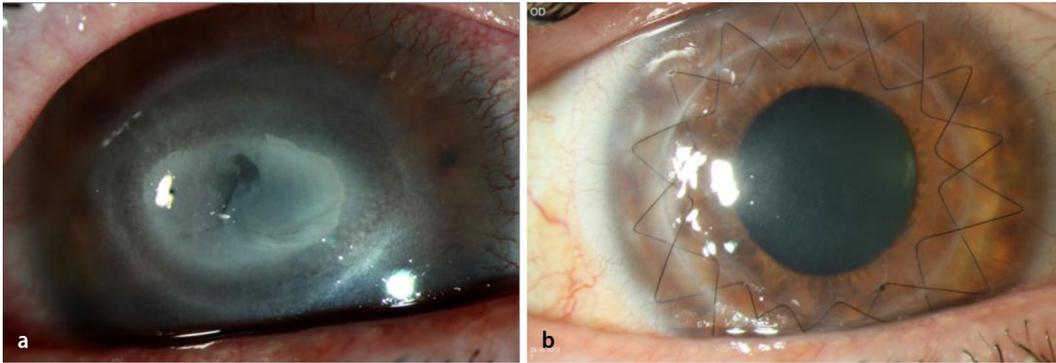


Abb. 5 ▲ **a** Kontaktlinsenträger (weiche Monatslinsen) mit Ringabszess, oberflächlicher Verkalkung und zirkulärer Hornhautgefäßinvasion. Visus HBW (Handbewegungen). **b** Excimerlaser-Keratoplastik (7,5/7,6 mm) und korneale Kryotherapie der Wirtshornhaut, 1 Woche nach lamellärer Keratektomie und Riboflavin-UVA-A-Crosslinking. Beim letzten Follow-up Visus cc 0,6. Im Verlauf 2-mal Amnionmembrantransplantation als Patch und 100%iges autologes Serum bei persistierendem Epitheldefekt auf dem Transplantat

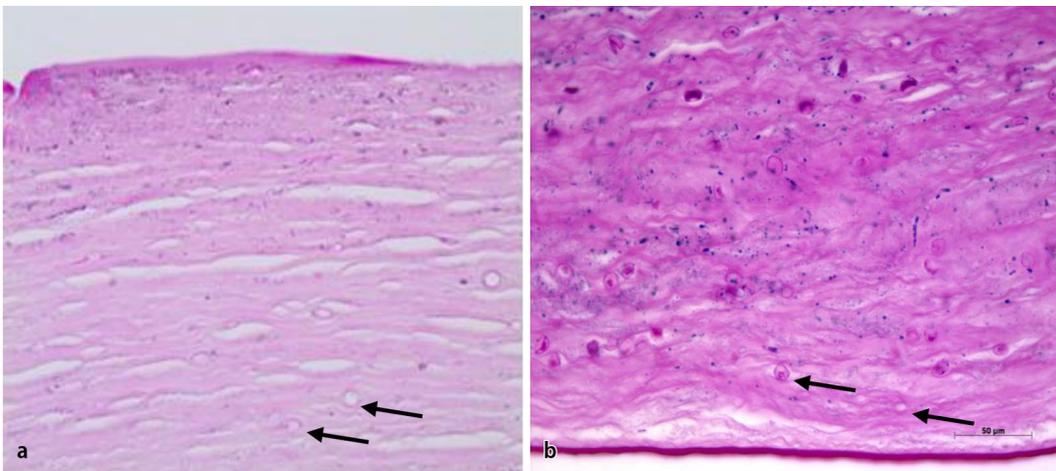


Abb. 6 ◀ Histologischer Befund einer floriden ulzerierenden, nekrotisierenden Akanthamöbenkeratitis (**a** HE, Vergr. 20:1) mit Nachweis zahlreicher Akanthamöbenzysten und Trophozoiten bis in tiefe Stromaanteile kurz vor die Descemet-Membran reichend (**b** PAS, Vergr. 40:1)

tis anterior oder gar eine Skleritis auftreten. Im Deutschen Akanthamöbenkeratitis-Register traten als häufigste klinische Befunde Ringinfiltrate in 53,4%, Katarakt in 19,8%, Hypopyon in 18,2%, pseudodendritiforme Epitheliopathie in 11,7%, Keratoneuritis in 5,8%, Limbitis in 5,0% sowie anteriore Synechien in 4,1% auf. Leider wurde bisher nicht erfragt, ab wann *nach* Beginn der Symptome genau Schmerzen auftraten.

