

**Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerd Geerling

**Risiko- und Prognosefaktoren und therapeutischer Outcome
von Akanthamöbenkeratitis in retrospektiver Langzeitanalyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Christina Servera

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas A. Fuchsluger

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Walter Däubener

Zusammenfassung

Die Akanthamöbenkeratitis (AK) ist eine seltene potentiell visusbedrohende Erkrankung. Durch die Infektion mit Akanthamöben kann sich ein fortschreitendes Krankheitsbild mit Ringinfiltrat, Perineuritis und multifokalen stromalen Infiltrationen entwickeln. Bis die Krankheit erkannt und eine krankheitsspezifische Therapie eingeleitet wird, vergehen meist mehrere Wochen bis Monate. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation von Risikofaktoren, die Bestimmung von prognosebestimmenden Faktoren und die Beurteilung der Therapie sowie der Outcome der Patienten hinsichtlich der Sehkraft.

Retrospektiv analysiert wurden 59 Akanthamöbenkeratitis-Fälle des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von Januar 1993 bis März 2014. Eingeschlossen wurden alle Fälle mit Nachweis von Akanthamöben oder bei fehlendem Nachweis Fälle mit atypischer Keratitis, deren klinische Befunde mit einer Akanthamöbenkeratitis zu vereinen war und die auf die antimöbische Therapie ansprachen.

Unter den 59 Patienten waren 71,2 % weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 36,6 (16-64) Jahre. Etwa 86,4 % der Patienten waren Kontaktlinsenträger. 60,8 % der Kontaktlinsenträger trugen ihre Kontaktlinsen während des Schwimmens oder des Saunabesuchs und 19,6 % während der Gartenarbeit. Eine nachlässige Hygiene im Umgang mit ihren Kontaktlinsen gaben 33,3 % der Kontaktlinsenträger an. Der durchschnittlich beste erhobene Visus (dezimale Sehschärfe) bei Vorstellung war $0,26 \pm 0,28$ (0-1,00). 78,0 % der Patienten litten unter starken Schmerzen. Ein Ringinfiltrat trat in 79,9 % der Fälle auf. Die für die AK pathognomonischen perineuralen Infiltrate fanden sich in 27,1 % und eine pseudodendritiforme Epitheliopathie in 22,0 % der infizierten Augen. 23,7 % der Patienten entwickelten ein Hypopyon. Der Verlauf von 55,9 % der Fälle erforderte eine perforierende Keratoplastik (pKP). Patienten mit pKP hatten bei Erstvorstellung einen signifikant schlechteren Visus ($P = 0,001$). Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung betrug bei Patienten mit operativem Krankheitsverlauf $92,2 \pm 60,2$ (6-270) im Vergleich zu Patienten ohne pKP $51,5 \pm 62,8$ (3-299) Tage. In der vorliegenden Arbeit verzögerte es sich durch die Stellung einer Fehldiagnose in 81,4 % der Fälle (häufigste Fehldiagnose Herpeskeratitis (47,5 %)). Nach zunächst klinischer Diagnose erfolgte der Nachweis der Akanthamöben im Falle einer perforierenden Keratoplastik meist histopathologisch ($n = 22/33$). In 11,8 % aller Fälle erfolgte ein Nachweis via *in-vitro* Kultivierung, in 6,8 % via Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Eine Visusbesserung am Ende der Therapie erreichten in der vorliegenden Arbeit 69,5 % der Patienten. Der durchschnittliche Endvisus lag bei $0,51 \pm 0,32$ (dezimale Sehschärfe).

Aufgrund der geringen Sensitivität des Akanthamöbenachweises mittels *in vitro* Kultivierung und Histologie, und der nicht immer wegweisenden Klinik erfolgt die Diagnosesicherung der Akanthamöbenkeratitis häufig sehr spät. Insbesondere die Verbreitung der PCR als besonders sensitive Methode könnte zukünftig möglicherweise die korrekte Diagnose bei vorliegenden Risikofaktoren frühzeitiger sichern und so die Prognose für den Verlauf dieser seltenen und schweren Erkrankung verbessern.

Abstract

Acanthamoeba keratitis is a rare and potentially sight-threatening disease. The infection can lead to a progressive disease with ring infiltrates, perineural infiltrates and multilocal stromal infiltrates. Often misdiagnosed, several months can pass until the adequate therapy is initiated. Aim of this study was to identify risk and prognostic factors and evaluate clinical outcomes of penetrating keratoplasty and medical treatment in a 21-year retrospective study.

Retrospective analysis of 59 acanthamoeba cases treated at Dusseldorf University Hospital from January 1993 to March 2014. Inclusion criteria were both cases with microbiological proof of acanthamoeba and with characteristic clinical appearance plus positive response to anti-amoebic treatment.

59 patients were studied (71,2 % female, mean age 36.6 (16-64) years, 86,4 % contact lens wearers). 60,8 % of patients wore their contact lenses during pool swimming or sauna and 19,6 % during gardening. 33,3 % of patients admitted incorrect hygienic CL treatment. Overall visual acuity at first examination was 0.26 ± 0.28 (0-1.00; decimal scale). 78,0 % of patients complained about severe ocular pain, 79,9 % showed ring infiltrates. Pathognomonic perineural infiltrates were identified in 27,1 %. 22,0 % of our patients showed a pseudodendritiform epitheliopathy. Hypopyon was reported in 23,7 % of patients. PKP was performed in 55,9 %, patients having demonstrated a significantly lower initial visual acuity (visual acuity = $0,13 \pm 0,20$, $p=0,001$) compared to the initial visual acuity of medically treated patients (visual acuity = $0,42 \pm 0,30$). The time interval between beginning of symptoms and correct diagnosis was 92.2 ± 60.2 (6-270) days in pKP patients versus 51.5 ± 62.8 (3-299) days in medically treated patients. False initial diagnoses (47,5 % herpes keratitis) delayed correct treatment in 81,4 %. After pKP was performed acanthamoeba could be histologically confirmed (n = 22/33). The diagnosis was confirmed in 11,8 % via vitro cultivation, in 6,8 % via identification of acanthamoeba DNA by polymerase chain reaction.

Both conservative and surgical treatments resulted in an increase in mean visual acuity (0.51 ± 0.32 , non-significant between groups) in 70 %.

Because of clinical misdiagnosis and the low sensitivity of acanthamoeba detection via in vitro cultivation and histopathological examination, a long time can pass until having Acanthamoeba keratitis confirmed. The distribution of PCR with a high sensitivity and specificity can lead to earlier diagnosis and to a better prognosis in this rare and severe disease.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung	Pat.	Patienten
AK	Akanthamöbenkeratitis	PCR	Polymerase-Kettenreaktion
CL	Kontaktlinsen	PHMB	Polyhexamethylen-Biguanid
d	days	pKP	perforierende Keratoplastik
DNA	Desoxyribonukleinsäure	S.	Seite
LP	Lichtprojektionen	Tab.	Tabelle
m	months	TKP	Therapeutische Keratoplastik
MBP	Mannose-bindendes Protein	UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
OKP	Optische Keratoplastik	z.B.	zum Beispiel
PAS	Periodic acid-Schiff		

Inhalt

1	Akanthamöben	3
1.1	Biologie	3
1.2	Klassifikation	4
2	Akanthamöbenkeratitis	5
2.1	Epidemiologie	5
2.2	Risikofaktoren	7
2.2.1	Kontaktlinsenträger	7
2.2.2	Nicht-Kontaktlinsenträger	8
2.2.3	Temperatureinfluss	8
2.3	Pathogenese	9
2.4	Klinisches Bild	9
2.5	Diagnostik	10
2.6	Therapie	12
3	Ziel dieser Arbeit	16
4	Patienten und Methoden	17
4.1	Patientenauswahl	17
4.2	Datenerhebung	17
4.3	Datenanalyse	19
5	Ergebnisse	22
5.1	Fallzahl	22
5.2	Patientencharakteristik	23
5.3	Klinische Befunde und Symptome	24
5.4	Diagnostik	26
5.5	Risikofaktoren	31
5.6	Therapie	34
5.6.1	Medikamentöse Therapie	34
5.6.2	Chirurgische Therapie	37
5.7	Outcome	42
6	Diskussion	49
6.1	Inzidenz, saisonale Häufung der Fälle	49

6.2	Alter	50
6.3	Geschlecht	50
6.4	Kontaktlinsenträger	50
6.5	Nicht-Kontaktlinsenträger	52
6.6	Klinisches Bild	54
6.7	Fehldiagnosen.....	55
6.8	Diagnostik.....	56
6.9	Zeit bis zur Diagnosestellung	57
6.10	Therapie	58
6.11	Outcome	59
6.12	Schwächen und Stärken der Arbeit.....	60
7	Schlussfolgerungen.....	61
8	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jährliche Fallzahl zwischen Januar 1993 und März 2014	22
Abbildung 2: Monatliche Fallzahl zwischen Januar 1993 und März 2014	23
Abbildung 3: Altersverteilung getrennt nach Geschlecht	24
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung typischer klinischer Befunde	25
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Fehldiagnosen	26
Abbildung 6: Aufteilung der Fälle anhand des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung	28
Abbildung 7: Die prozentuale Verteilung der Nachweismethode	30
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung typischer Befunde der Patienten ohne erbrachten Akanthamöbennachweis	31
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der eingesetzten Antibiotika	36
Abbildung 10: Box-Plot Darstellung des initialen Visus und des Endvisus der Patienten mit und ohne perforierender Keratoplastik	44
Abbildung 11: Box-Plot Darstellung des initialen Visus und des Endvisus der Patienten mit und ohne lokaler Steroidtherapie vor und nach Diagnosestellung	45
Abbildung 12: Verteilung des Visus in Zusammenhang mit der vergangenen Zeit bis die Diagnose Akanthamöbenkeratitis gestellt wurde, Box-Plot des initialen Visus und des Endvisus der Patienten, Darstellung der Patienten mit früher und später Diagnosestellung	46
Abbildung 13: Vergleich operierter und konservativ therapierter Patienten	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fälle aufgeteilt nach Visus bei Vorstellung.....	25
Tabelle 2: Aufteilung der Fälle (n = 59) nach dem Zeitpunkt des Symptombeginns und Darstellung der Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung der entstandenen Gruppen	27
Tabelle 3: Aufteilung der Fälle anhand des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung.....	27
Tabelle 4: Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung der verschiedenen Patientengruppen.....	29
Tabelle 5: Aufteilung der Fälle nach Linsenart.....	32
Tabelle 6: Risikofaktoren der Gruppe der Kontaktlinsenträger (n=51).....	33
Tabelle 7: Aufteilung der Fälle anhand der Therapieform und ihrer Applikationsfrequenz.....	35
Tabelle 8: Vergleich des Visus (in dezimaler Sehschärfe) bei Vorstellung von Fällen mit und ohne Steroidtherapie.....	36
Tabelle 9: Lokale medikamentöse Behandlungsmaßnahmen zusätzlich zur antiamöbischen Therapie	37
Tabelle 10: Patientencharakteristik der operativ behandelten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe.....	37
Tabelle 11: Risikoprofil der operativ behandelten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe.....	38
Tabelle 12: Diagnostik der operativ behandelten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe.....	39
Tabelle 13: Klinik der operativ behandelten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe	40
Tabelle 14: Therapie der operativ behandelten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe.....	41
Tabelle 15: Patientencharakteristik der Fälle mit Rekeratoplastik.....	42
Tabelle 16: Fälle aufgeteilt nach erreichtem Visus am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes	43
Tabelle 17: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und des Visusanstiegs der Gruppen mit und ohne pKP	43
Tabelle 18: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und des Visusanstiegs verschiedener Patientengruppen.....	45
Tabelle 19: Betreuungszeit der verschiedenen Patientengruppen.....	47

Einleitung

Die Akanthamöbenkeratitis (AK) ist eine seltene Erkrankung der Cornea, die durch eine Infektion mit Akanthamöben verursacht wird. Die Krankheit wurde erstmals 1974 beschrieben (1). Nachdem erst nur wenige Krankheitsfälle verzeichnet wurden, nahm die Inzidenz in den 80-iger Jahren als Kontaktlinsen-assoziierte Infektion durch die vermehrte Anwendung von Kontaktlinsen (CL) deutlich zu (2, 3). Die Anzahl der Neuerkrankungen unter den Kontaktlinsenträgern betrug in den 1990-er Jahren 1 pro 30.000 jährlich (4). Für die AK wird in Großbritannien über eine jährliche Inzidenz von 1,13-1,26 pro einer Millionen Erwachsenen berichtet (5). Die Inzidenzraten verschiedener Länder unterscheiden sich sehr (5-8), sogar Inzidenzschwankungen innerhalb eines Landes sind beschrieben worden (5).

Unter den Erkrankten sind 83 - 93 % Kontaktlinsenträger (9, 10). Besonderes Risiko für eine Akanthamöbeninfektion besteht bei mangelnder Hygiene im Umgang mit Kontaktlinsen (5, 11-13). Dabei begünstigen insbesondere das Tragen von CL beim Schwimmen und das Reinigen der CL mit Leitungswasser die Entwicklung einer AK (9, 14, 15). Bei Nicht-Kontaktlinsenträgern geht der Akanthamöbeninfektion meist eine Verletzung der Cornea oder eine Exposition mit kontaminiertem Wasser voraus (9).

