

Die Akanthamöbenkeratitis – ein seltenes und oft spät diagnostiziertes Chamäleon

Acanthamoeba Keratitis – A Rare and Often Late Diagnosed Disease

Autoren

N. Szentmáry, S. Goebels, P. Matoula, F. Schirra, B. Seitz

Institut

Augenklinik, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Schlüsselwörter

- Akanthamöbenkeratitis
- Diagnose
- Therapie
- Komplikationen
- Deutsches Register

Key words

- acanthamoeba keratitis
- diagnosis
- therapy
- complications
- German Registry

eingereicht 15.2.2012
akzeptiert 26.3.2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1299539>
Klin Monatsbl Augenheilkd 2012; 229: 521–528 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Nóra Szentmáry
Augenklinik, Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße 1.
66424 Homburg/Saar
Tel.: ++ 49/68 41/1 62 23 87
Fax: ++ 49/68 41/1 62 23 40
nszentmary@hotmail.com

Zusammenfassung

Der Anteil der Kontaktlinsenträger bei Patienten mit Akanthamöbenkeratitis liegt bei 83–93%. Zur Diagnosestellung einer Akanthamöbeninfektion werden heute – aufgelistet in absteigender Reihenfolge bezüglich Sensitivität und Spezifität – Polymerase-Kettenreaktion (PCR), konfokale Biomikroskopie, In-vitro-Kultivierung und histopathologische Untersuchungen eingesetzt. Das typische Bild der Akanthamöbenkeratitis wird durch pseudodendritiforme Epitheliopathie, Perineuritis, Ringinfiltrat oder multifokale stromale Infiltrate geprägt. Des Weiteren kann eine Limbitis mit Infiltration der Konjunktiva oder eine Uveitis anterior auftreten. Informationen über die Effektivität und Sicherheit der medikamentösen und chirurgischen Therapie konnten bisher nur aus publizierten Fallserien gezogen werden und wurden noch nicht durch randomisierte kontrollierte klinische Studien abgesichert. Wird die Diagnose rechtzeitig gestellt, kann eine Akanthamöbenkeratitis durch dreifache medikamentöse Therapie (Polyhexamid, Propamidinisoethionat, Neomycin) behandelt werden. Die Therapiedauer beträgt jedoch auch bei rechtzeitigem Beginn bis zu einem Jahr. Bei Therapieresistenz kann eine Kryotherapie, Amnionmembrantransplantation, Crosslinkingtherapie oder eine therapeutische Keratoplastik notwendig werden. Die Prognose einer Keratoplastik verbessert sich, wenn mindestens drei Monate lang vor der Operation keine Infektionszeichen mehr bestanden.

Einleitung

Die Akanthamöbenkeratitis stellt durch ihr im Frühstadium oft mit Herpes verwechseltes chamäleonartiges Aussehen, eine besondere Herausforderung an den Augenarzt [1]. Erschwerend kommen die häufig verspätete Diagnosestellung

Abstract

In 83–93% of the cases of acanthamoeba keratitis the patients are contact lens wearers. Acanthamoeba keratitis is diagnosed – with descending order of sensitivity and specificity – through polymerase chain reaction (PCR), confocal biomicroscopy, in-vitro cultivation and histopathological examination. The typical clinical appearance of acanthamoeba keratitis includes pseudodendritic epitheliopathy, perineuritis, ring infiltrate or multifocal stromal infiltrates and in some cases limbitis with infiltration of the conjunctiva and/or sterile anterior uveitis. Information on reliability and efficacy of the medical/surgical therapy for acanthamoeba keratitis has only been published for case series and It has not been verified through randomised controlled clinical studies so far. By early diagnosis, using triple-topical therapy (polyhexamid, propamidinisoethionat, neomycin) acanthamoeba keratitis often heals appropriately. However, even if diagnosed early, topical therapy should be continued for 1 year. In therapy-resistant cases cryotherapy, amniotic membrane transplantation, cross-linking therapy, and therapeutic keratoplasty are performed. The prognosis of keratoplasty following acanthamoeba keratitis is more favourable when there were no signs of infection at least during the preceding 3 months.

und ihr vielfältiger und häufig protrahierter klinischer Verlauf hinzu. Leider stehen bisher Informationen über die Sicherheit und Effektivität der medikamentösen und chirurgischen Therapie nur aus publizierten Fallserien zur Verfügung.

Epidemiologie

In den 70er-Jahren erfolgte eine erste Beschreibung einer Akanthamöbenkeratitis [2, 3]. Während der 80er-Jahre nahm die Inzidenz der Akanthamöbenkeratitis mit der vermehrten Anwendung von Kontaktlinsen zur Refraktionskorrektur dramatisch zu [4–6]. In den 90er-Jahren betrug die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr etwa 1 pro 30 000 Kontaktlinsenträgern (Großbritannien, Hongkong) [7]. Heutzutage werden etwa 5 % der kontaktlinsenassoziierten mikrobiellen Keratitiden durch Akanthamöben verursacht [8, 9].

83–93 % der Patienten, die an einer Akanthamöbenkeratitis erkranken, sind Kontaktlinsenträger [10–13]. Weiche Kontaktlinsen mit verlängerter Tragedauer sind die häufigste Ursache; einige Autoren empfehlen daher die Verwendung von Tageslinsen [7, 13–15]. Eine Akanthamöbenkeratitis zeigt sich um 30 % häufiger bei Trägern von Orthokeratologie-Kontaktlinsen als bei Trägern von weichen Kontaktlinsen [16]. Zusätzliche Risikofaktoren sind das Tragen von Kontaktlinsen beim Baden und die Reinigung der Kontaktlinsen mit Leitungswasser [17]. Johnston et al. konnten interessanterweise zeigen, dass nur Wasserstoffperoxid enthaltende Kontaktlinsenreinigungslösungen eine desinfizierende Wirkung gegen alle Akanthamöbenspezies haben [18]. Zu Risikofaktoren bei Patienten, die nicht zu Kontaktlinsenträgern gehören, zählen vorangegangene Verletzungen, Exposition gegenüber kontaminiertem Wasser, sowie ein unvorteilhafter sozioökonomischer Hintergrund [19, 20].