Die Daten über die Häufigkeit der klinischen Symptome sind in der Literatur sehr variabel.

In anderen Studien traten bei 26–50% der Akanthamöbenkeratitiden Ringinfiltrate [8, 27], zwischen 4 und 54% Hypopyon [6, 15, 40], bei 2,5% [40] bis 35% [15] pseudodendritiforme Epitheliopathie und bei 7% Keratoneuritis [8] auf. Des Weiteren wurden in einer Arbeit von Reinhard et al. [31] 4 Wochen nach Beginn einer Akanthamöbenkeratitis subepitheliale In-

filtrate beobachtet. Sie ähnelten den nummulären Infiltraten bei einer Adenoviruskeratitis. Wahrscheinlich werden die Infiltrate durch eine immunologische Reaktion gegen Akanthamöbenantigen im vorderen Hornhautstroma verursacht [31].

Interessanterweise waren Katarakt und Hypopyon bisher nicht als typische Begleitbefunde einer Akanthamöbenkeratitis beschrieben. Wahrscheinlich ist hierfür die bakterielle Superinfektion verantwortlich. Das Auftreten eines Hypopyons wäre eher ein Zeichen einer ausgeprägten bakteriellen Koinfektion. Wie bereits beschrieben, ernährt sich die vegetative Form oder der Trophozoit von Bakterien, Algen und Hefen. Damit ist eine Koinfektion bei diesen Patienten fast immer zu erwarten.

Das Auftreten eines grauen Stars kann unserer Meinung nach bei diesen Patienten auch als Nebenwirkung der Applikation der Tropfen Therapie (Dreifachthera-

pie, z. B. Chlorhexidin) oder auch durch die Entzündung hervorgerufen werden. Oft schreitet die Katarakt rasch im Verlauf zur muren und intumeszenten Variante voran. Der genaue Entwicklungsprozess des grauen Stars bei diesen Patienten muss noch geklärt werden. Auch die Pathogenese der häufig auftretenden peripheren vorderen Synechien ist noch unklar.

Die meisten Patienten mit Akanthamöbenkeratitis litten unter Schmerzen (67%). Obwohl die Kombination aus Kontaktlinsenanamnese und starken Schmerzen an Amöben denken lässt, sind Schmerzen nicht als Frühsymptom zu sehen, weil die Schmerzen eher nach 3 bis 4 Wochen aufgrund der entstehenden Perineuritis auftreten, wenn bis dahin die adäquate Therapie nicht eingeleitet wurde. Das heißt, ein Akanthamöbenkeratitis-Patient muss initial nicht immer unter Schmerzen leiden [44]. Die starken

Schmerzen stehen nicht im Verhältnis zu dem Ausmaß der Gewebeschädigung [9].

Kontaktlinsen

Der Anteil an Kontaktlinsenträgern lag bei 76% bei Akanthamöbenkeratitis-Patienten. Diese vergleichsweise hohe Zahl entspricht den Ergebnissen anderer Studien, die in der Literatur beschrieben sind. In Ländern mit einem hohen Bevölkerungsanteil an Kontaktlinsenträgern sind 85–88% der Akanthamöbenkeratitiden Kontaktlinsen-assoziiert [10]. Im Vergleich dazu lag in einer Studie aus Großbritannien der Anteil an Kontaktlinsenträgern bei 93% (225/243) der Fälle [28]. Die nationalen Inzidenzschätzungen für Kontaktlinsenträger sind sehr unterschiedlich: 1,65 bis 2,01 pro 1 Mio. in den USA und 17,53 bis 19,50 pro 1 Mio. in Großbritannien [29]. Des Weiteren besteht ein vermehrtes Auftreten von Akanthamöbenkeratitiden im Sommer und Frühherbst. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die verstärkte Präsenz von Akanthamöben in der Umwelt bei wärmeren Wetterlagen [13, 14, 28] bzw. häufigerer Aufenthalt der Menschen in Gewässern [10]. In den USA und Großbritannien treten bei 3–15% der Fälle Akanthamöbenkeratitiden bei Nicht-Kontaktlinsenträgern auf, die oft spät diagnostiziert wurden und einen erhöhten Bedarf für eine chirurgische Intervention hatten sowie ein schlechteres visuelles Ergebnis erzielten [1, 29, 42]. Die Nicht-Kontaktlinsenträger unter den Akanthamöbenkeratitiden-Patienten sind in der Regel mit einem Trauma und der Exposition gegenüber Wasser oder Erde assoziiert. Dies ist oft im landwirtschaftlichen Bereich der Fall [41, 42].