Akanthamöben sind Protozoen, die ubiquitär in der Umwelt aber auch in der Nasen- und Rachenschleimhaut gesunder Menschen vorkommen (16, 17). Sie dringen durch Mikroverletzungen mittels Adhäsion vermittelt durch Mannose-bindendes-Protein (MBP) in die Cornea ein und lagern sich dann als widerstandsfähige Zysten in die Hornhaut ein (18, 19).

Die Akanthamöbenkeratitis gestaltet sich klinisch vielfältig (20). Das typische Krankheitsbild beinhaltet ein Ringinfiltrat, eine pseudodendritiforme Epitheliopathie, eine Perineuritis und multifokale stromale Infiltrationen (20). Desweiteren können eine Limbitis und eine Uveitis anterior bestehen (21). In späteren Stadien kann sich ein Hypopyon, eine Sklerainfiltration oder ein Sekundärglaukom entwickeln (21). Nach etwa 2-3 Wochen klagen die Patienten über stärkste Augenschmerzen, welche nicht im Verhältnis zum klinischen Befund stehen, die auf die perineuralen Infiltrate zurückzuführen sind (20, 22).

Die Diagnose bereitet Schwierigkeiten, da das klinische Bild und der Verlauf herpetischen, bakteriellen und mykotischen Keratitiden ähnlich ist, weshalb die AK oft fehldiagnostiziert wird (23-26). Durch das klinische Erscheinungsbild und der konfokalen Biomikroskopie kann die Diagnose vorläufig gestellt werden, gesichert wird sie mittels *in vitro* Kultivierung, histopathologischer Untersuchung oder durch die Identifikation der Akanthamöben-Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (27).

Unklarheiten bestehen über die nicht selten monatelange Therapie. Empfohlen wird als *first-line* Therapie in Tropfenform die antiseptischen Biguanide, Polyhexamethylen-Biguanid (PHMB) und Chlorhexidin (27, 28). Diese Therapie kann ergänzt werden mit der Verabreichung eines Diamidins (27). Allerdings gibt es keine klinische Evidenz, dass die Zweifach-Therapie mit einem Biguanid und einem Diamidin der Monotherapie mit einem Biguanid überlegen ist (27). Die Rolle anderer Wirkstoffklassen, wie beispielsweise Antibiotika oder Fungizide des Azoltyps, und die Bedeutung der Steroide in der Therapie der Akanthamöbenkeratitis sind nicht ausreichend geklärt (27). Wenn das Krankheitsgeschehen medikamentös nicht zu beherrschen ist oder Narben den Visus derartig einschränken, muss eine Hornhauttransplantation erwogen werden (20, 29).

Angesichts des protrahierten klinischen Verlaufs, der schwierigen Diagnosestellung, des häufigen Therapieversagens und der zunehmenden Inzidenz stellt die AK eine besonders problematische Augeninfektion dar (20, 21, 30). Die Früherkennung der typischen Symptome ist für die Prognose ausschlaggebend (26, 27, 31).

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, Risikofaktoren der AK-Fälle des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) zu identifizieren, das klinische Bild und die Diagnostik zu beschreiben, prognosebestimmende Faktoren herauszuarbeiten und den *Outcome* der Therapie zu beurteilen.

Ausgewertet wurden die Daten von 59 Patienten mit Akanthamöbenkeratitis, die von 1993 bis 2014 in der Universitätsaugenklinik Düsseldorf behandelt wurden.

1 Akanthamöben

1.1 Biologie

Akanthamöben sind ubiquitär, frei lebende Protozoen. Sie wurden aus zahlreichen Milieus der Umwelt isoliert, darunter Meerwasser, Seen, Schwimmbädern, Staub und sogar aus der Luft (16).

Sie verursachen ernste als auch lebensbedrohliche Infektionen und dienen den Prokaryonten als Träger und Reservoir (32). Neben der Akanthamöbenkeratitis sind sie als Erreger der granulomatöse Amöbenenzephalitis bekannt, eine schwere Enzephalitis bei vornehmlich Immunsupprimierten (33). Acht Akanthamöbenspezies waren bisher an einer Hornhautinfektion involviert: *A. castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. hatchetti*, *A. rhyodes*, *A. lugdunensis*, *A. quina* und *A. griffini* (34).

Akanthamöben sind Einzeller und nehmen in ihrem Lebenszyklus zwei Formen an (16). Der Trophozoit bildet die vegetative und invasive Form, der sich unter ungünstigen Umweltbedingungen in eine widerstandsfähige Zyste reversibel umwandeln kann (16). Der Trophozoit besitzt eine Größe von 13-23 µm und hat zahlreiche dünne Pseudopodien, Plasmaausläufer, die ihm sein charakteristisches Aussehen verleihen (16, 35). Sie sind eine sehr wichtige Struktur sowohl für die Motilität als auch für die Nahrungsaufnahme (35). Nahrung nimmt der Trophozoit durch Pinozytose und Phagozytose auf, wobei er rein heterotroph ist (32). Bakterien, insbesondere Enterobacteriaceae wie *E. coli* und *Klebsiella aerogenes*, sind neben Algen und Hefen seine Hauptnahrungsquelle (32, 36). Der Trophozoit vermehrt sich durch mitotische Zellteilung (16).

Bei Nahrungsmangel, Trockenheit, extremen Temperaturen und pH-Wert-Veränderungen liegen Akanthamöben in der Zystenform vor (16). Sie sind 13-20 µm groß und besitzen zwei Zellwände, die miteinander an mehreren Punkten verbunden sind (16, 37). Die äußere Zellwand, die Ektozyste, ist faltig und gekräuselt und enthält Proteine und Lipide (38). Die innere Zellwand, die Endozyste, enthält Cellulose und ist deshalb Periodic acid-Schiff (PAS)-positiv (38). Die Endozyste variiert ihre Form: sie kann sternförmig, polygonal, oval

oder rund sein (38). Zysten weisen eine hohe Temperaturtoleranz auf, überstehen hohe Dosen UV- und γ -Strahlung und sind resistent gegen viele Antibiotika, Bioziden und Chlorung (39). Die Akanthamöbenzysten sind minimal metabolisch aktiv und mehrere Jahre überlebensfähig ohne ihre Pathogenität zu verlieren (16, 40). Die Zysten können Bakterien, Viren und Pilze als Endosymbionten beherbergen (16).

Akanthamöben besitzen in der Regel nur einen Zellkern, der etwa ein Sechstel der Größe eines Trophozoiten einnimmt; jedoch wurden auch mehrkernige Amöben beobachtet (16). Der Nukleus hat einen zentral gelegenen, großen, dichten Nukleolus (38). Trophozoiten besitzen eine große Anzahl an Ribosomen und Mitochondrien (16). Die Größe des Genoms mitochondrialer DNA von *A. castellanii* beträgt 41,591 bp (41). Im Zytoplasma der Akanthamöben befinden sich verschiedene Vakuolentypen: große, kontraktile Vakuolen, durch die phasenweise Wasser ausgetrieben wird, welche der Osmoregulation dienen und kleine, digestive Vakuolen (35, 38).

Akanthamöben bewegen sich mithilfe eines Aktin-Myosin Zytoskeletts amöboid mit einer Geschwindigkeit von etwa 0.8 $\mu\text{m}/\text{Sekunde}$ fort (32, 42). Ihr Bewegungsmuster ähnelt dem der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (37). Trophozoiten exprimieren auf ihren hyalinen Fortsätzen, den Akanthapodien (griechisch $\acute{\alpha}\kappa\alpha\theta\alpha$: Dornfortsatz), Mannose-bindendes Protein (MBP) (16). MBP ist ein Transmembranprotein und fungiert als Oberflächenrezeptor, der die Adhäsion von Trophozoiten an der Oberfläche der Cornea vermittelt (16). Infolge der durch MBP-vermittelten Adhäsion werden zytotoxische Metalloproteinasen, Zysteinproteinasen und Serinproteinasen ausgeschüttet, welche einen zytopathischen Effekt erzielen, die Basalmembran und das darunter liegende Stroma zerstören und die Penetration der Akanthamöben in die tiefer gelegenen Corneaschichten ermöglichen (16).

1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Akanthamöben erfolgt einerseits anhand der Morphologie der Zyste, andererseits und heute gebräuchlicher werden die Akanthamöben anhand des Genotyps eingeteilt (33, 43).

Die morphologische Einteilung wurde von Pussard und Pons 1977 eingeführt

(37). Basierend auf der Zystengröße, ihrer Morphologie und der Anzahl der Arme wurden die Akanthamöben nach Pussard und Pons in drei Gruppen eingeteilt (32, 37). Da die Morphologie der Zystenwand jedoch abhängig von Kulturbedingungen ist und zudem biochemische, später auch molekulare Methoden Unstimmigkeiten in der morphologischen Klassifikation aufzeigen konnten, wurde eine neue Einteilung eingeführt (33, 44).

Nach heutigem Kenntnisstand werden Akanthamöben anhand ihres Genotyps eingeteilt (45). Gegenwärtig sind 20 Genotypen bekannt: T1-T20 (45). Unter ihnen nimmt T4 eine bedeutende Rolle ein (32). Dieser Genotyp wird gegenüber anderen Genotypen häufiger bei Akanthamöbenkeratitis-Fällen isoliert (16, 46). Er hat eine hohe Prävalenz in der Umwelt und ist sehr virulent und besonders leicht übertragbar (16). Zudem ist er resistenter gegenüber chemotherapeutische Wirkstoffe und kann sich schnell an physiologische Änderungen adaptieren (16, 46). Mehr als 90% der AK-Fälle sind auf diesen Genotypen zurückzuführen (16). Neben T4 sind auch andere Genotypen wie T3, T5, T6, T10 und T11 als Verursacher der Akanthamöbenkeratitis bekannt (46, 47).

2 Akanthamöbenkeratitis

2.1 Epidemiologie

Die Akanthamöbenkeratitis kommt weltweit sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen vor (2, 6, 8, 48-52). Trotz des ubiquitären Vorkommens der Akanthamöben ist die Anzahl der AK-Fälle nur gering (18). Radford et al. gaben für Großbritannien im Jahr 2002 eine jährliche Inzidenz von 1,13-1,26 pro Millionen Erwachsene und 0,2 pro 10.000 Kontaktlinsenträger an (5).

Generell variiert die Inzidenz der AK als CL-assoziierte Erkrankung mit der Verbreitung von CL in den einzelnen Ländern (27). So ist sie in Ländern mit wenigen Kontaktlinsenträgern geringer als in Ländern mit vielen Kontaktlinsenträgern (53). In den Ländern, in denen CL große Verbreitung finden, unterscheiden sich die Inzidenzen jedoch auch untereinander zum Teil sehr (3, 5-7, 54, 55). Beispielsweise liegt die Inzidenz in Israel, wo das Tragen

von Kontaktlinsen sehr populär ist, deutlich unter der von Großbritannien (55). In Mexiko wurden 2015 die ersten zwei AK-Fälle beschrieben (8).

Die großen Inzidenzschwankungen lassen vermuten, dass die Erkrankung viel häufiger auftritt, als sie diagnostiziert wird. Als sehr seltene Erkrankung ist sie den behandelnden Ärzten nicht immer bekannt und so bleiben viele Fälle unerkannt (55). Die AK kann sich leicht hinter einer Herpes simplex Viruskeratitis, einer bakteriellen Keratitis oder anderen Hornhauterkrankungen verbergen (23-26).

Der erste AK-Fall ereignete sich 1973 bei einem Ranger aus Texas und wurde 1975 durch Jones et al. beschrieben (3, 22, 56). Nagington et al. berichteten 1974 von den ersten zwei AK in Großbritannien (1). In dem darauf folgenden Jahrzehnt bis 1984 blieben AK-Fälle eine Rarität, lediglich elf Fälle sind beschrieben worden (3).

In Deutschland wurde 1984 von dem ersten AK-Fall eines Kontaktlinsenträger berichtet (57). Ab 1984 nahm die Erkrankung als CL-assoziierte Infektion deutlich zu, sodass von 1985 bis Juli 1988 in den USA über 208 AK-Fälle berichtet wurden (85 % der Betroffene waren Kontaktlinsenträger) (2, 3). Die jährliche Inzidenz während 1985 bis 1987 wird auf 1,65 bis 2,01 Fälle pro Millionen Kontaktlinsenträger in Nordamerika geschätzt (3).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Hygienefehler im Umgang mit CL eine Infektion mit Akanthamöben begünstigt (5, 11-13). Trotz der Warnung an Kliniker und Patienten über die Risiken von unhygienischem Umgang mit CL, nahm die Anzahl der Fälle in den folgenden Jahren weiter zu (3).

Auch zum heutigen Zeitpunkt zählt die AK zu den seltenen Erkrankungen, die in der Orphanet Datenbank (ORPHA67043) mit einer geschätzten Prävalenz von 1 - 9 pro 100.000 Menschen gelistet ist (37).