Biologie und Klassifikation der Akanthamöben

Akanthamöben können aus dem Erdreich, Schwimmbädern, Klimaanlageanlagen und aus Leitungswasser isoliert werden und finden sich aber auch in der Nasen- und Rachenschleimhaut gesunder Menschen [1]. Akanthamöben können in zwei Formen auftreten: Die vegetative Form oder der Trophozoit hat eine Größe von 25–40 µm und ernährt sich von Bakterien, Algen und Hefen. Enterobacteriaceae sind eine von Akanthamöben bevorzugte Nahrungsquelle. Einige Akanthamöbenspezies beherbergen zudem Bakterien als Endosymbionten [21].

Die Dauerform ist eine doppelwandige Zyste mit einer Größe von 13–20 µm, die gegenüber Chlorung und Antibiotika resistent ist und sowohl bei niedrigen Temperaturen (auch Lagerung für 15 Monate bei –15 °C) [22], als auch bei hohen Dosen von UV- und γ-Strahlung überleben kann [23–26]. Sie kann mehr als 24 Jahre bestehen [27].

Das aktuelle Klassifikationsschema fasst zum einen die von Pussrad und Pons [28] eingeführte Einteilung nach morphologischen Kriterien und zum anderen die von Stothard et al. [29] auf der Basis von 12 rDNA-Sequenz-Typen (T1–T12) vorgenommene Unterteilung zusammen. Bisher konnten von einer Akanthamöbenkeratitis die Spezies *A. castellani*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. culbertsoni*, *A. rhyodes*, *A. lugdunensis*, *A. quina* und *A. griffini* isoliert werden [7].

Bei einer Akanthamöbeninfektion zeigt sich, dass die Adhäsion von Akanthamöben über die von ihnen exprimierten mannosebindenden Proteine unterstützt wird [30, 31]. Die durch Akanthamöben produzierten Metalloproteinasen, Serin- und Zysteineproteinasen verursachen weitere zytotoxische Effekte auf die Epithelzellen und Keratozyten [32]. Man vermutet, dass sie einfacher entlang der Hornhautnerven migrieren oder einen Schaden an Hornhautnerven verursachen können [33, 34].

Akanthamöbenkeratitis

Bei 50 % der Patienten mit einer Akanthamöbenkeratitis zeigen sich innerhalb der ersten zwei Wochen Epithelveränderungen. Hierzu gehören Epithelunruhe, epitheliale Trübungen, epitheliale Mikroerosionen oder Mikrozysten [35] (► **Abb. 1**). Die typische „pseudodendritiforme Epitheliopathie“ der Akanthamöbenkeratitis unterscheidet sich von der Herpeskeratitis dendritica durch die fehlenden terminalen kölbchenartigen Auftreibungen [36, 37].

Im ersten Monat der Erkrankung tritt in 2,5–63 % der Patienten eine Perineuritis des Stromas auf, welche durch die entlang der stromalen Hornhautnerven liegenden Trophozoiten verursacht wird. Diese perineuralen Infiltrate sind meist radiär angeordnet – typischerweise ausgehend vom Limbus bis hin zum mittleren Stroma – und führen im Verlauf zu einem Verlust von Nervenfasern [10, 11, 31, 32, 38, 39].

Im ersten Monat findet sich bei 20 % der Patienten ein Ringinfiltrat (► **Abb. 2a, b**). Dies ist ein entzündliches stromales Infiltrat aus polymorphkernigen Leukozyten, Antigen-Antikörper-Komplexen und Komplement [40]. Der Defekt des Epithels wirkt als chemotaktischer Faktor für Leukozyten [41]. Im weiteren Verlauf besteht bei ca. 50 % der Patienten ein Ringinfiltrat [38]. Eine isolierte Akanthamöbenkeratitis führt typischerweise nicht zu einer limbalen Gefäßinvasion [42].

Häufig sind zentrale oder parazentrale multifokal angeordnete stromale Infiltrate [38] oder eine Limbitis [10, 11] zu beobachten. Ist die Erkrankung weit fortgeschritten, kann durch toxische Nebenwirkungen der topisch applizierten Medikamente und der durch die Akanthamöben sezernierten Proteinase zu einer Ein-

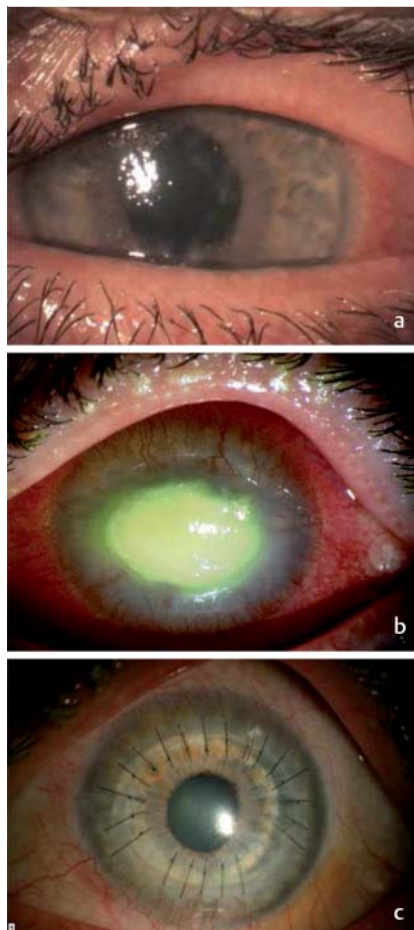


Abb. 1 Spaltlampenfotografie mit multiplen Epitheldefekten und Mikroerosionen **a**, 3 Monate später mit dichtem Hornhautinfiltrat und tiefem Ulkus **b** und 1 Jahr später nach elliptischer Excimerlaser Keratoplastik **c** (7,5 × 8,5/7,6 × 8,6 mm) bei Akanthamöbenkeratitis (einige lockere Einzelknüpfnähte sind entfernt).