Diagnostik

In Deutschland konnte in 55,3% in der Histologie, in 25,6% der Fälle mittels PCR, in 20,4% mit dem Konfokalmikroskop und in 15,5% mittels In-vitro-Kultivierung die Akanthamöbenkeratitis nachgewiesen werden. Die Daten über den Nachweis von Akanthamöben in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Im Jahr 1995 fanden Illingworth et al. [15], dass Akanthamöben von Hornhaut, Kontaktlinsen und Kontaktlinsenbehälter in 77%

der Fälle kultiviert werden konnten. Laut Literatur liegt die histologische Nachweisrate zwischen 31 und 65% [3, 7]. Histologisch sind die Erreger in verschiedenen Färbetechniken nachweisbar, wobei mit der Calcofluor-Weiß-Färbung sich nur die Zysten darstellen lassen, nicht jedoch die Trophozoiten [24]. Der Nachweis mit dem Konfokalmikroskop liegt bei 72,2% (52/72; [33], **Abb. 2b**). In einer Arbeit von Kanavi et al. [16] waren die Sensitivität und Spezifität der konfokalen Mikroskopie für die Diagnose von Akanthamöbenkeratitis bei 133 untersuchten Augen 100 bzw. 84%. Die Diagnose mittels konfokaler Mikroskopie ist maßgeblich von der Expertise des Untersuchers abhängig! Deswegen ist es sehr schwierig, hier eine verlässliche Aussage zu geben. Wahrscheinlich ist es empfehlenswert, sowohl eine PCR als auch einen histologischen Befund heranzuziehen [2]. In unserer Studie finden sich Anzeichen, dass die Histologie sensitiver als die PCR ist. Lehmann et al. [20] fanden in einer Studie, dass die PCR eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100% hat.

Fehldiagnosen

Interessanterweise war bei 47,6% der Fälle die initiale Fehldiagnose Herpes-simplex-Virus-Keratitis, bei 25,2% bakterielle und bei 3,9% mykotische Keratitis. Die Fehldiagnose einer bakteriellen oder mykotischen Keratitis ist nicht überraschend, da obligat eine Koinfektion mit einem dieser Mikroorganismen besteht. Die Herpes-simplex-Virus-Keratitis ist ein behandelbares Chamäleon. Sie kann als infektiöse epitheliale Keratitis, stromale immunologische Keratitis, Endotheliitis oder neurotrophe Keratopathie vorliegen. Jedoch muss die Keratitis dendritica/geographica von der pseudodendritiformen Epitheliopathie, (sog. „dirty epithelium“) abgegrenzt werden [36]. Beim „dirty epithelium“ fehlen die terminalen kölbchenartigen Auftreibungen und die Fluoreszein-positive Reaktion im Vergleich zur epithelialen Herpeskeratitis [25]. Nur bei einer rechtzeitigen Diagnose kann die richtige medikamentöse Therapie eingeleitet werden!

Aus der klinischen Erfahrung heraus soll bei der Kombination aus Kontaktlin-

senanamnese, starken Schmerzen und vor allem einem therapierefraktären Hypopyon auch differenzialdiagnostisch an die seltene *Fusarium*-Keratitis gedacht werden, besonders bei Patienten mit kürzlichem Aufenthalt in China, Indien, Florida, Südamerika oder anderen tropischen Gebieten [4, 5, 21].

Zeit bis zur Diagnosestellung

In unserem Register betrug die Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung $2,8 \pm 4,0$ (0–23) Monate. Im Vergleich dazu betrug in einer Studie von Ross et al. [33] im Jahr 2014 die mittlere Dauer bis zur kompletten Akanthamöbendiagnose für die 116 untersuchten Patienten 27 (0 bis 296) Tage, bei Kontaktlinsenträgern betrug die mittlere Zeit ebenfalls 27 (2 bis 60) Tage und bei Nicht-Kontaktlinsenträgern betrug die mittlere Zeit 50 (2 bis 120) Tage [33]. Das lange Zeitintervall bis zur Diagnosestellung kommt möglicherweise dadurch zustande, dass es sich bei den (retrospektiven) Registermeldungen um eine „Negativselektion“ der schwierigsten (= erinnerlichen) Fälle handelt. Trotzdem muss es unser Ziel sein, diesen viel zu langen Zeitraum bis zur gesicherten Diagnosestellung zu reduzieren, um für die Patienten bei häufig schweren Keratitisformen eine bessere Prognose zu erzielen. Trotz geringer Inzidenz der Akanthamöbenkeratitis in Deutschland müssen Augenärzte für die typischen Zeichen dieser Keratitisform sensibilisiert werden und die Patienten frühzeitig an ein spezialisiertes Zentrum überweisen.