2.2 Risikofaktoren

2.2.1 Kontaktlinsenträger

In westlichen Ländern ist die Akanthamöbenkeratitis mit dem Tragen von CL assoziiert, sodass in Ländern mit hoher Kontaktlinsenträger-Prävalenz 83 - 93 % aller AK-Fälle auf Kontaktlinsenträger zurückzuführen sind (2, 9, 10, 31). Beim Tragen von CL besteht aufgrund von Epithelveränderungen der Hornhaut ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere wenn Hygienevorschriften von den Benutzern nicht eingehalten werden (9, 58).

Betroffen sind vor allem Kontaktlinsenträger, die ihre CL nicht oder nur unregelmäßig desinfizieren, sowie eine mangelhafte Grundhygiene im Umgang mit ihren CL-Aufbewahrungsbehälter aufweisen (5, 11-13). Mit Mikroorganismen kontaminierte CL-Aufbewahrungsbehälter stellen ein exzellentes Kulturmedium für Akanthamöben dar, da sie sich von Bakterien und Pilzen ernähren (14, 32, 36). Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko, sich mit Akanthamöben zu infizieren, wenn CL mit Wasser in Berührung gebracht werden (9, 14, 15). Insbesondere das Tragen von CL während des Schwimmens in Schwimmbädern, Seen, Flüssen oder im Meer konnte als Risikofaktor identifiziert werden (5, 48). Aber auch das Tragen von CL während des Badens und Duschens, das Anfassen von CL mit nassen Händen, das Spülen der CL und des Aufbewahrungsbehälters mit Leitungswasser stellen Risikofaktoren dar (48, 59). Das nächtliche Tragen von CL jedoch ist für die AK kein signifikanter Risikofaktor (5).

Viele desinfizierende CL-Lösungen haben einen nur unzureichenden Effekt gegenüber Akanthamöben (60, 61). Dies gilt insbesondere für den Gebrauch selbst hergestellter CL-Lösungen, die mit Salz und destilliertem Wasser angerührt werden (11, 15, 48). Diese Lösungen wurden als Risikofaktor identifiziert und gelten heute als obsolet (15). Jedoch stellen auch kommerziell erworbene desinfizierende CL-Lösungen eine Gefahr dar (16, 60): So haben die auf Chlor basierten CL-Lösungen keine Wirksamkeit gegenüber Akanthamöben, da diese gegen Chlor hoch resistent sind (9, 12).

Aber auch *Multipurpose Solutions* und einstufige Wasserstoffperoxidsysteme haben keinen ausreichenden Effekt auf die Akanthamöbenzysten (62-64). Lediglich zweistufige Wasserstoffperoxidsysteme mit einer Konzentration von 3 % zeigen sehr gute amöbizide Effekte (64, 65).

Epidemiologische Studien zur Identifikation der Unterschiede im Risikoprofil der verschiedenen CL-Arten wurden bisher nicht durchgeführt, allerdings scheinen Träger von weichen CL ein höheres Risiko zu haben, sich mit Akanthamöben zu infizieren, als Träger von harten CL (5, 9, 27). Unter den Trägern weicher CL sind die Träger von Austauschlinsen einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt, als die Träger von Tageslinsen. Austauschlinsen werden über einen längeren Zeitraum getragen (1-4 Wochen) und müssen aufbewahrt werden, wohingegen Tageslinsen einmalig getragen und dann entsorgt werden (12). Somit besteht das Risiko inadäquater Desinfektion und die Aufbewahrung in kontaminierten Behältern nicht (12).

2.2.2 Nicht-Kontaktlinsenträger

In Ländern, wo CL kaum gebräuchlich sind, betrifft die Erkrankung häufiger Nicht-Kontaktlinsenträger (66). Für diese Gruppe sind korneales Trauma und der Kontakt zu kontaminierten Wasser die größten Risikofaktoren (9). Betroffen sind unter den Nicht-Kontaktlinsenträgern überwiegend in der Landwirtschaft tätige Menschen aus ländlichen Gebieten (66, 67). Ein zusätzlicher potentieller Risikofaktor stellt ein geringer sozioökonomischer Status dar (68).

Auch in Industrienationen kommen Nicht-CL-assozierte AK-Fälle vor (9). Meist ist die Infektion bei Vorstellung von Nicht-Kontaktlinsenträgern fortgeschritten und der visuelle *Outcome* schlecht (68). Dies kann damit erklärt werden, dass die AK als CL-assozierte Infektion bekannt ist und Augenärzte bei einem Nicht-Kontaktlinsenträger zögern, die Diagnose zu stellen (68, 69).

2.2.3 Temperatureinfluss

Über einen Anstieg der AK-Fälle in den Sommermonaten und im Frühherbst ist berichtet worden (70-73). Dies ist auf die erhöhte Prävalenz der Akanthamöben in der Umwelt bei warmen Wetter zurückzuführen (9). Außerdem führen

Menschen bei warmen Wetter vermehrt Wassersportaktivitäten aus und suchen ländliche Gegenden auf, wobei sie so mit Staub, Erde, Badesand und Wasser in Berührung kommen (9).

2.3 Pathogenese

Der Pathophysiologie dieser Infektion liegt ein komplexer Ablauf mehrerer Mechanismen zu Grunde (19). Nach Adhäsion an die Epithelzellen der Cornea setzen Akanthamöben verschiedene Toxine frei, betreiben Phagozytose und induzieren die Apoptose der Wirtszellen (19). Dabei dringen die Trophozoiten durch die Bowman'sche Membran in das kollagene Stroma vor (19). Sie zerstören die kollagene Matrix mithilfe von hydrolytischen Enzymen und verursachen eine heftige Entzündungsreaktion (34). Häufig infiltrieren die Trophozoiten korneale Nerven und führen zu radialer Keratoneuritis, was qualvolle Schmerzen bereitet (34). Die AK überschreitet sehr selten das Endothel der Kornea, um dann zu einer intraokulären Infektion zu führen (19).

2.4 Klinisches Bild

Eine Akanthamöbenkeratitis beginnt meist mit einem geröteten, tränendem Auge, Photophobie und Verschwommensehen (26, 74). Die ersten Befunde sind oft unspezifisch. Häufig sind Mikroerosionen, epitheliale Unregelmäßigkeiten und Trübungen (20, 26). Zu Beginn der Infektion treten außerdem typische Epithelveränderungen wie die Keratitis superficialis punctata, pseudodendritische Veränderungen und radiale perineurale Infiltrate auf (21, 27). Die pseudodendritischen Veränderungen zeigen Ähnlichkeiten mit den Epithelläsionen der Keratitis dendritica der Herpes simplex Virus Infektion, allerdings fehlen die terminalen Kölbchen (23, 25). Die perineuralen Infiltrate sind pathognomonisch für die AK und zeigen eine radiale Anordnung (20, 22, 75). Möglicherweise entstehen die perineuralen Infiltrate, durch die Migration der Trophozoiten entlang kornealer Nervenfasern (19, 20).

Meist klagen die Patienten über heftige Schmerzen, die häufig nicht im Verhältnis zum klinischen Bild stehen (20). Die Abwesenheit dieser Schmerzen darf das Vorliegen einer AK nicht ausschließen, da auch Fälle ohne starke Schmerzen beschrieben wurden (20, 27, 76). Eine Limbitis ist häufig und kann

sowohl in frühen als auch in späteren Krankheitsphasen (vor und nach einem Monat nach Symptombeginn) auftreten (21).

Kennzeichnend für die AK ist eine langsame Krankheitsprogression, mit Fortschreiten der Infektion vom Epithel in tiefere Schichten des Stromas (20, 27, 37). Die stromalen Infiltrate sind häufig, meist zentral oder parazentral und multifokal (77). In 50 % der Fälle ist das stromale Infiltrat in Form eines Ringes angeordnet (34). Ringinfiltrate und Ulzerationen des Stromas treten erst nach einem Monat nach Krankheitsbeginn auf (21).

Als Komplikation kann eine Skleritis in etwa 10 % der Fälle auftreten (78-80). Sie geht mit einer schlechten Prognose einher (80). Die Akanthamöbenskleritis ist schwer kontrollierbar, da sie sehr starke Schmerzen und eine drastische Gewebedestruktion verursacht (80). Spätfolgen der Infektion sind außerdem Hypopyon, sterile Uveitis anterior, Sekundärglaukom, Katarakt, und breitbasige vordere Synechien (21, 23, 30).

In frühen Stadien der Erkrankung kann die AK leicht mit einer Herpeskeratitis, in späteren Stadien mit einer Pilzinfektion oder einer bakteriellen Keratitis verwechselt werden (25, 37). Diese diagnostische Verwechslung führt häufig zu einer späten Diagnosestellung und folglich zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes (29).

2.5 Diagnostik

Eine vorläufige Diagnose kann aufgrund des klinischen Bildes und mittels der Konfokalmikroskopie gestellt werden, die definitive Diagnose jedoch erfordert den Akanthamöbennachweis via *in-vitro* Kultivierung, Histologie oder die Identifizierung der Akanthamöben-DNA mittels PCR (37). Nach der Gewebeentnahme zur mikrobiologischen und histopathologischen Untersuchung wird die Therapie bei dem Vorliegen eines AK-typischen Befundes und der Risikofaktoren auch schon ohne den Akanthamöbennachweis begonnen, insbesondere wenn perineurale Infiltrate vorliegen oder wenn in der konfokalen Mikroskopie Zysten gesehen werden (27). Die Diagnose bleibt bis zum Gewebenachweis der Akanthamöben vorläufig (27). Es werden jedoch keine weiteren Biopsien entnommen, wenn das Ansprechen auf die Therapie gut ist (27).

Die Konfokalmikroskopie ermöglicht die direkte Visualisierung der Akanthamöben mittels Spaltlampenuntersuchung (81). Es kann sowohl die Zysten- als auch die Trophozoitenform dargestellt werden (37). Die Akanthamöbenzysten sind als hyperreflektive, kugelförmige Strukturen erkennbar und gewöhnlich aufgrund ihrer doppelten Zellwand deutlich abgrenzbar (37). Die Trophozoiten sind jedoch nur schwierig von den Leukozyten- und Keratozytennuclei abgrenzbar und ihr Erkennen bereitet deshalb Schwierigkeiten (37).

Die Konfokalmikroskopie ist eine nicht invasive *in-vivo* Methode (37). Allerdings ist das Ergebnis von der Expertise des Untersuchers abhängig (82). Die Konfokalmikroskopie kann deshalb nicht als alleinige Methode für den Nachweis von Akanthamöben verwendet werden (27). Eingesetzt wird die Konfokalmikroskopie aber für das Screening verdächtiger Patienten, zur Verlaufskontrolle und zum Feststellen von Rezidiven (20, 83). Die Sensitivität und Spezifität der konfokalen Mikroskopie liegen abhängig vom Untersucher bei 100 % und 84 % (84).

Der histologische Nachweis kann mittels einer Biopsie oder eines Abkratzipräparates durch verschiedene Färbetechniken gelingen, wobei die histologische Nachweisrate nur bei 50 % liegt (85). Zu den Färbetechniken gehören Hämatoxylin-Eosin, Periodic acid-Schiff, Masson, Giemsa und Grocott-Methamin-Silber (20, 30, 61). Mit Calcofluor-Weiß lassen sich durch Anfärben der Polysaccharid-Polymer-Zellwand Zysten nachweisen, Trophozoiten werden durch diese Färbemethode jedoch nicht erfasst (86).

Die *in-vitro* Kultivierung ist in der Labor-Diagnostik der AK der Goldstandard (37). Für die *in-vitro* Kultivierung zum Nachweis von Akanthamöben wurde in Studien von Großbritannien und der USA jedoch nur eine Sensitivität von 54 - 64 % angegeben (9, 21, 27). Da mittels Kultivierung zwischen vitalen und avitalen Zysten unterschieden werden kann, ist die Kultivierung in der Diagnosestellung trotzdem unverzichtbar (27). Außerdem kann mittels Kultur eine Resistenzbestimmung mit möglichen Medikamenten durchgeführt werden (87). Kultiviert werden nicht nur Hornhautproben, sondern auch Kontaktlinsen und der Kontaktlinsenbehälter inklusive Aufbewahrungslösung (20, 21). Bei der gebräuchlichsten Methode erfolgt die Kultivierung mittels einer Non-Nutrient

Agarplatte, die mit *Escherichia coli* beschichtet ist (15). Die Probe wird in der Mitte der Platte aufgetragen und *E. coli* dient den Akanthamoeben als Nahrungsquelle (20). Die Platten werden bei 30°C inkubiert (21). Bei einer schweren Infektion können schon nach 24-48 Stunden Amöben sichtbar werden (37). Allerdings kann es aber auch bis zu drei Wochen dauern (21). Für die axenische Kultivierung wird durch Zentrifugieren eines Pepton-Hefe-Glukose-Mediums ein Sediment gewonnen, welches dann unter dem Phasenkontrastmikroskop untersucht wird (37). Während der Probenverarbeitung kann es leider zu Schädigungen der Akanthamoeben kommen (30).

Viele PCR-basierte Techniken sind heute etabliert und erhöhen die Sensitivität bedeutend (37, 88). So wird für die PCR eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 100 % angegeben (27, 88). Der Erregernachweis mit der PCR gelingt gegenüber dem Nachweis mittels Kultur wesentlich schneller (30). Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass auch DNA oder RNA avitaler Akanthamoeben nachgewiesen werden und somit nicht zwischen aktiver und inaktiver Infektion unterschieden werden kann (30).