schmelzung des Hornhautstromas mit Perforation entstehen [38].
 Kasuistisch wird in der Literatur berichtet, dass die Akanthamöbenkeratitis mit einer sterilen Uveitis anterior assoziiert sein kann [10]. Hier wird durch die ausgeprägte Immunabwehr die Penetration von Akanthamöben durch die Descemet-Membran und das Endothel in die vordere Augenkammer verhindert. Es kommt dabei in der Regel nicht zu einer intraokularen Infektion [43].
 Als Spätfolge der Akanthamöbeninfektion können Skleritis, breitbasige periphere vordere Synechien, „Sekundärglaukome“, Iris- atrophie, mature Katarakt oder Chorioretinitis auftreten [44–48]. Histologisch ist nach Enukektion ein Winkelblockglaukom beschrieben, ohne Akanthamöbeninfiltration der Kammerwinkel [45].

Klinische Symptome

▼
 Ca. 90% der Patienten mit dieser Erkrankung werden initial fehl- diagnostiziert [49, 50]. Die meisten Symptome der Akanthamö- benkeratitis unterscheiden sich nicht von denen einer durch Viren, Bakterien oder Pilzen verursachten Keratitis (► **Tab. 1**). In 0–23% der Patienten [10] kann eine Mischinfektion nachgewie- sen werden (► **Abb. 3**).
 Typisch für die Akanthamöbeninfektion ist eine sich sehr lang- sam entwickelnde Keratitis, welche nicht auf eine antibakterielle Therapie reagiert. Die bestehende Perineuritis bewirkt häufig zu Beginn starke Schmerzen, sowie im Verlauf eine Reduktion der Hornhautsensibilität [51]. Damit wird der klassischen Fehldiag- nose der epithelialen Herpeskeratitis weiter Vorschub geleistet.

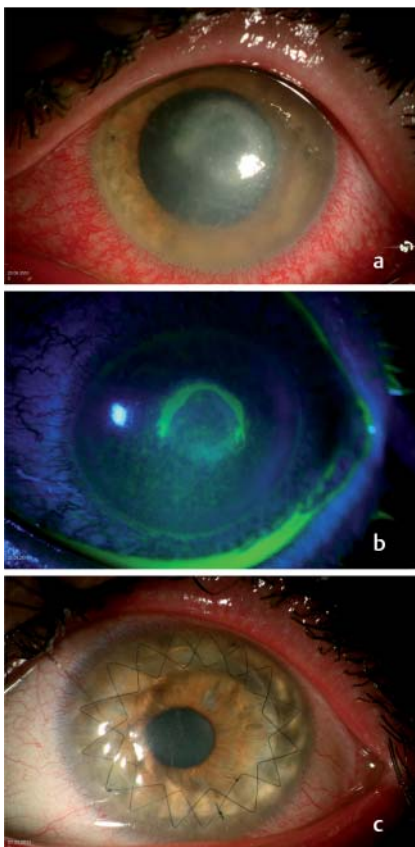


Abb. 2 Therapieresis- tente Akanthamöbenkeratitis mit Ringinfiltrat (A) und semizirkulärem Epitheldefekt (B) vor Keratoplastik und nach nicht mechanischer Excimerlaser-Keratoplastik (8,0/8,1) mit simultaner Kryotherapie (C). Das ringinfiltrat bildete sich 2 Tage nach Absetzen der extern verordneten lokalen Steroide (6 × tgl.).

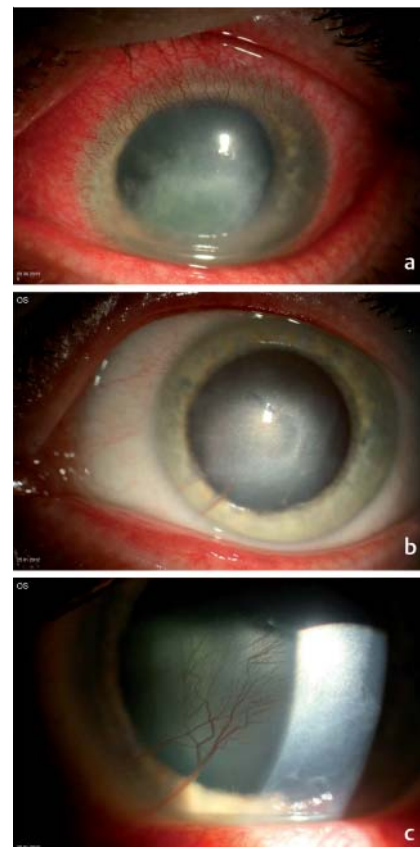


Abb. 3 Enterococcus cloacae superinfizierte Akanthamöbenkeratitis vor (A) und mit besen- artigen tiefstromalen Gefäßen und zentraler Verdünnung 5,5 Mona- te nach (B, C) Kombina- tionstherapie mit Brole- ne, Lavasept und Polyspektran.

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Akanthamöbenkeratitis.