Medikamentöse Therapie

Die gewählte Tropfentherapie der Akanthamöbenkeratitis-Patienten zeigte eine große Variabilität in Deutschland. Meist wurde eine Dreifachtherapie eingeleitet. Dagegen wurde bei einer Befragung in den USA meistens nur eine Zweifachtherapie und zwar von 97,6% der befragten Augenärzte in den USA in 52 verschiedenen Kombinationen verwendet, während ein kleinerer Anteil (47,6%) immer eine Monotherapie [51,4% Polyhexamethylen-Biguanid (PHMB)] benutzt hatte [26]. Die häufigsten Kombinationen in den USA waren PHMB/Propra-

midin (11,0%), Chlorhexidin/Propamidin (9,4%), Chlorhexidin/PHMB (7,3%) und PHMB/Propamidin/Neomycin (6,8%). Im Allgemeinen war die häufigste Kombination die Zweifachtherapie mit einem Biguanid und Diamidin (37,5%). Die Mehrheit der Befragten (62,2%) verwendete topische Kortikosteroide zumindest für einen Zeitraum. Keratoplastik war eine Option, die von den meisten Befragten (75,6%) berücksichtigt wurde, obwohl die meisten (85,5%) eine PKP nur nach einem Versagen der konservativen Therapie in Betracht zogen.

Der Mangel an ausreichenden vergleichenden Wirksamkeitsstudien und klinischen Studien macht evidenzbasierte Entscheidungsfindung für diese Krankheit schwierig. Laut Oldenburg et al. [26] bestünde die bevorzugte Kombinations-therapie aus einer Zweifachtherapie mit einem Biguanid und Diamidin (37,5%). Auf die Frage, warum eine Monotherapie nicht verwendet wurde, waren die häufigsten Antworten unter den 82 Befragten die mangelnde Wirksamkeit (54,9%). In Großbritannien sind Dart et al. [10] der Meinung, dass die topische Gabe von Biguaniden die einzig wirksame Therapie gegen Akanthamöbenzysten in vitro darstellt, wenn auch nicht immer der In-vivo-Vergleich geführt werden kann. In einer Arbeit von Sunada et al. [45] wurde beschrieben, dass 5,0% Natamycin und 1,0% PVP-Jod ausgezeichnete zytostatische sowie zytozide Effekte in vitro haben sollen im Vergleich zu PHMB (0,02% Polyhexamethylen-Biguanid, Lavasept®) und Propamidin (0,1% Brolene®). Hierbei gab es keine Korrelation zwischen Medikamentenwirksamkeit und Akanthamöbengeotyp. Beobachtungen an Patienten stehen leider noch aus, sind aber zu erwägen.

Zurzeit wird in Deutschland als Kombinationstherapie Polyhexamethylen-Biguanid mit Propamidin und Neomycin empfohlen [32, 39].

Lokale Kortikosteroidtherapie

Der Effekt einer lokalen Kortikosteroidtherapie wird zurzeit kontrovers diskutiert. Eine Monotherapie mit lokalen Kortikosteroiden ist ohne Zweifel kontraindiziert, weil die Immunologie des Wirtes abgeschwächt wird [30, 43] und es zur Zys-

tenbildung und Zunahme der Trophozoiten kommen kann [26, 47]. Zu früh applizierte Steroide können zudem das klinische Bild lange Zeit verschleiern und so eine Diagnosestellung erschweren. Wahrscheinlich ist einige Tage nach alleiniger antimöboider Therapie die zusätzliche lokale Kortisongabe günstig. Bei der mykotischen Keratitis ist die zusätzliche Anwendung von Kortikosteroiden nach der Behandlung mit Antimykotika nicht kontraindiziert und kann vorteilhaft sein. Dies konnte schon experimentell bei den Keratomykosen gezeigt werden [35].