Die Verbreitung der PCR mit hoher Sensitivität und Spezifität kann in Zukunft möglicherweise die Diagnose frühzeitiger sichern und so die Prognose dieser seltenen und schweren Erkrankung verbessern (27, 88).

2.6 Therapie

Keine der medikamentösen Therapieoptionen basiert auf einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (22). Für die AK gibt es derzeit keine zugelassenen Medikamente (27). Die Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente wurden lediglich durch Fallserien abgesichert (27).

Empfohlen werden als *first-line* Therapie in Tropfenform die antiseptischen Biguanide, da sie *in-vitro* sowohl gegen die Trophozoiten als auch gegen die Zysten wirksam sind (27, 28). Die zwei bei der AK eingesetzten Biguanide sind Polyhexamethylen-Biguanid (PHMB) 0,02 % - 0,06 % und Chlorhexidin 0,02 % - 0,2 % (27). Beide Biguanide führen in der Anwendung zu vergleichbaren Resultaten (87, 89). PHMB und Chlorhexidin sind kationische Antiseptika und wirken auf eine Reihe verschiedener Erreger, indem sie durch Bindung ihrer

positiven elektrischen Ladung an die Mukopolysaccharide der Zellmembran zur Zerstörung der Erreger führen (87, 89). In Studien war die Hornhauttoxizität von Chlorhexidin 0,02 % und PHMB 0,02 % minimal (28, 87, 89, 90). Die Biguanide können als Monotherapie verabreicht werden oder in Ergänzung mit Diamidinen (27, 89). Akanthamöben haben jedoch gegenüber Biguaniden trotz ihrer *in vitro* Wirksamkeit eine *in vivo* Resistenz in 5 % der Fälle (27, 28).

Diamidine wurden zur Behandlung der AK erstmals 1985 in Kombination mit Neomycin eingesetzt (91). In Kombination mit einem Biguanid finden sie Verwendung in bedeutenden Fallserien (26, 27, 87, 92). Zu den verfügbaren Diamidinen gehören Propamidinisoethionat 0,1 % (Brolene®) und Hexamidindiisoethionat 0,1 % (Desmodine®) (27, 77). Leider sind die Diamidin-Derivate nicht in allen Ländern erhältlich (37, 77). So ist z.B. in Frankreich lediglich Desmodine® verfügbar (77). In Deutschland muss Brolene® über eine internationale Apotheke bezogen werden (22). Diamidine finden nicht in allen Studien Verwendung. In der Studie von Jiang et al. aus dem Jahr 2015 wurden beispielsweise keine Diamidine appliziert (67). Stattdessen wurde in frühen Stadien der AK mit PHMB 0,02 % oder Chlorhexidin 0,02 % therapiert, in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung wurden die beiden Biguanide kombiniert in der höheren Dosis von 0,04 % verabreicht (67). Ebenso therapierten Sharma et al. in ihren Studien die Akanthamöbeninfektion nur mit PHMB oder PHMB und Chlorhexidin (68). Es gibt keine klinische Evidenz, dass die Zweifach-Therapie mit einem Biguanid und einem Diamidin der Monotherapie mit einem Biguanid überlegen ist (27).

Die Rolle der Antibiotika in der Behandlung der AK ist nicht ausreichend geklärt. Ein in der Therapie häufig eingesetztes Antibiotikum ist Neomycin (27). Neomycin ist jedoch nicht wirksam gegen Akanthamöbenzysten (28, 87). Durch eine Therapie mit Neomycin werden die Trophozoiten reduziert und möglicherweise wird eine eventuell vorliegende bakterielle Coinfektion behandelt (28). Außerdem wird durch die antibiotische Behandlung den Akanthamöben die Nahrungsquelle entzogen (22), denn Akanthamöben ernähren sich neben Algen und Hefen von Bakterien (32, 36). Neomycin ist wie alle Aminoglykoside toxisch für das Hornhautepithel und kann zu indolenten

Hornhautulzerationen führen (27). Dart et al. vertreten die Meinung, dass Neomycin keine Rolle in der modernen Therapie der AK spielt (27).

Fungizide des Azoltyps wurden in verschiedenen Studien sowohl topisch als auch systemisch in der Behandlung der AK angewendet (26, 67, 93, 94). Topische Imidazol-Derivate sind in einer Konzentration von 1 % (10 000 µg/ml) zwar gegen Trophozoiten wirksam, Akanthamöbenzysten zeigen aber eine hohe *in vitro* Resistenz (4). Deshalb darf nach Seal et al. eine Akanthamöbenkeratitis nie alleine mit topischen Imidazol-Derivaten therapiert werden (4). Jiang et al. ergänzten in ihrer Studie die aus PHMB und Chlorhexidin bestehende Therapie bei fortgeschrittener AK mit der Gabe von oralem Itraconazol zweimal 200 mg pro Tag über 1-2 Wochen (67). Ebenfalls erhielten die Patienten mit schwerem Verlauf in der Studie von Sun et al. in gleicher Dosierung Itraconazol oral (94). Die Rolle von systemisch verabreichtem Azol-Derivaten bei der Therapie der AK ist jedoch bis heute noch ungeklärt (95).

Der Einsatz von Steroiden wird kontrovers diskutiert (22, 27, 61). Zum einen führt die Steroidtherapie zu einer Immunsuppression des Wirts, was die Erregerabwehr beeinträchtigen kann, zum anderen wird dadurch das Entzündungsgeschehen eingedämmt, was die Prognose möglicherweise begünstigt (22). Empfohlen werden Steroide nur in besonders schwer verlaufenden Fällen (27). Wenn die Diagnose jedoch frühzeitig gestellt wird, sind Steroide in den meisten Fällen nicht notwendig, da bereits schnell auf die antimöbische Therapie angesprochen wird (27). Bei entzündlichen Hornhautkomplikationen, wie Skleritis, aber auch bei extrakornealen Komplikationen, wie die schwere Vorderkammer-Entzündung, hat der Steroideinsatz einen begünstigenden Effekt (27, 61). Allerdings sollten sie nur in Kombination mit einer antimöbischen Therapie eingesetzt werden (61). Nach Absetzen des Steroids empfehlen Dart et al. die Therapie mit dem Biguanid vier Wochen weiterzuführen, bis das Auge für vier weitere Wochen frei von Entzündungszeichen ist (27).

Bei persistierender Infektion trotz medikamentöser Behandlung kann zum Erhalt des Auges eine chirurgische Intervention in Form einer Hornhauttransplantation notwendig werden (82). Dies ist der Fall, wenn die Hornhaut so dünn ist, dass

eine Perforation droht (20). Versucht werden sollte, die Hornhauttransplantation, in Form einer perforierenden Keratoplastik (pKP), unter laufender Therapie so lange wie möglich hinauszuzögern. So können die Akanthamoeben durch die medikamentöse Behandlung eliminiert und die Entzündung des Auges zurückgedrängt werden (96). Dadurch kann die Erfolgsrate der pKP enorm gesteigert werden (82, 97). Häufiger allerdings erfordern Vernarbungen und irregulärer Astigmatismus nach abgeklungener Infektion eine pKP, um den Visus zu rehabilitieren (82). Dies wird in der Literatur als optische Keratoplastik (OKP) bezeichnet und von der therapeutischen Keratoplastik (TKP) abgegrenzt, die bei persistierender Infektion durchgeführt wird (96). Die Prognose der elektiv durchgeführten optischen Keratoplastik ist deutlich besser (96).

Die Kryotherapie der Hornhaut wurde zur Keimreduktion begleitend zur medikamentösen und chirurgischen Therapie eingeführt (98). Hierfür wird die Hornhaut mit einer Kältesonde durchgefroren, wodurch die Akanthamoeben zerstört werden sollen (22). Ihr Stellenwert in der Therapie der AK ist aufgrund mangelnder Studien noch nicht ausreichend geklärt (22).

3 Ziel dieser Arbeit

Die Akanthamöbenkeratitis ist eine seltene Kontaktlinsen-assoziierte Augenerkrankung mit einer Inzidenz von 1,1-1,3 pro eine Millionen Menschen (5). Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Untersuchung der Patientendaten aller Akanthamöbenkeratitis Fälle des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von Januar 1993 bis März 2014. Es wurden Daten von 59 Patienten erhoben und ausgewertet.

Diese Studie soll dazu dienen, Risikofaktoren zu identifizieren, das klinische Bild und die Diagnostik zu beschreiben, prognosebestimmende Faktoren herauszuarbeiten und den *Outcome* der medikamentösen und chirurgischen Therapie zu beurteilen.

Obwohl eine potentielle Bedrohung des Visus mit schweren Konsequenzen für den Patienten von der Akanthamöbenkeratitis ausgeht, gibt es nur wenige Studien in Deutschland. Unklarheiten in Bezug auf Diagnostik und Therapie der Akanthamöbenkeratitis bestehen bis heute.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenauswahl

In der Fotodatenbank der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling) wurden alle unter Akanthamöbenkeratitis verschlüsselten Infektionen ab Januar 1993 bis März 2014 identifiziert. Anschließend wurden die Patientenakten von 59 Fällen eingesehen und klinische Daten erhoben.

Eingeschlossen in die AK Studie wurden alle Patienten mit Nachweis von Akanthamöben mittels in-vitro-Kultivierung, Histologie oder PCR. Trotz fehlendem Nachweis wurden auch Patienten ausgewählt, deren Krankheitsgeschichte und Klinik einer AK entsprach und die auf die antiamöbische Therapie ansprachen. Als passende Klinik wurden perineurale Infiltrate, starke Schmerzen, Ringinfiltrat, pseudodendritiforme Epitheliopathie oder Limbitis gewertet. Eine zusätzliche Bestätigung der Diagnose neben dem Nachweis der Akanthamöben durch in-vitro-Kultivierung, Histologie oder PCR konnte bei drei Patienten durch konfokaler Biomikroskopie erreicht werden. Einmalige Untersuchungen ohne weiteres Follow-up oder ohne therapeutische Begleitung wurden ausgeschlossen.

Im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung wurde von der Ethikkommission für die vorliegende Arbeit die Studiennummer 4574 vergeben.

4.2 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv aus 59 Patientenakten entnommen und in einer Datenbank zusammengetragen. Sie wurden nach persönlichen Daten, Daten zur Diagnosestellung, anamnestische Daten, Befunde bei Aufnahme, Daten zur Therapie und Daten zum Follow-up eingeteilt.

Persönliche Daten: Persönliche Daten beinhalteten das Geschlecht, Alter und die Seite des betroffenen Auges.

Daten zur Diagnosestellung: Es wurde das Datum des Symptombeginns, Datum der Diagnosestellung, der Zeitraum der Diagnosestellung bis zur letzten Untersuchung, die initiale Diagnose und die Methode der Diagnosestellung

erhoben. Falls die Methode der Diagnosestellung in-vitro Kultivierung war, wurde, wenn möglich, erhoben, wo die Akanthamöben nachgewiesen wurden (CL, CL-Aufbewahrungsbehälter, Scraping der Hornhaut, Hornhaut). Außerdem wurde dokumentiert, ob eine Mischinfektion vorlag.

Anamnestische Daten: Erfasst wurde, ob der Patient starke Schmerzen bei Aufnahme in der Klinik hatte. Außerdem wurden Daten zu dem Risikoprofil der Patienten erhoben. Diese beinhalteten das Tragen von Kontaktlinsen, die Linsenart und der Zeitraum, in dem CL getragen worden sind. Erhoben wurde, ob die Patienten im Schwimmbad, Meer oder See badeten, eine Sauna besuchten oder sich in den (Sub-)Tropen oder südlichen Ländern aufhielten. Um den wichtigen Risikofaktor einer AK vor allem für Nicht-Kontaktlinsenträger zu erfassen, wurde dokumentiert, ob anamnestisch eine Verletzung der Cornea bestand. Es wurde ermittelt, ob eine lokale oder systemische Steroidtherapie appliziert wurde und ob eine Hornhauttransplantation vor der AK stattgefunden hatte.

Befunde bei Aufnahme: Dokumentiert wurden die Befunde bei Aufnahme, wie der Visus bei Aufnahme, das Vorliegen epithelialer oder subepithelialer Infiltrate, eines Ringinfiltrates, perineuraler Infiltrate, einer pseudodendritiformen Epitheliopathie, stromaler Infiltrate, einer Limbitis, eines Hypopyon, vorderer Synechien oder einer Katarakt.

Therapie: Der medikamentöse Behandlungsplan jedes Patienten wurde eingesehen und Daten zur Therapie erhoben. Es wurde dokumentiert, ob und wie oft, Polyhexamethylbiguanid, Propamidinisoethionat, Antibiose oder andere Medikamente verabreicht wurden und über welchen Zeitraum PHMB und Propamidinisoethionat ausgeschlichen worden sind.