	Herpeskeratitis	bakterielle Keratitis	Pilzkeratitis	Akanthamöbenkeratitis
Epithel	Dendritische Epithel- defekte	meist Epitheldefekt	oft ohne Epitheldefekt	Unruhe, Mikroerosionen, Mikrozy- sten, „Pseudodendritiforme Epithelio- pathie“
Stroma	Infiltrat (nekrotisierend oder nicht nekrotisierend)	monofokales Infiltrat	Satelliteninfiltrate	perineurales Infiltrat, multifokale Infiltrate, Ringinfiltrat
Endothel	retrokorneale Beschläge	–	–	–
Hypopyon	–	++	evtl. organisiertes, oder pyra- midales adhärenthes retro- korneal Hypopyon	–

Diagnostik der Akanthamöbenkeratitis

Die medikamentöse Behandlung des Patienten sollte für 1–2 Tage unterbrochen werden, damit die Nachweisrate von Akanthamöben bei der Probenentnahme erhöht wird [10]. Ein Abkratzpräparat (Epithel) wird mittels eines sterilen Instrumentes gewonnen und zu einem Teil in Formalin für die histopathologische Untersuchung und zum anderen Teil in 0,9%iger NaCl-Lösung für die Kultivierung/Polymerase-Kettenreaktion aufbewahrt [51]. Sollte das Abkratzpräparat für einen Befund nicht ausreichen, sollte eine Biopsie (z. B. lamelläre Keratektomie) erfolgen [10, 52]. In jeden Fall sollte der Kontaktlinsenaufbewahrungsbehälter inklusive Aufbewahrungslösung mikrobiologisch untersucht werden.

Im Folgenden werden die Untersuchungen zur Diagnostik einer Akanthamöbeninfektion in absteigender Reihenfolge bezüglich Sensitivität und Spezifität für ein Nicht-KeratoplastikszENARIO erläutert:

Die *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)* liegt bei einer Sensitivität von 84–100% und Spezifität von 100% und liefert schnelle Ergebnisse (ab 60 Minuten) [53–56]. Der Nachteil dieser Diagnostikmethode ist jedoch, dass auch DNA und RNA von avitalen Erregern nachgewiesen wird [10]. In Deutschland gibt es derzeit kein vom Robert-Koch-Institut offiziell benanntes Labor für diese Untersuchung, sie wird jedoch von verschiedenen Instituten angeboten.

Seit den 90er-Jahren kann mit Hilfe der nicht invasiven *konfokalen Biomikroskopie* die Zystenform der Akanthamöben dargestellt werden (☉ **Abb. 4**). Sensitivität und Spezifität liegen über 90%. Mit dieser Methode können jedoch nur die Zysten, nicht die Trophozoiten nachgewiesen werden [57–65].

Hierzu liegen zum Vergleich die Erfolgsraten des Akanthamöben nachweises durch *In-vitro-Kultivierung* bei 0–77% [66, 67]. Zwei unterschiedliche Kulturtechniken werden hierfür eingesetzt. Eine Methode beruht auf der Tatsache, dass auf einer Non-Nutrient (NN) Agarplatte, welche mit *Escherichia coli* beschichtet ist, Protozoen feine wellenartige Linien formen [10, 51, 68]. In der anderen Methode wird das Sediment, das durch Zentrifugieren eines Pepton-Hefe-Glukose-Mediums entsteht, unter einem Phasenkontrastmikroskop untersucht [68]. Nachteile sind, dass es bei der ersten Kulturtechnik bis zu 3 Wochen dauern kann, bis sich ein Wachstumsverhalten zeigt, bei letzterer kann es während der Probenverarbeitung zu Schädigungen der Akanthamöben kommen.

Es gibt weitere *Färbetechniken*, mit denen histopathologisch Akanthamöben mit einer Sensitivität von 31–65% in Abkratzpräparat nachgewiesen werden können. Hierzu zählen die Färbungen mit Periodic-Acid-Schiff, Masson, Gram, Giemsa, Grocott-Methamin-Silber oder Calcofluor weiß. In Exzistat nach Keratoplastik liegt die Nachweisrate naturgemäß wesentlich höher (☉ **Abb. 5**) [11, 53, 69].

Therapie der Akanthamöbenkeratitis

Alle bisherigen Informationen über die Sicherheit und die Effektivität der medikamentösen und chirurgischen Therapie der Akanthamöbenkeratitis stammen aus publizierten Fallserien. Zurzeit stehen keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien zur Verfügung.



Abb. 4 Akanthamöbenzysten in der konfokalen Mikroskopie des Hornhautstromas.

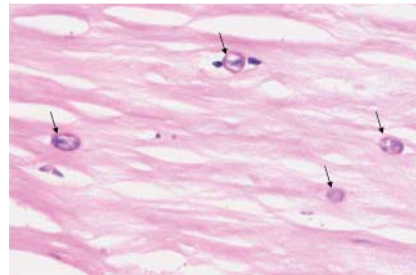


Abb. 5 Akanthamöbenzysten im Hornhautstroma eines Exzistates nach Keratoplastik à chaud (PAS-Färbung).

Tab. 2 Therapie der Akanthamöbenkeratitis (stets 3 Säulen!)

DIAMIDINE (Membrandisruptur)
Propamidin Isethionat 0,1% (Brolene®)
oder
Hexamidin Di-Isethionat 0,1% (Hexacyl®)
oder
Dibromopropamidin Isethionat 0,15% (Golden Eye®)
+
BIGUANIDE (Inhibition der Atmungsenzyme)
PHMB (Polyhexamethylen Biguanid) 0,02% (Lavasept®)
oder
Chlorhexidin 0,02% (Curasept®)
+
Antibiotika
Neomycin (Polyspektran®)

Medikamentöse Therapie Diamidine und Biguanide

Diamidine wie Propamidinisoethionat (Brolene), Hexamidindiisoethionat (Hexacyl), Dibromopropamidin (Golden Eye) (☉ **Tab. 2**), erhöhen die Permeabilität der zytoplasmatischen Membran von Mikroorganismen. In einer Konzentration von 0,1% besteht bei In-vitro-Testung Wirksamkeit gegen Trophozoiten und Zysten [70, 71].

Propamidinisoethionat (Brolene) wird bei unterschiedlichen Akanthamöbenspezies in unterschiedlichen Konzentrationen empfohlen, um eine erfolgreiche Abtötung der Zysten zu erzielen. Es wurde jedoch bereits über Resistenzen berichtet [72, 73].

Dibromopropamidin (Golden Eye) ist auch eine Alternative zu Brolene, die laut mehreren Fallserien die Heilung einer Akanthamöben Keratitis unterstützt [74]. Es ist in Großbritannien erhältlich und kann über eine internationale Apotheke bezogen werden [51].