Anhand der Daten im Register war ersichtlich, dass eine reine Kortikosteroidtropfentherapie häufiger zur Hornhautverpflanzung führt als eine Dreifachtherapie. Trotzdem empfehlen einige Studien bei fortgeschrittenem Stadium einer Akanthamöbenkeratitis Kortikosteroidtropfen, weil deren Einsatz durch Reduktion der Entzündungszeichen vorteilhaft sein kann [10]. Trotzdem sollten Steroide nie ohne zusätzliche Antiseptika verwendet werden [47].

Chirurgische Therapie

Wie schwerwiegend diese Keratitisform ist, zeigt sich auch daran, dass in 37,1% der Fälle eine PKP durchgeführt wurde und bei 16 Patienten eine Rekeratoplastik in der Beobachtungszeit erforderlich war. Wie oft eine Keratoplastik à chaud oder ein elektiver Eingriff erforderlich war, wurde bisher nicht dokumentiert. Nach Bacon et al. [3] wurde bei 29,8% (bei 23 Patienten von 77 Patienten) der Fälle eine PKP durchgeführt. Sie zeigten, dass die Notwendigkeit einer PKP vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. der Infektionsdauer abhängig ist. Wenn die Erkrankungsdauer 2 Monate überschritt, war bei 16 von 24 Augen eine PKP notwendig.

In unserem Akanthamöbenregister betrug die Zeit von der Diagnosestellung zur ersten PKP ($n=45$) $3,1 \pm 5,3$ (0 bis 22) Monate. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie bei dem direkten Visusvergleich zwischen Patienten mit/ohne PKP kein signifikanter Unterschied am Ende des Beobachtungszeitraums (■ **Tab. 7**). Anders formuliert, hat die Notwendigkeit einer PKP keine Visusnachteile im Ver-

gleich zur Visusentwicklung bei rein konservativer Therapie. Bei rechtzeitig diagnostizierter, konservativ erfolglos behandelter Amöbenkeratitis bewirkt eine perforierende Keratoplastik nicht nur eine Erregerelimination, sondern auch ein gutes funktionelles Ergebnis [18]. Eine Arbeit von Maier et al. [22] zeigte bei 13 von 272 Patienten, bei denen eine Keratoplastik à chaud aufgrund einer Akanthamöbenkeratitis durchgeführt wurde, ein Transplantatüberleben von 73% nach 1500 Tagen. Der Schlüssel zur Verbesserung der Prognose kann die lang anhaltende systemische Immunsuppression nach einer Keratoplastik à chaud sein. Zusätzlich scheinen Zeitpunkt der Diagnose, die präoperative Behandlung und Zeitpunkt des Eingriffs eine große Rolle für die Prognose zu spielen. Nach Kühle et al. [19] wurde bei 15,6% (bei 5 von 32 Patienten) der Fälle mit Akanthamöbenkeratitis eine Excimerlaser-Keratoplastik à chaud (nichtmechanische Trepanation) durchgeführt. Im Follow-up zeigte sich bei den Patienten eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe, es kam weder zu einer Persistenz noch zu einem Wiederauftreten der Infektion.

Die ■ **Abb. 3, 4 und 5** aus unserer Klinik zeigen erfolgreiche prä- und postoperative Verläufe bei unterschiedlichem Alter und unterschiedlicher Krankheitsdauer, die mittels Excimerlaser-Trepanation operiert wurden [37, 38]. Die elliptische Exzision unter Einsatz von Metallmasken kann am günstigsten das oft elliptische Infiltrat entfernen. Möglicherweise können Streustrahlen der 193-nm-Laser-Emission verbliebene Zysten im Wirtsgewebe unter der Metallmaske schädigen [19, 46].

Es empfiehlt sich, bei prothahierten Fällen einer Akanthamöbenkeratitis mit Hornhautulkus eine perforierende Excimerlaser-Keratoplastik (z. B. elliptisch) mit Kryotherapie der mittelperipheren Hornhaut und simultaner Amnionmembrantransplantation in Patch-Technik durchzuführen [34]. In diesen fortgeschritteneren Stadien, bei denen der Verbleib von Parasiten in den Wirtshornhäutern befürchtet werden muss, eliminiert die intraoperative Kryobehandlung der Wirtshornhaut dort verbliebene Parasiten wahrscheinlich zuverlässig [18]. Zusätzlich stellt die Kryotherapie eine adju-

vante Option zur medikamentösen Therapie dar. Hierfür werden entweder die betroffenen Hornhautbereiche, die gesamte Hornhaut oder das Wirtsbett mit einer Kältesonde 2- bis 3-mal behandelt, bis es zu einer Eiskristallbildung im Stroma kommt [32].