Ebenfalls wurden Daten zur chirurgischen Therapie erhoben. Diese beinhalteten die Dokumentation der Durchführung einer Kryotherapie mit Datum, einer perforierenden Keratoplastik mit Datum, der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Keratoplastik. Im Falle einer perforierenden Keratoplastik wurde der Durchmesser des Hornhauttransplantates und die Nahttechnik (Einzelknopfnähte oder fortlaufende Naht) erfasst.

Follow-up: Die Daten des Follow-ups beinhalteten das Datum der letzten Untersuchung, den Betreuungszeitraum in Monate, den erhobenen Visus am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes, die Anzahl der Re-Keratoplastiken und deren Datum. Außerdem wurde erfasst, ob eine sequentielle Linsenoperation durchgeführt worden ist und ob persistierende vordere Synechien bestanden.

4.3 Datenanalyse

Die in Excel erhobenen Daten wurden zur Auswertung in eine SPSS-Datei importiert und statistisch mit dem Programm SPSS 23.0.0.2 aufgearbeitet. Zur Untersuchung der Daten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum angewendet. Mit diesen deskriptiven Verfahren wurden Daten zu folgenden Aspekten betrachtet:

- Akanthamöbenkeratitis-Fallzahl, saisonale Verteilung der Fälle, Verteilung der Fallzahl über die Jahre
- Krankenhaus der Diagnosestellung, Erstdiagnose (Herpeskeratitis, bakterielle Keratitis, mykotische Keratitis, Keratokonjunktivitis epidemica, infektallergische Konjunktivitis, unklare Keratitis, Akanthamöbenkeratitis), Akanthamöbennachweis, Nachweis anderer Erreger
- Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter
- Das Tragen von Kontaktlinsen, Kontaktlinsenart, Tragedauer der Kontaktlinsen
- Angabe von Schmerzen
- Befunde wie Visus, epitheliale und subepitheliale Infiltrate, stromale Infiltrate, Ringinfiltrat, perineurale Infiltrate, pseudodendritiforme Epitheliopathie, Limbitis, Hypopyon, persistierende vordere Synechien
- Risikofaktoren wie Verletzung der Cornea, Gartenarbeit, Schwimmbad-, Saunabesuch, Aufenthalt in den Tropen, nachlässige Hygiene im Umgang mit Kontaktlinsen (nächtliches Tragen von Kontaktlinsen, extensives Tragen von Kontaktlinsen, Reinigung von Kontaktlinsen mit Wasser, Aufbewahrungsbehälter nicht gewechselt, Reinigungsmittel nicht gewechselt), Sputum im Auge

- Zeitintervalle wie die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung, Bestimmung der Anzahl der Patienten mit früher Diagnose (<30 Tage) und später Diagnose (>30 Tage), Zeit zwischen Diagnosestellung und perforierender Keratoplastik, Anwendungszeit von PHMB und Propamidin, Betreuungszeit, Zeit zwischen zwei perforierenden Keratoplastiken.
- Therapie:
 1. Medikamentös: Dreifach-, Zweifach-, Monotherapie mit PHMB, Propamidin, Antibiotika (Aminoglykoside (Gentamicin, Kanamycin, Tobramycin), Chinolone (Ofloxacin, Levofloxacin), Makrolidantibiotikum (Erythromycin) Kombinationspräparate Polyspectran® (Neomycin, Polymyxin B, Gramicidin), Isopto-Max® (Neomycin, Polymyxin B, Dexamethason)) mit Angabe der Applikationsfrequenz; lokale Steroide (Inflanefran forte, DEXA-SINE, Ultracortenol und andere), antimykotische Therapie mit Natamycin und Amphotericin B, antivirale Therapie mit Aciclovir lokal und systemisch)
 2. Chirurgisch: perforierende Keratoplastik, isolierte Kryotherapie, perforierende Keratoplastik in Kombination mit einer Kryotherapie, Rekeratoplastik; Transplantatdurchmesser, Nahttechnik.

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen für kontinuierliche Variablen wurde bei Normalverteilung der unverbundene T-Test verwendet. Er kam zur Anwendung bei dem Vergleich auf Signifikanz der ausschließlich medikamentös behandelten Augen und der operierten Augen bezüglich eines Visusanstiegs.

Bei Nicht-Normalverteilung wurde mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney U Test auf Signifikanz getestet. Dieser Test wurde bei dem Vergleich auf Signifikanz zweier Patientengruppen bezüglich der Zeit von Symptombeginn bis zu Diagnosestellung, des Visus bei Vorstellung und des Endvisus, der Tragedauer der Kontaktlinsen und der Betreuungszeit angewendet.

Um signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten zu prüfen, wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher verwendet. Der

Chi-Quadrat-Test kam zur Anwendung bei der Prüfung auf Signifikanz bei dem Vergleich zweier Gruppen bezüglich des Erbringens eines Akanthamöbennachweises und des Anteils an Patienten mit starken Schmerzen. Der Exakte Test nach Fisher wurde bei der Prüfung auf Signifikanz zweier Gruppen bezüglich einer Fehldiagnose und bezüglich der Häufigkeit eines Ringinfiltrates angewendet. Graphen wurden unter Verwendung von matplotlib und Python erstellt.

Für alle Tests wurden Ergebnisse für $P < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Fallzahl

Von Januar 1993 bis März 2014 wurden 59 Akanthamöbenkeratitis-Fälle an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Im Durchschnitt sind dies für diesen Zeitraum 2,7 Akanthamöbenkeratitis-Fälle pro Jahr (siehe Seite (S.) 22, Abbildung (Abb.) 1). Über die Jahre zeigte sich keine Zunahme der Fallzahl, jedoch eine Häufung der Fälle in den Jahren 2002-2003 und 2005-2006. Im Monat März und während der Monate August, September und Oktober war eine Zunahme der Fallzahl zu registrieren (siehe S. 23, Abb. 2). In drei Fällen war keine Information zum Datum des Symptombeginns erhältlich.

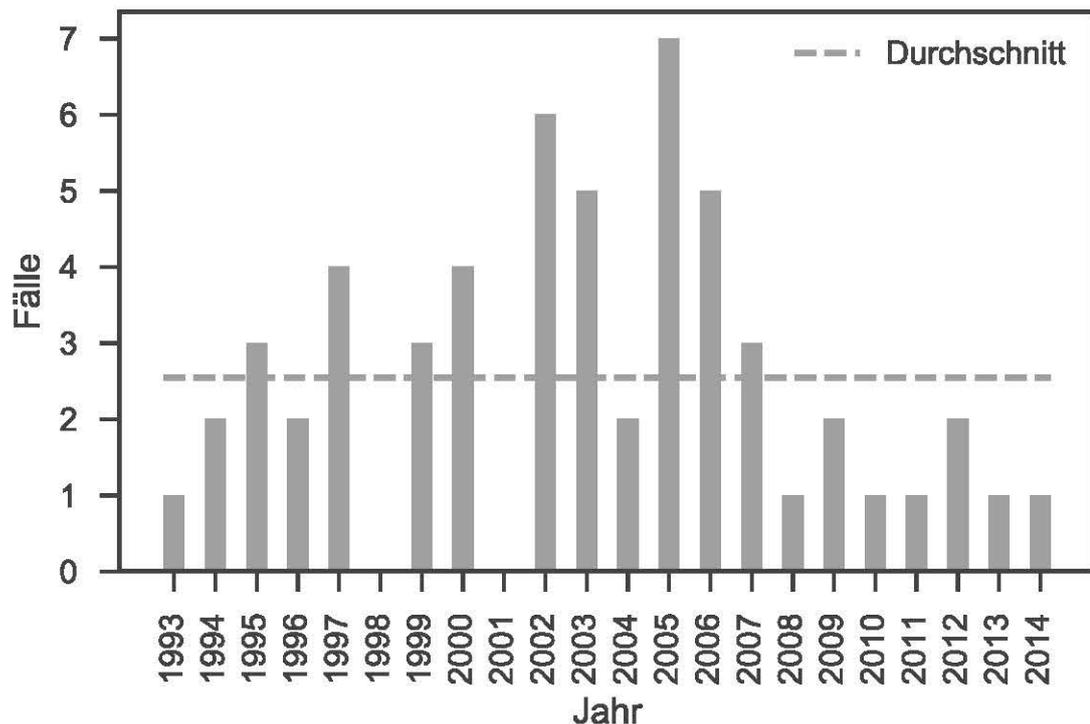


Abb. 1: Jährliche Fallzahl zwischen Januar 1993 und März 2014

Eine Häufung der Fälle in den Jahren 2002-2003 und 2005-2006 war zu registrieren. Über die Jahre zeigten sich keine zunehmenden Fallzahlen.

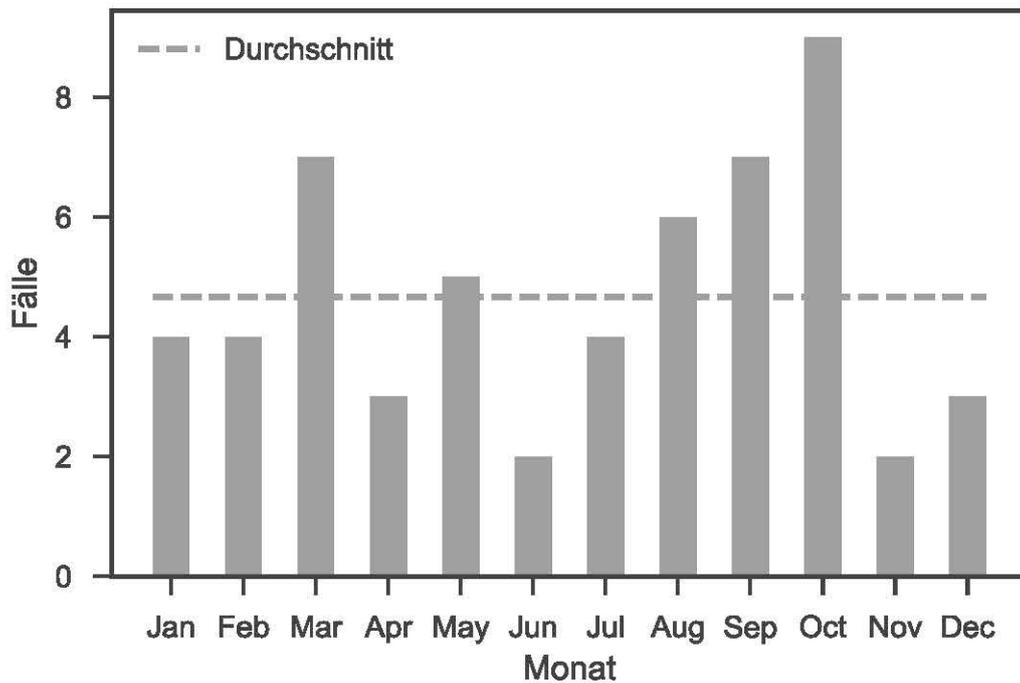


Abb. 2: Monatliche Fallzahl im Zeitraum Januar 1993 bis März 2014

Im Monat März und während der Monate August, September und Oktober war eine Zunahme der Fallzahl zu registrieren.

Abkürzungen: Jan=Januar, Feb=Februar, Mar=März, May=Mai, Jun=Juni, Jul=Juli, Aug=August, Sep=September, Oct=Oktober, Nov=November, Dec=Dezember.

5.2 Patientencharakteristik

Unter den 59 Patienten dieser Studie waren 42 Frauen (71,2 %) und 17 Männer (28,8 %). Das Durchschnittsalter bei Erkrankung war 36,6 (16-64) Jahre. Drei Patienten waren unter 18 Jahre, fünf Patienten über 60 Jahre und 51 Patienten zwischen 18 und 60 Jahre (siehe S. 24, Abb. 3).

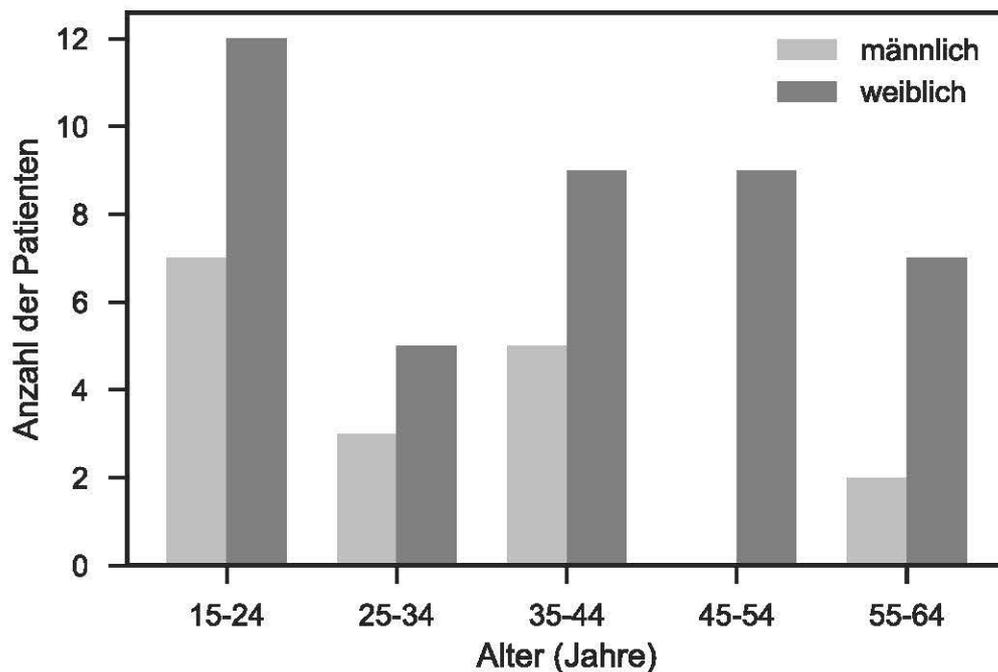


Abb. 3: Altersverteilung getrennt nach Geschlecht

In dieser Abb. wurden die Patienten nach Alter (angegeben in Jahre) und nach ihrem Geschlecht getrennt. Frauen erkrankten häufiger an Akanthamöbenkeratitis.