Biguanide inhibieren die Atmungsenzyme (☉ **Tab. 2**). Polyhexamid (Lavasept) und Chlorhexidin (Curasept) müssen von einem Apotheker hergestellt werden, da sie nicht als Fertigarzneimittel auf dem deutschen Markt erhältlich sind [51].

Patientendaten	Vorname		
	Nachname		
	Geburtsdatum		
	Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich
Auge	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> beidseits
Diagnosestellung			
Klinik der Diagnosestellung	<input type="checkbox"/> entspricht der Klinik des ersten Kontaktes		
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"/> Akanthamöben-Keratitis <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?			
Befund			
Visus bei der Aufnahme	sc	cc	
Ringinfiltrat bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Pseudodendritiforme Epitheliopathie bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Keratoneuritis bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Limbus überschritten bei Diagnose ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Hypopyon bei Diagnose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Persistierende vordere Synechien (Anzahl der Uhrzeiten) ?	<input type="checkbox"/> vor einer Operation		
(Prä-)mature Katarakt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Wann im Verlauf (Datum) ?	<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>		
Therapie			
Isolierte Kryotherapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Datum:	<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>		
Perforierende Keratoplastik	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Datum:	<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 Linsenchirurgie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Kryotherapie simultan mit perforierender Keratoplastik	<input type="checkbox"/> ja	<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		

Tab. 3 Erhebungsbogen der Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (Federführung in Homburg/Saar).

Antibiotika

Neomycin tötet zum einen die Trophozoiten ab und wird andererseits verwendet, um eine bakterielle Superinfektion zu verhindern [72]. Ein weiterer Effekt ist, dass durch die Reduktion der Bakterienzahl auch die Nahrungsgrundlage der Akanthamöben entzogen wird [51].

Steroide

Steroide können zur Exzystierung und Zunahme der Trophozoiten führen, können aber bei schwerem Entzündungszustand vorteilhaft sein [75]. Steroide sollten nie ohne zusätzliche Antiseptika verwendet werden. Kritiklos applizierte Steroide können das klinische Bild lange Zeit verschleiern (◉ **Abb. 1a**).

Antimykotika

Akanthamöbenzysten sind gegenüber verschiedenen Azolen resistent [72], trotzdem kamen Miconazol und Clotrimazol in der Vergangenheit als Lokaltheraeutika regelmäßig zum Einsatz [76, 77]. Es wurde ebenso über erfolgreichen Einsatz von topischem und systemischen Voriconazol berichtet [78 – 80].

Zusammenfassend wird zurzeit als Kombinationstherapie Polyhexamid mit Propamidinisoethionat/Dibromopropamidin Isethionat empfohlen [10, 81] (◉ **Tab. 2**). Die Dosierung erfolgt in Homburg/Saar in den ersten 2 Tagen stündlich Tag und Nacht, bis zum 6. Tag stündlich, jedoch nur tagsüber. Die nächsten 4 Wochen ist eine zweistündige Applikation ausreichend. Zusätzlich verwenden mehrere Autoren lokal Neomycin AT 5 × pro Tag [61, 72].

Bei therapieresistenten Fällen wird entweder Polyhexamid durch Chlorhexidin ersetzt oder die Wirkstoffkonzentration bei Polyhexamid auf 0,06% und bei Chlorhexidin auf 0,2% erhöht.

Diese Kombinationstherapie (Diamidine, Biguanide und Antibiotika) sollte mindestens 1 Jahr lang verwendet werden, aber bislang ist für keines der Präparate oder Verabreichungsdauer die Wirksamkeit in einer kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen.

Oldenburg et al. [82] berichteten, dass in den USA 97,6% der Augenärzte die Kombinationstherapie mit 2 Wirkstoffgruppen verwenden, jedoch 47,6% nur eine Monotherapie.

Die Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft hat im September 2011 einen standardisierten Fragebogen erstellt, mit dem bundesweit einheitlich alle Akanthamöbenkeratitiden gemeldet und dokumentiert werden können und der Verlauf der Erkrankung statistisch ausgewertet werden kann (◉ **Tab. 3**).

Chirurgische Therapie

Vor Beginn einer medikamentösen Therapie sollte eine Epithelabrasio durchgeführt werden, um neben einer mechanischen Keimreduktion eine verbesserte Wirkstoffaufnahme der topisch applizierten Medikamente zu erreichen [83 – 86].

Wenn sich durch eine konservative Therapie keine Befundbesserung zeigt, wird eine Kryotherapie, Amnionmembrantransplantation, therapeutische Keratoplastik oder ggf. photodynamische Therapie empfohlen.

In-vitro-Studien zeigen, dass Akanthamöbenzysten zwar wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen überleben können, dadurch aber in ihrer Entwicklungsfähigkeit eingeschränkt werden [22]. Somit kann die *Kryotherapie* eine adjuvante Option zur medikamentösen Therapie darstellen. Hierfür werden entweder die betroffenen Hornhautbereiche, die gesamte Hornhaut oder das Wirtsbett

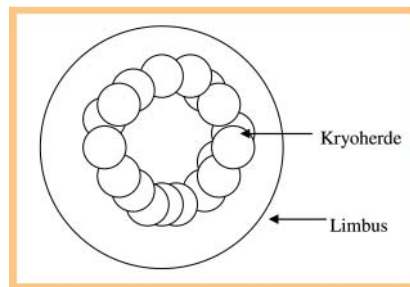


Abb. 6 Bei einer therapeutischen perforierenden Keratoplastik wird die Kryotherapie zirkulär überlappend im Bereich der Trepanation vor Bulbuseröffnung für je 3 etwa Sekunden (-80°C) durchgeführt.

mit einer Kältesonde 2 – 3mal behandelt, bis es zu einer Eiskristallbildung im Stroma kommt [10, 87 – 89]. Bei einer Keratoplastik im Akutstadium wird die Kryotherapie zirkulär überlappend im Bereich der Trepanation vor Bulbuseröffnung für je etwa 3 Sekunden (-80°C) durchgeführt (◉ **Abb. 6**).