Die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) mit oder ohne Kryotherapie stellt im Akutstadium eine suboptimale Therapieoption dar, weil Akanthamöbenzysten bis nahe an die Descemet-Membran reichend nachgewiesen werden können (■ Abb. 6, [12]).

Bei einem Therapieversagen ist die Akanthamöbenkeratitis als eine potenziell zur Erukulation führende Krankheit anzusehen!

Take-Home-Messages

1. Der gute spaltlampenbiomikroskopische Befund spielt eine große Rolle bei der rechtzeitigen Therapieeinleitung.
2. Die Früherkennung ist für die Prognose ausschlaggebend!
3. Es sollte möglichst eine Kombination von Histologie und PCR für die Diagnosestellung erfolgen.
4. Die konfokale Mikroskopie ist nur in geübten Händen verlässlich (Differenzialdiagnose *Fusarium*-Keratitis).
5. Der Zeitabstand vom Symptombeginn zur Diagnosestellung ist typischerweise zu lang.
6. Drei Viertel der Augen wurden primär fehldiagnostiziert (besonders die nicht Kontaktlinsen-assoziierte Akanthamöbenkeratitis).
7. Vor Diagnosestellung wird von topischer Steroidtherapie abgeraten. Lokale Steroide werden erst empfohlen, wenn die Infektionsaktivität limitiert ist (z. B. 2 bis 3 Wochen nach suffizienter Therapieinitiierung).
8. Falls man sich im Verlauf für die Anwendung von Kortikosteroiden entscheidet, dann nie ohne zusätzliche Verwendung von Antiseptika.
9. Die Notfallkeratoplastik erfolgt oft mit guten Ergebnissen (mit simultaner kornealer Kryotherapie).
10. Eine standardisierte diagnostische und therapeutische Herangehensweise ist zu definieren.

11. Appell: Bei jedem unklaren und/oder therapieresistenten Hornhautbefund soll auch an die Akanthamöbenkeratitis gedacht werden!!

Offene Fragen

1. Ist die photodynamische Therapie (z. B. Riboflavin-UV-A-Crosslinking) vor einer geplanten PKP sinnvoll? Wenn ja, mit welchen Parametern? Wie oft? In welchem zeitlichen Abstand?
2. Sollen Kortikosteroide bei retrokornealen Beschlägen eingesetzt werden?
3. Ist ein Antibiotikum nötig?
4. Reicht die lokale Therapie mit Lava-sept-Augentropfen allein als initiale Monotherapie?
5. Was ist die Rolle von systemischem/lokalem Voriconazol oder Itriconazol?
6. Was ist die Rolle von systemischem/lokalem Miltefosin?
7. Wie intensiv müssen welche Tropfen in den ersten Tagen gegeben werden?
8. Ist eine Epithelabrasion günstig?

Fazit für die Praxis

- Bei der Akanthamöbenkeratitis handelt es sich um eine seltene und oft spät diagnostizierte Erkrankung.
- Die Früherkennung der typischen Symptome ist für die Prognose ausschlaggebend.
- Zwei Drittel der Fälle wurden primär fehldiagnostiziert.
- Um zu definieren, wie eine Standarddiagnostik und Standardtherapie der Akanthamöbenkeratitis aussehen sollten, ist eine detaillierte prospektive Datenerhebung von Patienten erforderlich. Nur so kann man den Krankheitsverlauf bei den unterschiedlichen Therapieformen vergleichen.
- Deshalb sind alle Augenkliniken in Deutschland weiterhin aufgefordert, vor allem prospektiv möglichst alle gesicherten Fälle einer Akanthamöbenkeratitis dem Akanthamöbenkeratitis-Register zu melden (berthold.seitz@uks.eu).