5.3 Klinische Befunde und Symptome

Von den 59 Patienten dieser Studie war bei 42 Patienten das Krankenhaus der Diagnosestellung das Universitätsklinikum Düsseldorf. Bei 42 Patienten (71,2 %) entsprach das Krankenhaus der Diagnosestellung das des ersten Kontaktes.

Anamnestisch berichteten 8,5 % der Patienten über eine Verletzung der Hornhaut. Unter ihnen verletzte eine Patientin ihr Auge durch einen Efeuast bei der Gartenarbeit, ein anderer lädierte seine Hornhaut durch einen Fremdkörper und besuchte danach die Sauna.

Bei Vorstellung litten 78,0 % der Patienten (46/59) unter starken Schmerzen, 20,3 % der Patienten gaben an, keine starken Schmerzen zu haben. Bei einem Patienten wurde diesbezüglich in der Akte keine Angabe gefunden.

Der durchschnittliche, beste erhobene Visus (dezimale Sehschärfe) bei Vorstellung war $0,26 \pm 0,28$ (0-1,00). Ein Visus (Snellen-Visus) von 6/12 und

besser zeigten bei Vorstellung 14 Patienten (23,7 %). 27 Patienten erreichten bei Vorstellung einen Visus von 6/36 oder schlechter (45,8 %), ein Patient nahm Lichtprojektionen wahr (1,7 %) (siehe S. 25, Tabelle (Tab.) 1).

Tabelle 1: Fälle aufgeteilt nach Visus bei Vorstellung	
Snellen Visus	n (%)
6/12 und besser	14 (23,7)
6/36 und schlechter	27 (45,8)
LP (Lichtprojektionen)	1 (1,7)

Als führenden klinischen Befund wiesen 98,3 % der Patienten epitheliale oder subepitheliale Infiltrate auf, stromale Infiltrate fanden sich in 96,6 % der Fälle. Ein Ringinfiltrat trat in 79,9 % der Fälle auf. Die für die Akanthamöbenkeratitis pathognomonischen perineuralen Infiltrate fanden sich in 27,1 % der infizierten Augen. 22,0 % der Patienten präsentierten eine pseudodendritiforme Epitheliopathie. Ein Überschreiten der Infektion auf den Limbus wurde in 10,2 % der Augen dokumentiert. 23,7 % der Patienten entwickelten ein Hypopyon und 28,8 % als Spätzeichen persistierende vordere Synechien (siehe S. 25, Abb. 4).

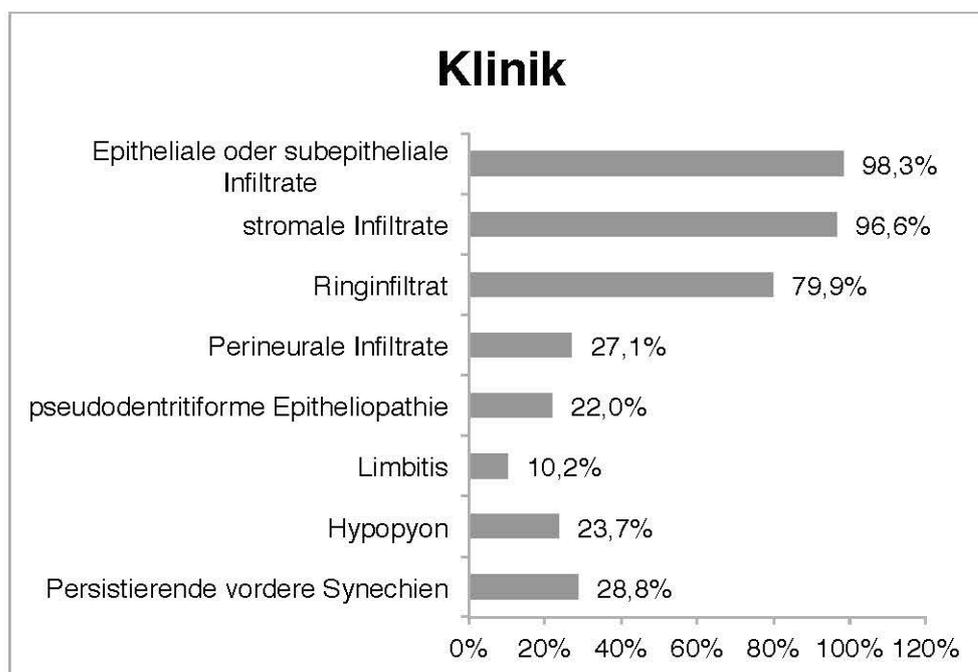


Abb. 4: Prozentuale Verteilung typischer klinischer Befunde

Eine abweichende Erstdiagnose wurde in 81,4 % der Fälle gestellt. Bei 47,5 % der Fälle war die initiale Diagnose Herpeskeratitis, bei 23,7 % bakterielle Keratitis, bei 3,4 % mykotische Keratitis sowie Keratokonjunktivitis epidemica und bei 1,7 % infektaergische Konjunktivitis. In 1,7 % der Fälle wurde zunächst die Infektion als „unklare“ Keratitis bezeichnet und erhielt erst im Verlauf ihre korrekte Diagnose. Bei nur 13,6 % der Fälle wurde initial eine Akanthamoebenkeratitis diagnostiziert. Die Abbildung 5 auf Seite 26 zeigt die prozentuelle Verteilung der abweichenden Erstdiagnosen (Fehldiagnosen).

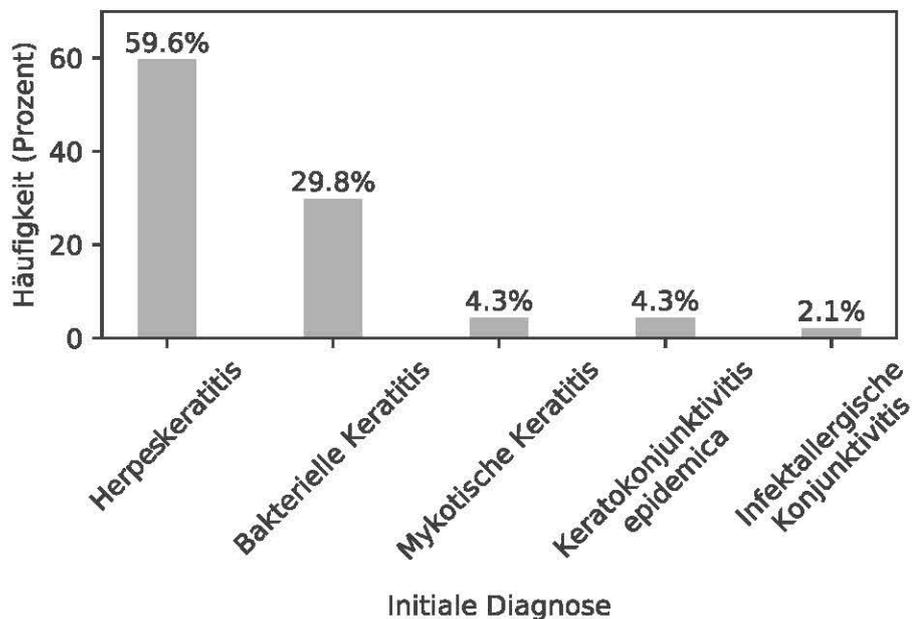


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Fehldiagnosen

Die häufigste abweichende Erstdiagnose war Herpeskeratitis, gefolgt von der bakteriellen Keratitis.

5.4 Diagnostik

Von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung vergingen durchschnittlich $73,71 \pm 64,18$ (3-299) Tage. Nicht mit einberechnet wurde die Zeit des am 26.01.1993 und somit ersten diagnostizierten Falls an der Universitätsklinik Düsseldorf, da die Diagnose histologisch erst nach zwei Rekeratoplastiken gestellt wurde. Retrospektiv unklar blieb, ob die Symptome vor der ersten und zweiten Keratoplastik tatsächlich auf eine Infektion mit Akanthamoeben zurückzuführen waren oder ob zu diesem Zeitpunkt tatsächlich eine Herpeskeratitis bestand,

die auch therapiert wurde. In Tabelle 2 auf Seite 27 sind die 59 Fälle dieser Studie nach dem Zeitpunkt des Symptombeginns in Gruppen aufgeteilt und es kann das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosetellung für die einzelnen Gruppen entnommen werden.

Tabelle 2: Aufteilung der Fälle (n = 59) nach dem Zeitpunkt des Symptombeginns und Darstellung der Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung der entstandenen Gruppen		
Zeitpunkt des Symptombeginns	Anzahl der Fälle (%)	Zeitintervall zw. Symptombeginn und Diagnosestellung
01.01.1993 - 31.12.1998	11 (20,0)	112,45 ± 68,89 (32-270)
01.01.1999 - 31.12.2004	20 (36,4)	71,95 ± 47,71 (5-150)
01.01.2005 - 31.12.2010	19 (34,5)	59,37 ± 73,69 (3-299)
01.01.2011 - 01.03.2014	5 (9,1)	50,00 ± 51,75 (4-130)

Eine frühe Diagnose (<30 Tage) wurde bei 32,7 % der Fälle, eine späte Diagnose (>30 Tagen) bei 67,3 % der Fälle gestellt. In 27,3 % der Fälle wurde eine Diagnose erst nach 100 Tagen gestellt (siehe auch S. 27, Tab. 3 und S. 28, Abb. 6). 93% der Fälle mit später Diagnose wurden als Herpeskeratitis fehldiagnostiziert.

Tabelle 3: Aufteilung der Fälle anhand des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung	
Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (in Tagen)	Anzahl der Fälle (%)
0 ≤ 10	8 (14,5)
10 ≤ 30	10 (18,2)
30 ≤ 60	7 (12,7)
60 ≤ 100	15 (27,3)
100 ≤ 150	10 (18,2)
> 150	5 (9,1)

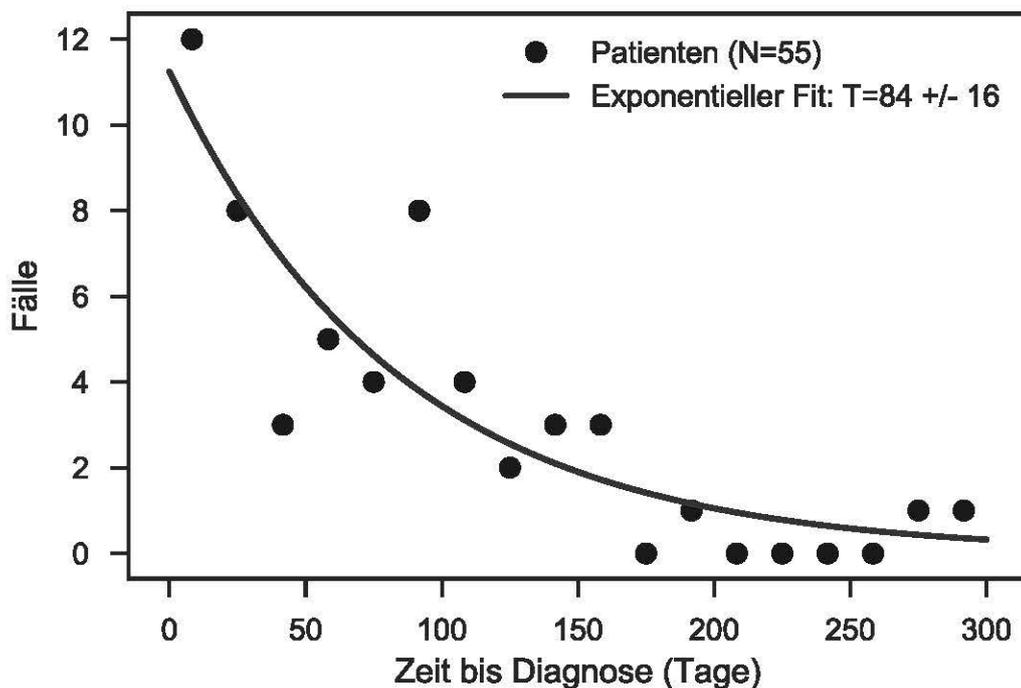


Abb. 6: Aufteilung der Fälle anhand des Zeitintervalls in Tage zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung

In Fällen mit initial korrekter Diagnose betrug die Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnose $8,88 \pm 5,38$ (3-17) Tage, bei vorausgegangener Fehldiagnose $85,51 \pm 64,35$ (7-299) Tage (signifikanter Unterschied, Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,001$).