In einigen Arbeiten wurde beschrieben, dass durch eine *Amnionmembrantransplantation* – besonders bei persistierenden Epitheldefekten oder Ulcera – reizfreie Verhältnisse erreicht werden können. Die Amnionmembran wird als „Patch“, „Graft“ oder „Sandwich“ verwendet [16, 90, 91].

Einige Autoren vertreten die Auffassung, dass heute die *photodynamische Therapie (PDT)* als Alternative bei therapieresistenten infektiösen Keratitiden in Betracht gezogen werden kann. Die Aktivierung des jeweiligen Fotosensibilisators erzeugt freie Radikale, welche die Zellmembran oder Nukleinsäure von Mikroorganismen schädigen [92]. In einer Fallserie aus dem Jahr 2011 wird Riboflavin-UVA Crosslinking als potenzielle Therapieoption bei Akanthamöbenkeratitis dargestellt [93].

Während einer aktiven Entzündung, in der häufig die Akanthamöben auch periphere Hornhautbereiche und den Limbus infiltrieren, ist die Durchführung einer *Keratoplastik* primär nicht anzuraten, da die Prognose zweifelhaft ist [10, 94]. Dagegen ist bei Expansion der Akanthamöbenkeratitis in Richtung Limbus eher eine frühe Keratoplastik zu empfehlen, um die korneale Exzision „im Gesunden“ zu erlauben. Wurde aufgrund eines fulminanten Hornhautabszesses oder einer Hornhautperforation eine Keratoplastik á chaud notwendigerweise durchgeführt und zeigen sich im Hornhautexzidat noch vitale Akanthamöben, ist die o. g. medikamentöse Kombinationstherapie für mindestens 1 Jahr indiziert (◉ **Abb. 1c** und ◉ **Abb. 2d**) [10].

Bei perforiertem Hornhautulkus kann eine nicht mechanische Excimerlaser-Trepanation vorteilhaft sein [94, 95]. Die elliptische Exzision unter Einsatz von Metallmasken kann am günstigsten das oft elliptische Infiltrat entfernen. Es wurde postuliert, dass Streustrahlen der 193 nm Laser-Emission evtl. verbliebende Zysten im Wirtsgewebe unter der Metallmaske schädigen können (◉ **Abb. 1C**) [94 – 96].

Vor einer elektiven Keratoplastik sollte mindestens 3 Monate lang ein reizfreier Befund nach Absetzen der medikamentösen Therapie vorliegen, dann kann das Transplantatüberleben nach 5 Jahren auf 100% gesteigert werden, sowie nach 10 Jahren auf 67% [93, 97].

Fazit für die Praxis

▼ Zum typischen klinischen Bild der Akanthamöbenkeratitis gehören Epithelveränderungen, Perineuritis, ein Ringinfiltrat, multifokale stromale Infiltrate. Die Veränderungen können bis zur Limbitis mit Infiltration der Konjunktiva oder einer sterilen Uvei-

tis anterior reichen. Wenn die Diagnose rechtzeitig gestellt wird, kann die Akanthamöbenkeratitis gut durch eine dreifache medikamentöse Therapie behandelt werden, die jedoch auch bei frühzeitigem Therapiebeginn bis zu einem Jahr durchgeführt werden muss. In therapieresistenten Fällen kann eine Kryotherapie, Amnionmembrantransplantation, Keratoplastik oder Riboflavin-UVA Crosslinking durchgeführt werden. Die Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft hat einen standardisierten Fragebogen erstellt, mit dem bundesweit einheitlich alle Akanthamöbenkeratitiden gemeldet und dokumentiert werden können. Alle Leser sind eingeladen, zu diesem Register beizutragen (Federführung in Homburg/Saar).