Korrespondenzadresse

L. Daas
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes UKS
Kirrbergerstr. 100, 66424 Homburg/Saar
loay.daas@uks.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Daas, N. Szentmáry, T. Eppig, A. Langenbacher, A. Hasenfus, M. Roth, M. Saeger, B. Nölle, B. Lippmann, D. Böhringer, T. Reinhard, C. Kelbsch, E. Messmer, U. Pleyer, S. Roters, A. Zhivov, K. Engelmann, J. Schrecker, L. Zumhagen, H. Thiem, R. Darawsha, T. Meyer-ter-Vehn, B. Dick, I. Görsch, M. Hermel, M. Kohlhaas und B. Seitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Acharya NR, Lietman TM, Margolis TP (2007) Parasites on the rise: a new epidemic of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 144:292–293
2. Al Kharousi N, Wali UK (2012) Confoscan: an ideal therapeutic aid and screening tool in acanthamoeba keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 19(4):422–425
3. Bacon AS, Frazer DG, Dart JK et al (1993) A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984–1992. *Eye* 7:719–725
4. Behrens-Baumann W, Müller J (2006) Diagnostik von Mykosen des Auges und seiner Adnexe. *Mykosen* 49:1–8
5. Behrens-Bouman W (2009) Diagnostik und Therapie der Keratomykose. *Ophthalmologe* 106:471–481
6. Bharathi JM, Srinivasan M, Ramakrishnan R et al (2007) A study of the spectrum of Acanthamoeba keratitis: a three-year study at a tertiary eye care referral center in South India. *Indian J Ophthalmol* 55:37–42
7. Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ et al (2009) Twenty years of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 28:516–519
8. Claerhout I, Goegebuer A, Van Den Broecke C, Kestelyn P (2004) Delay in diagnosis and outcome of Acanthamoeba keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242:648–653
9. Clarke DW, Niederkorn JY (2006) The pathophysiology of Acanthamoeba keratitis. *Trends Parasitol* 22:175–180
10. Dart JK, Saw VP, Kilvington S (2009) Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update. *Am J Ophthalmol* 148:487–499
11. Garner A (1993) Pathogenesis of acanthamoebic keratitis: hypothesis based on a histological analysis of 30 cases. *Br J Ophthalmol* 77:366–370
12. Hager T, Hasenfus A, Stachon T et al (2014) Cross-linking and corneal cryotherapy in acanthamoeba keratitis – a histological study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (under revision)
13. Houang E, Lam D, Fan D, Seal D (2001) Microbial keratitis in Hong Kong: relationship to climate, environment and contact-lens disinfection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95:361–367