Bei Patienten, die sich mit fortgeschrittenen Zeichen einer AK vorstellten (starke Schmerzen, Ringinfiltrat), betrug die Zeit bis zur Diagnosestellung $86,28 \pm 70,90$ (3-299) Tagen verglichen mit $49,22 \pm 41,94$ (4-136) Tagen für Patienten, die ohne diese Zeichen vorstellig wurden. Bei dem Vergleich beider Gruppe zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,081$).

Bei Patienten unter oder gleich 40 Jahre ($n = 33$) betrug die durchschnittliche Zeit bis zur AK Diagnose $64,24 \pm 64,53$ (5-299) Tage, verglichen mit $87,91 \pm 62,42$ (3-270) Tage für Patienten über 40 Jahre ($n = 22$). Bei dem Vergleich beider Gruppe zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $P = 0,110$) (siehe S. 29, Tab. 4).

Tabelle 4: Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung der verschiedenen Patientengruppen	
Patientengruppe	Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (in Tagen)
alle Patienten (n = 55)	72,79 ± 63,60 (3-299)
Patienten mit initial korrekter Diagnose (n = 8)	8,88 ± 5,38 (3-17)
Patienten mit Fehldiagnose (n = 11)	85,51 ± 64,35 (7-299)
Patienten mit fortgeschrittenen Zeichen einer AK (n = 36)	86,28 ± 70,90 (3-299)
Patienten ohne fortgeschrittenen Zeichen einer AK (n = 18)	49,22 ± 41,94 (4-136)
Patienten ≤ 40 Jahre (n = 33)	64,24 ± 64,53 (5-299)
Patienten > 40 Jahre (n = 22)	87,91 ± 62,42 (3-270)

In 52,5 % der Fälle (31/59) gelang ein direkter Nachweis der Akanthamöben. Durch in vitro Kultivierung konnten Akanthamöben in sieben Fällen isoliert werden. Ein histologischer Nachweis der Akanthamöben erfolgte in 22 Fälle nach durchgeführter pKP. In vier Fällen wurde die DNA der Akanthamöben durch PCR nachgewiesen. In zwei Fällen gelang ein Nachweis der Akanthamöben sowohl durch in vitro Kultivierung als auch histologisch. Vor der Bestätigung der Diagnose mittels Histologie, Kultivierung oder PCR wurde in drei Fällen die Diagnose durch konfokale Biomikroskopie erhärtet (siehe S. 30, Abb. 7). Die Akanthamöben wurden in der Hornhaut, in Hornhautabstrich (Scraping), in Kontaktlinsen und in der Kontaktlinsenflüssigkeit nachgewiesen. In 45,8 % der Fälle (27/59) wurde ein Gewebenachweis erreicht.

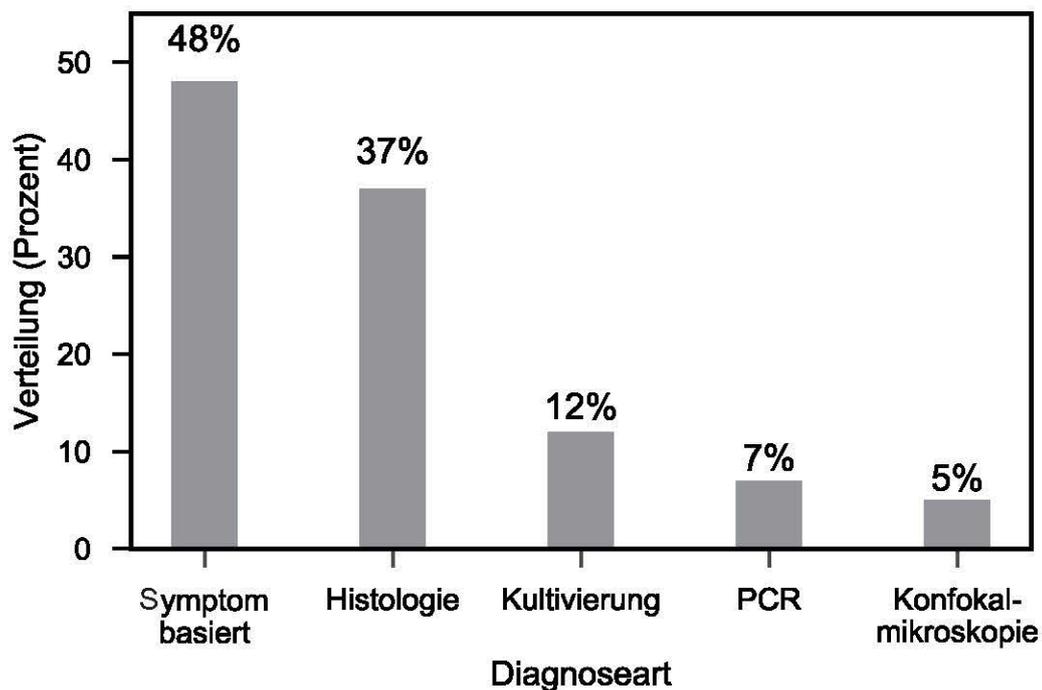


Abb. 7: Die prozentuale Verteilung der Nachweismethode

In den restlichen 28 Fällen (47,5 %), in den kein direkter Nachweis der Akanthamoeben via Kultur, Histologie oder PCR gelang, wurde die Diagnose aufgrund des klinischen Befundes und des Ansprechens auf die antimöbische Therapie und dem Vorliegen von Risikofaktoren gestellt. In diesem Kollektiv fanden sich jeweils eine Reihe von charakteristischen Zeichen und Symptomen wie starke Schmerzen (82,1 %), epitheliale oder subepitheliale Infiltrate (100 %), stromale Infiltrate (100 %), Ringinfiltrat (60,7 %) und perineurale Infiltrate (28,6 %), pseudodendritiforme Epitheliopathie (17,9 %) und eine Limbitis in 7,1 % der Fälle (siehe S. 31, Abb. 8). Kontaktlinsenträger waren 85,7 % dieses Kollektivs, unter ihnen zeigten 35,7 % der Patienten (10/28) risikobehaftetes Verhalten im Umgang mit ihren Kontaktlinsen. Anamnestisch berichteten zwei Patienten (7,1 %) über eine Verletzung der Cornea.

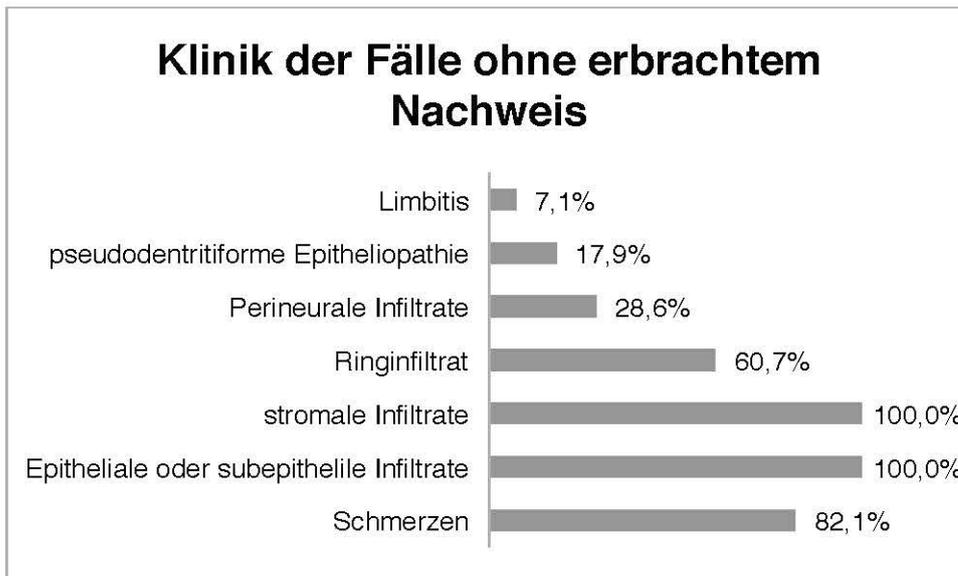


Abb. 8: Prozentuale Verteilung typischer Befunde der Patienten ohne erbrachten Akanthamöbennachweis

Die meisten Fälle mit direktem Nachweis von Akanthamöben sind auf das Kollektiv der mit Keratoplastik versorgten Patienten zurückzuführen. Von den 31 Fällen mit Nachweis fallen 24 Fälle auf Patienten mit durchgeführter pKP und nur sieben Fälle auf ausschließlich medikamentös behandelte Patienten.

In neun Fällen wurden neben Akanthamöben auch andere Erreger nachgewiesen. In acht dieser Fälle wurden Bakterien nachgewiesen, darunter Staphylokokken, Pseudomonas und Corynebakterien. In einem Fall fand sich *Aspergillus niger*.

5.5 Risikofaktoren

Kontaktlinsenträger

Unter den 59 Patienten dieser Studie waren 51 Patienten Kontaktlinsenträger (86,4 %). In diesem Kollektiv waren 14 Patienten männlich und 37 Patienten weiblich. Das durchschnittliche Alter der Kontaktlinsenträger betrug $34,9 \pm 13,5$ (16-64) Jahre. Bevor die Akanthamöbenkeratitis auftrat, trugen die Patienten ihre Kontaktlinsen (CL) im Durchschnitt $12,53 \pm 12,11$ (0,25-45) Jahre. Unter den Kontaktlinsenträgern trugen 70,6 % der Patienten weiche und 19,6 % harte Kontaktlinsen. In fünf Kontaktlinsenträger-Fällen konnte keine Information erhalten werden, ob der Patient weiche oder harte Kontaktlinsen trug (siehe

auch S. 32, Tab. 5). Bis die Diagnose einer Akanthamöbenkeratitis gestellt wurde, vergingen bei Kontaktlinsenträgern $73,57 \pm 65,95$ (3-299) Tage.

Tabelle 5: Aufteilung der Fälle nach Linsenart	
Linsenart	Anzahl der Fälle
weich	36
hart	10
nicht angegeben	13
Gesamt	59

In dreizehn Fällen konnte den Akten keine Information über die gebrauchte Linsenart entnommen werden.

31 Patienten (60,8 %) trugen ihre Kontaktlinsen (CL) während des Schwimmens oder des Saunabesuchs. Zehn Patienten (19,6 %) trugen ihre CL bei der Gartenarbeit, dabei kam ein Kontaktlinsenpaar eines Patienten auch mit Erde in Kontakt und eine Patientin verletzte sich ihr Auge mit einem Efeuast. Sieben Patienten (13,7 %) trugen ihre CL sowohl während des Schwimmbads oder Saunabesuchs als auch bei der Gartenarbeit. Eine nachlässige Hygiene im Umgang mit ihren Kontaktlinsen gaben 17 Patienten (33,3 %) an. Fünf Patienten (9,8 %) trugen ihre Kontaktlinsen über einen längeren Zeitraum als empfohlen. Darunter auch ein Patient, der zwei Jahre lang seine Kontaktlinsen nicht austauschte, obwohl er Monatslinsen benutzte. Fünf Patienten (9,8 %) trugen ihre Kontaktlinsen auch nachts und weitere fünf Patienten brachten beim Reinigen ihre Kontaktlinsen mit Wasser in Berührung. Ein Patient gab an, seinen Aufbewahrungsbehälter nie ausgetauscht zu haben, ein anderer wechselte das Reinigungsmittel des Aufbewahrungsbehälters nicht.

Unter den Kontaktlinsenträgern sei ein Patient beruflich viel mit Wasser in Kontakt, eine Krankenschwester habe Sputum eines ihr anvertrauten Patienten in das rechte Auge bekommen und ein Dritter gab einen Aufenthalt in den Tropen an (siehe S. 33, Tab. 6). Bei zehn Patienten (19,6 %) war retrospektiv nicht zu eruieren, ob sie ihre Kontaktlinsen während des Schwimmens, des Saunabesuchs oder bei der Gartenarbeit getragen hatten oder ob die Kontaktlinsen über einen längeren Zeitraum als empfohlen oder nachts

getragen worden sind. Die fünf Patienten, die eine Verletzung der Cornea angaben, waren Kontaktlinsenträger.

Risikofaktoren	Anzahl der Fälle (%)
Schwimmen oder Sauna	31 (60,8)
Gartenarbeit	10 (19,6)
Hygienefehler	17 (33,3)
nächtliches Tragen von CL	5 (9,8)
extensives Tragen von CL	5 (9,8)
Reinigung von CL mit Wasser	5 (9,8)
Aufbewahrungsbehälter nicht gewechselt	1 (2)
Reinigungsmittel nicht gewechselt	1 (2)
Aufenthalt in den Tropen	1 (2)
Sputum im Auge	1 (2)
Von zehn Patienten war keine Information über ihr Risikoprofil zu erhalten.	

Nichtkontaktlinsenträger

Unter den sechs Nicht-Kontaktlinsenträgern waren drei Patienten männlich und drei weiblich. Das durchschnittliche Alter der Nicht-Kontaktlinsenträger betrug $45,5 \pm 18,4$ (19-64) Jahre. In den Krankengeschichten der Nichtkontaktlinsenträger fanden sich weder Augenverletzungen noch Augenoperationen. Drei Patienten der Nicht-Kontaktlinsenträger gaben an, regelmäßig Schwimmen zu gehen. Unter diesen befand sich eine Patientin, die wöchentlich das Schwimmbad besuchte und angab, dass direkt nach dem Schwimmen die Infektion auftrat.