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- Meltendorf C, Duncker G. Akanthamöben-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: R29–R43
- Naginton J, Watson PG, Playfair TJ et al. Amoebic infection of the eye. *Lancet* 1974; 2: 1537–1540
- Jones DB, Visvesvara GS, Robinson NM. Acanthamoeba polyphaga keratitis and Acanthamoeba uveitis associated with fatal meningoencephalitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 95: 221–232
- Ku JY, Chan FM, Beckingsale P. Acanthamoeba keratitis cluster: an increase in Acanthamoeba keratitis in Australia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 181–190
- Moore MB, McCulley JP, Newton C et al. Acanthamoeba keratitis. A growing problem in soft and hard contact lens wearers. *Ophthalmology* 1987; 94: 1654–1661
- Schaumberg DA, Snow KK, Dana MR. The epidemic of Acanthamoeba keratitis: where do we stand? *Cornea* 1998; 17: 3–10
- Seal DV. Acanthamoeba keratitis update – incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye (Lond)* 2003; 17: 893–905
- Butler TK, Males JJ, Robinson LP et al. Six-year review of Acanthamoeba keratitis in New South Wales, Australia: 1997–2002. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 41–46
- Acharya NR, Lietman TM, Margolis TP. Parasites on the rise: a new epidemic of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 292–293
- Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 487–499
- Bacon AS, Frazer DG, Dart JK et al. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984–1992. *Eye (Lond)* 1993; 7: 719–725
- Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ et al. Twenty years of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2009; 28: 516–519
- McAllum P, Bahar I, Kaiserman I et al. Temporal and seasonal trends in Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2009; 28: 7–10
- Radford CF, Lehmann OJ, Dart JK. National Acanthamoeba Keratitis Study Group. Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992–1996. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1387–1392
- Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM et al. Clinical outcomes and prognostic factors associated with Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2011; 30: 435–441
- Watt K, Swarbrick HA. Microbial keratitis in overnight orthokeratology: review of the first 50 cases. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 201–208
- Hammersmith KM. Diagnosis and management of Acanthamoeba keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 327–331
- Johnston SP, Sriram R, Qvarnstrom Y et al. Resistance of Acanthamoeba cysts to disinfection in multiple contact lens solutions. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2040–2045
- Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 331–336
- Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1103–1108
- Weekers PH, Bodelier PL, Wijen JP et al. Effects of grazing by the free-living soil amoebae Acanthamoeba castellanii, Acanthamoeba polyphaga, and Hartmannella vermiformis on various bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 2317–2319
- Gupta S, Das SR. Stock cultures of free-living amoebae: effect of temperature on viability and pathogenicity. *J Parasitol* 1999; 85: 137–139
- De Jonckheere J, van de Voorde H. Differences in destruction of cysts of pathogenic and nonpathogenic Naegleria and Acanthamoeba by chlorine. *Appl Environ Microbiol* 1976; 31: 294–297
- Khunkitti W, Lloyd D, Furr JR et al. Acanthamoeba castellanii: growth, encystment, excystment and biocide susceptibility. *J Infect* 1998; 36: 43–48
- Brown TJ, Cursons RT. Pathogenic free-living amoebae (PFLA) from frozen swimming areas in Oslo, Norway. *Scand J Infect Dis* 1977; 9: 237–240
- Aksozek A, McClellan K, Howard K et al. Resistance of Acanthamoeba castellanii cysts to physical, chemical, and radiological conditions. *J Parasitol* 2002; 88: 621–623
- Mazur T, Hadas E, Iwanicka I. The duration of the cyst stage and the viability and virulence of Acanthamoeba isolates. *Trop Med Parasitol* 1995; 46: 106–108
- Pussard M, Pons R. Morphologies de la paroi kystique et taxonomie du genre Acanthamoeba (Protozoa, Amoebida). *Protistologica* 1977; 13: 557–610
- Stothard DR, Hay J, Schroeder-Diedrich JM et al. Fluorescent oligonucleotide probes for clinical and environmental detection of Acanthamoeba and the T4 18S rRNA gene sequence type. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2687–2693
- Panjwani N. Pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. *Ocul Surf* 2010; 8: 70–79
- Clarke DW, Niederkorn JY. The pathophysiology of Acanthamoeba keratitis. *Trends Parasitol* 2006; 22: 175–180
- Hadas E, Mazur T. Proteolytic enzymes of pathogenic and non-pathogenic strains of Acanthamoeba spp. *Trop Med Parasitol* 1993; 44: 197–200
- Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE et al. Radial keratoneuritis as a presenting sign in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93: 1310–1315
- Alfawaz A. Radial keratoneuritis as a presenting sign in Acanthamoeba keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18: 252–255
- Awwad ST, Petroll WM, McCulley JP et al. Updates in Acanthamoeba keratitis. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 1–8
- Perry HD, Donnenfeld ED, Foulks GN et al. Decreased corneal sensation as an initial feature of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1565–1568
- Seitz B, Heiligenhaus A. „Herpeskeratitis.“ Unterschiedliche Ausprägungsformen erfordern unterschiedliche Therapieansätze. *Ophthalmologie* 2011; 108: 385–395
- Patel DV, McGhee CN. Acanthamoeba keratitis: a comprehensive photographic reference of common and uncommon signs. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 232–238
- Niederkorn JY, Alizadeh H, Leher H et al. The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. *Microbes Infect* 1999; 1: 437–443
- Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH. *Kornea und Sklera*. In: Naumann GOH [Hrsg.] *Pathologie des Auges* Heidelberg: Springer 1997, 596–635
- Papathanassiou M, Gartry D. Sterile corneal ulcer with ring infiltrate and hypopyon after recurrent erosions. *Eye* 2007; 21: 124–126
- Kremer I, Cohen EJ, Eagle Jr RC et al. Histopathologic evaluation of stromal inflammation in Acanthamoeba keratitis. *CLAO J* 1994; 20: 45–48
- Clarke DW, Alizadeh H, Niederkorn JY. Failure of Acanthamoeba castellanii to produce intraocular infections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2472–2478
- Herz NL, Matoba AY, Wilhelmus KR. Rapidly progressive cataract and iris atrophy during treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 866–869
- Kelley PS, Dossey AP, Patel D et al. Secondary glaucoma associated with advanced acanthamoeba keratitis. *Eye Contact Lens* 2006; 32: 178–182
- Awwad ST, Heilman M, Hogan RN et al. Severe reactive ischemic posterior segment inflammation in acanthamoeba keratitis: a new potentially blinding syndrome. *Ophthalmology* 2007; 114: 313–320
- Moshari A, McLean IW, Dodds MT et al. Chorioretinitis after keratitis caused by Acanthamoeba: case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2001; 108: 2232–2236
- Ebrahimi KB, Green WR, Grebe R et al. Acanthamoeba sclerokeratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 283–286
- Sun X, Zhang Y, Li R et al. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology* 2006; 113: 412–416