14. Ibrahim YW, Boase DL, Cree IA (2007) Factors affecting the epidemiology of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmic Epidemiol* 14:53–60
15. Illingworth CD, Cook SD, Karabatsas CH, Easty DL (1995) Acanthamoeba keratitis: risk factors and outcome. *Br J Ophthalmol* 79:1078–1082
16. Kanavi MR, Javadi M, Yazdani S, Mirdehghanm S (2007) Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea* 26:782–786
17. Khan NA (2006) Acanthamoeba: biology and increasing importance in human health. *FEMS Microbiol Rev* 30:564–595
18. Klüppel M, Reinhard T, Sundmacher R, Daicker B (1997) Therapy of advanced amoeba keratitis with keratoplasty à chaud and adjuvant cryotherapy. *Ophthalmologie* 94:99–103
19. Kühle M, Seitz B, Langenbacher A, Naumann GO (1999) Nonmechanical excimer laser penetrating keratoplasty for perforated or predececal corneal ulcers. *Ophthalmology* 106:2203–2209
20. Lehmann OJ, Green SM, Morlet N et al (1998) Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1261–1265
21. Lu XH, Gao Y, Zhang L et al (2013) Aetiology analyses of 334 cases fungal keratitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 49:12–15
22. Maier P, Böhlinger D, Reinhard T (2007) Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:351–359
23. Marciano-Cabral F, Cabral G (2003) Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 16:273–307
24. Mathers WD, Sutphin JE, Folberg R et al (1996) Outbreak of keratitis presumed to be caused by Acanthamoeba. *Am J Ophthalmol* 121:129–142
25. Meltendorf C, Duncker G (2011) Akanthamöbenkeratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228:R29–R43
26. Oldenburg CE, Acharya NR, Tu EZ et al (2011) Practice patterns and opinions in the treatment of acanthamoeba keratitis. *Cornea* 30:1363–1368
27. Patel DV, McGhee CN (2009) Acanthamoeba keratitis: a comprehensive photographic reference of common and uncommon signs. *Clin Experiment Ophthalmol* 37:232–238
28. Radford CF, Lehmann OJ, Dart JK (1998) Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992–1996. National Acanthamoeba Keratitis Study Group. *Br J Ophthalmol* 82:1387–1392
29. Radford CF, Minassian DC, Dart JK (2002) Acanthamoeba keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol* 86:536–542
30. Reinhard T, Behrens-Baumann W (2006) Antiinfektiöse medikamentöse Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 223:485–492
31. Reinhard T, Schilgen G, Steinert M et al (2003) Nodular infiltrates in Acanthamoeba keratitis. *Acta Ophthalmol Scand* 81:541–543
32. Reinhard T, Sundmacher R (2000) Klinische Aspekte und Therapie der Akanthamöbenkeratitis. *Ophthalmologie* 97:446–449
33. Ross J, Roy SL, Mathers WD et al (2014) Clinical characteristics of Acanthamoeba keratitis infections in 28 states, 2008 to 2011. *Cornea* 33:161–168
34. Schnaidt AG, Gatziofufas Z, Schirra F et al (2013) Protrahierter Verlauf einer Akanthamöbenkeratitis. *Ophthalmologie* 110:164–168
35. Schreiber W, Olbrich A, Vorwerk CK et al (2003) Combined topical Fluconazole and corticosteroid treatment for experimental Candida albicans keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:2634–2643
36. Seitz B, Heiligenhaus A (2011) „Herpeskeratitis“ – Unterschiedliche Ausprägungsformen erfordern unterschiedliche Therapieansätze. *Ophthalmologie* 108:385–398
37. Seitz B, Langenbacher A, Kus MM et al (1999) Non-mechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 106:1156–1164
38. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik – Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128–1139
39. Seitz B, Schirra F (2011) Erkrankungen der Hornhaut. In: Erb C, Schlote T (Hrsg) *Medikamentöse Augentherapie*. Thieme, Stuttgart, S 149–151
40. Sharma S, Garg P, Rao GN (2000) Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol* 84:1103–1108
41. Srinivasan M, Gonzales CA, George C et al (1997) Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. *Br J Ophthalmol* 81:965–971
42. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS (1989) The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 107:331–336
43. Stern GA, Buttross M (1991) Use of corticosteroids in combination with antimicrobial drugs in the treatment of infectious corneal disease. *Ophthalmology* 98:847–853
44. Sun X, Zhang Y, Li R et al (2006) Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology* 113:412–416
45. Sunada A, Kimura K, Nishi I et al (2014) In vitro evaluations of topical agents to treat acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 121:2059–2065
46. Szentmáry N, Daas L, Matoula P et al (2013) Akanthamöbenkeratitis. *Ophthalmologie* 110:1203–1210
47. Szentmáry N, Goebels S, Matoula P et al (2012) Die Akanthamöbenkeratitis – ein seltenes und oft spät diagnostiziertes Chamäleon. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229:521–528
48. Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL (2007) Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea. *FEMS Immunol Med Microbiol* 50:1–26

Intelligente Chips für Implantate

Intelligente Chips für implantierbare Systeme sind kleiner als ein Stecknadelkopf. Bei ihrer Herstellung werden Milliarden von elektronischen Bauelementen punktgenau auf Silizium angeordnet: Auf einer Fläche, die dem Querschnitt eines menschlichen Haares entspricht, finden sich dann bis zu 100.000 Schaltungstransistoren. Am Institut für Mikroelektronik der Universität Ulm werden Prototypen solcher integrierter Schaltungen für verschiedene biomedizinische Anwendungen optimiert. Auf integrierter Schaltungen basierende Retina-Implantate ersetzen die defekte Sehzelle und nutzen die vorhandene Kommunikation zwischen Netzhaut und Gehirn. Mit elektrischen Impulsen wird die Netzhaut stimuliert und die Reize an das Gehirn weitergeleitet. Patienten mit Retinitis pigmentosa oder Makuladegeneration können so wieder Gesichtsausdrücke erkennen oder etwa Objekte unterscheiden. Verfügbar sind komplette Implantationschips (Fa. Pixium Vision), die als epiretinale Variante auf die Netzhaut gelegt werden. Des Weiteren wurden drahtlose Implantate (3 x 3 mm, rund 1600 Bildpunkte) entwickelt, die subretinal in die Netzhaut greifen (Retina Implant AG). In einer klinischen Studie sind solche Chips bereits an rund 40 Patienten getestet worden, von denen viele den Blindenstatus verloren haben. Das Fernziel der Wissenschaftler: Die Implantate sollen mehrere Jahre im Auge verbleiben. Das Forschungsvorhaben wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und von Industriepartnern gefördert.

Quelle: *Universität Ulm*,
www.uni-ulm.de