- 50 Claerhout I, Goegebuer A, Van Den Broecke C et al. Delay in diagnosis and outcome of Acanthamoeba keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 648–653
- 51 Reinhard T, Behrens-Baumann W. Anti-infective drug therapy in ophthalmology – part 4: Acanthamoeba keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 485–492
- 52 Kitzmann AS, Goins KM, Sutphin JE et al. Keratoplasty for the treatment of acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2009; 116: 864–869
- 53 Duguid IG, Dart JK, Morlet N et al. Outcome of acanthamoeba keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. *Ophthalmology* 1997; 104: 1587–1592
- 54 Lehmann OJ, Green SM, Morlet N et al. Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1261–1265
- 55 Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R et al. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, and Naegleria fowleri. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3589–3595
- 56 Thompson PP, Kowalski RP, Shanks RM et al. Validation of real-time PCR for laboratory diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3232–3236
- 57 Nakano E, Oliveira M, Portelinha W et al. Confocal microscopy in early diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *J Refract Surg* 2004; 20: 737–740
- 58 Cavanagh HD, Petroll WM, Alizadeh H et al. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology* 1993; 100: 1444–1454
- 59 Auran JD, Starr MB, Koester CJ et al. In vivo scanning slit confocal microscopy of Acanthamoeba keratitis. A case report. *Cornea* 1994; 13: 183–185
- 60 Pfister DR, Cameron JD, Krachmer JH et al. Confocal microscopy findings of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 119–128
- 61 Mathers WD, Nelson SE, Lane JL et al. Confirmation of confocal microscopy diagnosis of Acanthamoeba keratitis using polymerase chain reaction analysis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 178–183
- 62 Parmar DN, Awwad ST, Petroll WM et al. Tandem scanning confocal corneal microscopy in the diagnosis of suspected acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 538–547
- 63 Mathers WD. Acanthamoeba: a difficult pathogen to evaluate and treat. *Cornea* 2004; 23: 325
- 64 Tu EY, Joslin CE, Sugar J et al. The relative value of confocal microscopy and superficial corneal scrapings in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2008; 27: 764–772
- 65 Zhivov A, Stachs O, Kraak R et al. Cellular laser microscopy of corneal ulcer and infiltrate. *Klin Monbl Augenheilkund* 2008; 225: 86–90
- 66 Mathers WD, Sutphin JE, Folberg R et al. Outbreak of keratitis presumed to be caused by Acanthamoeba. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 129–142
- 67 Illingworth CD, Cook SD, Karabatsas CH et al. Acanthamoeba keratitis: risk factors and outcome. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1078–1082
- 68 Aspöck H. Grundzüge der Diagnostik. In: Hiepe T, Lucius R, Gottstein B. *Allgemeine Parasitologie mit den Grundzügen der Immunologie, Diagnostik und Bekämpfung* Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage 2006, 477
- 69 Sharma S, Athmanathan S, Atha-Ur-Rasheed M et al. Evaluation of immunoperoxidase staining technique in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2001; 49: 181–186
- 70 Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 1992; 99: 185–191
- 71 Kaehn K. Polihexanide: a safe and highly effective biocide. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 7–16
- 72 Elder MJ, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1059–1064
- 73 Ficker L, Seal D, Warhurst D et al. Acanthamoeba keratitis – resistance to medical therapy. *Eye (Lond)* 1990; 4 (6): 835–838
- 74 Wright P, Warhurst D, Jones BR. Acanthamoeba keratitis successfully treated medically. *Br J Ophthalmol* 1985, 778–782
- 75 McClellan K, Howard K, Niederkorn JY et al. Effect of steroids on Acanthamoeba cysts and trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2885–2893
- 76 D'Aversa G, Stern GA, Driebe Jr WT. Diagnosis and successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1120–1123
- 77 Berger ST, Mondino BJ, Hoft RH et al. Successful medical management of Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 395–403
- 78 Amoils SP, Heney C. Acanthamoeba keratitis with live isolates treated with cryosurgery and fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 718–720
- 79 Tu EY, Joslin CE, Shoff ME. Successful treatment of chronic stromal acanthamoeba keratitis with oral voriconazole monotherapy. *Cornea* 2010; 29: 1066–1068
- 80 Bang S, Edell E, Eghrari AO et al. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 66–69
- 81 Seitz B, Schirra F. Erkrankungen der Hornhaut. In: Erb C, Schlote T [Hrsg], *Medikamentöse Augentherapie* Berlin Heidelberg: Springer 2010, 138–187
- 82 Oldenburg CE, Acharya NR, Tu EZ et al. Practice patterns and opinions in the treatment of acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2011; 30: 1363–1368
- 83 Lindquist TD. Treatment of Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 1998; 17: 11–16
- 84 Brooks Jr JG, Coster DJ, Badenoch PR. Acanthamoeba keratitis. Resolution after epithelial debridement. *Cornea* 1994; 13: 186–189
- 85 Holland GN, Donzis PB. Rapid resolution of early Acanthamoeba keratitis after epithelial debridement. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 87–89
- 86 Ishibashi Y, Matsumoto Y, Kabata T et al. Oral itraconazole and topical miconazole with debridement for Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 121–126
- 87 Binder PS. Cryotherapy for medically unresponsive Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 1989; 8: 106–114
- 88 Reinhard T, Sundmacher R. Clinical aspects and therapy of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmologie* 2000; 97: 446–459
- 89 Klüppel M, Reinhard T, Sundmacher R et al. Therapie der fortgeschrittenen Amöbenkeratitis mit Keratoplastik á chaud und adjuvanter Kryopplikation. *Ophthalmologie* 1997; 94: 99–103
- 90 Bourcier T, Patteau F, Borderie V et al. Amniotic membrane transplantation for the treatment of severe acanthamoeba keratitis. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 621–631
- 91 Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C et al. Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into the human cornea. *Ophthalmology* 2006; 113: 1927–1935
- 92 Szentmáry N, Goebels S, Bischoff M et al. Photodynamische Therapie (PDT) bei infektiöser Keratitis. *Ophthalmologie* 2012; 109: 165–170
- 93 Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeben keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011; 118: 324–331
- 94 Kitzmann AS, Goins KM, Sutphin JE et al. Keratoplasty for treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2009; 116: 864–869
- 95 Kühle M, Langenbacher A, Seitz B et al. Nonmechanical excimer laser penetrating keratoplasty for perforated or predescemetal corneal ulcers. *Ophthalmology* 1999; 106: 2203–2209
- 96 Seitz B, Langenbacher A, Kuss MM et al. Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999, 1556–1564
- 97 Szentmáry N, Langenbacher A, Kus MM et al. Elliptical nonmechanical corneal trephination – Intraoperative complications and long-term outcome of 42 consecutive penetrating keratoplasties. *Cornea* 2007; 26: 414–420
- 98 Hargrave SL, McCulley JP, Husseini Z. Results of a trial of combined propamidine isethionate and neomycin therapy for Acanthamoeba keratitis. *Brolene Study Group*. *Ophthalmology* 1999; 106: 952–957