Bis zur Diagnosestellung vergingen bei Nichtkontaktlinsenträgern $65,60 \pm 52,67$ (4-136) Tage. Eine Fehldiagnose wurde in 83,3 % der Fälle gestellt. Unter den Fehldiagnosen bei Nicht-Kontaktlinsenträgern fanden sich in je 33,3 % der Fälle Herpeskeratitis und bakterielle Keratitis und in 16,7 % Keratokonjunktivitis epidemica. Lokale Steroide wurden in 50,0 % der Fälle (3/6) verabreicht, im Vergleich zu 72,5 % (37/51) bei Kontaktlinsenträgern.

5.6 Therapie

5.6.1 Medikamentöse Therapie

Eine Dreifachtherapie mit PHMB (Polyhexamethylen-Biguanid), Propamidin und einem Antibiotikum wurde in 94,9 % der Fälle (56/59) angewendet. Eine Zweifachtherapie mit Propamidin und einem Antibiotikum kam in einem Fall und eine Monotherapie mit nur einem oder mehreren Antibiotika kam in zwei Fällen zur Anwendung. In der Dreifachtherapie wurde PHMB, Propamidin und das Antibiotikum initial in 50,0 % (28/56) viertelstündlich im Wechsel, in 26,8 % (15/56) halbstündlich, in 1,8 % (1/56) dreiviertelstündlich und in 12,5 % der Fälle (7/56) stündlich und in 1,8 % (1/56) zweistündlich im Wechsel gegeben. In 1,8 % (1/56) wurde es alle fünf Stunden und in 5,4 % (3/56) alle 6 Stunden appliziert (siehe S. 35, Tab. 7). Die durchschnittliche Gabe der antiamöbischen Therapie erstreckte sich über einen Zeitraum von $5,56 \pm 2,57$ Monaten.

Tabelle 7: Aufteilung der Fälle anhand der Therapieform und ihrer Applikationsfrequenz			
Therapieform	Anzahl der Fälle (%)	Applikationsfrequenz	Anzahl der Fälle (%)
Dreifachtherapie			
PHMB + Propamidin + Antibiotikum	56 (94,9)	1/4 stündlich im Wechsel	28 (50,0)
		1/2 stündlich im Wechsel	15 (26,8)
		3/4 stündlich im Wechsel	1 (1,8)
		stündlich im Wechsel	7 (12,5)
		2 stündlich im Wechsel	1 (1,8)
		alle 5 Stunden	1 (1,8)
		alle 6 Stunden	3 (5,4)
Zweifachtherapie			
Propamidin + Antibiotikum	1 (1,7)	alle 5 Stunden	1 (1,7)
Monotherapie			
Antibiotikum	2 (3,4)		

Antibiotika wurden in allen Fällen eingesetzt. Als Antibiotikum wurden Aminoglykoside, darunter Gentamicin (in 52,5 % der Fälle), Kanamycin (44,1 %), Tobramycin (11,9 %), die Chinolone Ofloxacin (45,8 %), Levofloxacin (8,5 %), das Makrolidantibiotikum Erythromycin (23,7 %) und die Kombinationspräparate Polyspectran® (Neomycin, Polymyxin B, Gramicidin) (19,0 %) und Isopto-Max® (Neomycin, Polymyxin B, Dexamethason) (15,2 %) appliziert (siehe S. 36, Abb. 9). Im Durchschnitt kamen zwei Antibiotika pro Fall zur Anwendung. In zehn Fällen wurden mehr als drei Antibiotika appliziert.

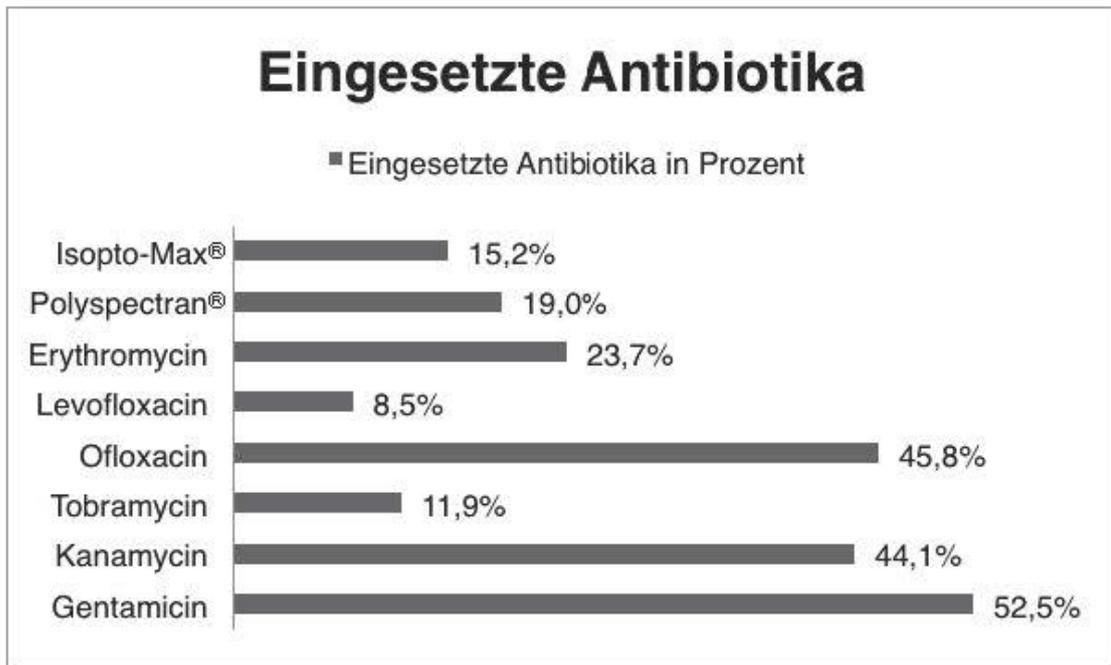


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der eingesetzten Antibiotika. Im Durchschnitt kamen zwei Antibiotika pro Fall zur Anwendung. In zehn Fällen wurden mehr als drei Antibiotika appliziert.

Zusätzlich zur antiämöbischen Therapie mit PHMB, Propamidin und der Antibiotikagabe wurden auch in 66,1 % der Fälle lokal applizierte Steroide verwendet. Lokale Steroide kamen bei allen Patienten mit Limbitis zur Anwendung, bei 70,2 % der Patienten mit Ringinfiltrat (33/47) und 70,2 % der Patienten (33/47) mit starken Schmerzen. In 72,7 % der Fälle (24/33), in denen eine pKP durchgeführt wurde und in 65,4 % der Fälle (17/26) mit einer konservativen Therapie wurden lokale Steroide appliziert. Tabelle 8 auf Seite 36 vergleicht den Visus bei Vorstellung von Fällen mit und ohne Steroidtherapie.

Tabelle 8: Vergleich des Visus (in dezimaler Sehschärfe) bei Vorstellung von Fällen mit und ohne Steroidtherapie	
Steroidtherapie	Visus bei Vorstellung (dezimale Sehschärfe)
ja	0,27 ± 0,30
nein	0,24 ± 0,25

Patienten, den eine lokale Steroidtherapie verabreicht wurde, hatten bei Vorstellung einen besseren Visus als Patienten ohne Steroidtherapie, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, P = 0,993).

Eine lokale antimykotische Therapie mit Natamycin oder Amphotericin B wurde in 16,9 % der Fälle neben der lokalen antibiotischen und der gegen Akanthamoeben gerichteten Therapie, eine antivirale lokale Therapie mit Aciclovir in 28,8 % der Fälle verabreicht (siehe S. 37, Tab. 9). Systemisch wurde Aciclovir in 38,9 % der Fälle angewendet.

Tabelle 9: Lokale medikamentöse Behandlungsmaßnahmen zusätzlich zur antimöbischen Therapie	
Wirkstoff	Anzahl der Fälle (%)
Steroide (Inflanefran forte, DEXA-SINE, Ultracortenol und andere)	41 (66,1)
Antimykotika (Natamycin, Amphotericin B)	10 (16,9)
Virostatika (Aciclovir)	17 (28,8)

5.6.2 Chirurgische Therapie

In 55,9 % der Fälle wurden die Patienten dieser Studie chirurgisch versorgt, darunter fanden sich 21 Frauen und 12 Männer mit einem Durchschnittsalter von $37,7 \pm 14,3$ (17-64) Jahren (siehe S. 37, Tab. 10).

Tabelle 10: Patientencharakteristik der operativ versorgten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe			
		mit pKp	ohne pKp
n		33 (55,9%)	26 (44,1%)
Geschlecht	männlich	12 (36,6%)	5 (19,2%)
	weiblich	21 (63,6%)	21 (80,8%)
Alter (in Jahre)		$37,7 \pm 14,3$ (17-64)	$35,2 \pm 14,5$ (16-62)

84,8 % der operierten Patienten trugen Kontaktlinsen in ihrer Vorgeschichte. 57,6 % der im Verlauf operierten Kontaktlinsenträger trugen weiche, 15,2 % harte Kontaktlinsen. In 27,3 % fand sich keine Angabe des Kontaktlinsentyps in der Akte. Im Durchschnitt trugen sie ihre Kontaktlinsen $14,7 \pm 15,0$ (2-45) Jahre. Vier Patienten in diesem Kollektiv berichteten über eine Hornhautverletzung (siehe S. 38, Tab. 11).

Tabelle 11: Risikoprofil der operativ versorgten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe			
		mit pKP	ohne pKP
Kontaktlinienträger		28 (84,8 %)	23 (88,5 %)
Kontaktlinsenart	weich	19 (57,6 %)	17 (65,4 %)
	hart	5 (15,2 %)	5 (19,2 %)
	nicht angegeben	9 (27,3 %)	4 (15,4 %)
Kontaktlinsentragedauer (in Jahre)		14,7 ± 15,0 (2-45)	10,7 ± 9,1 (0-30)
Verletzung der Hornhaut		4 (12,1 %)	1 (3,8 %)

Patienten mit pKP trugen ihre CL im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum als Patienten ohne pKP, jedoch unterschied sich die Tragedauer nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, P = 0,631).

In 33 Fällen wurde eine perforierende Keratoplastik (pKP) und in drei Fällen zusätzlich zur pKP eine isolierte Kryotherapie durchgeführt. In 28,8 % wurde eine pKP in Kombination mit einer Kryotherapie (17/59) und in 6,1 % der Fälle (2/33) eine simultane Linsenchirurgie durchgeführt. Der Transplantatdurchmesser betrug $8,2 \pm 0,6$ (7,5-9,7) mm. Das Transplantat wurde in allen Fällen mit fortlaufender Naht befestigt.

In 90,9 % der Fälle wurde zunächst eine Fehldiagnose gestellt, darunter Herpeskeratitis (22 Fälle), bakterielle Keratitis (fünf Fälle), mykotische Keratitis (ein Fall), Keratokonjunktivitis epidemica (ein Fall) und unklare Keratitis (ein Fall). Bis die Diagnose Akanthamöbenkeratitis gestellt wurde, dauerte es bei Patienten mit pKP $92,2 \pm 60,21$ (6-270) Tage. In 72,7 % der Fälle erfolgte ein Nachweis der Akanthamöben. In 22 Fällen durch eine histologische Untersuchung, in drei Fällen durch eine in vitro Kultivierung und in einem Fall durch PCR (siehe S. 39, Tab. 12).

Tabelle 12: Diagnostik der operativ versorgten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe			
		mit pKP	ohne pKP
Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (in Tage)		92,2 ± 60,2 (6-270)	51,5 ± 62,8 (3-299)
Fehldiagnose		30 (90,9 %)	18 (69,2 %)
Nachweis		24 (72,7%)	7 (26,9 %)
Methode des Nachweises	Histo	20	0
	MiBi-Kultur	1	4
	PCR	1	3
	Histo + MiBi-Kultur	2	0

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen bezüglich des Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnose (Mann-Whitney-U-Test, P = 0,02). Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Fehldiagnose (Exakter Test nach Fisher, P = 0,034) und des Erbringens eines Akanthamöbennachweises (Chi-Quadrat-Test, P = 0,001). Histo = Histologie, MiBi-Kultur = Mikrobiologische Kultur.

Die Zeit von Diagnosestellung bis zur perforierenden Keratoplastik betrug 80,82 ± 169,25 (0-700) Tage, ausgenommen die Fälle, in denen erst im Anschluss der Operation ein Nachweis einer Akanthamöbeninfektion erbracht und somit die Diagnose nach der pKP gestellt wurde (5/33). Werden diese Fälle mit eingerechnet, beträgt der Zeitraum 63,03 ± 170,46 (-206-700) Tage. In 27,2 % der Fälle (9/33) wurde die pKP innerhalb einer Woche nach Diagnosestellung durchgeführt.

Bei Vorstellung hatten die Patienten dieses Kollektivs einen Visus (dezimale Sehschärfe) von 0,13 ± 0,20 (0,00-1,00). 90,9 % der Patienten litten unter starken Schmerzen, 81,8 % der Patienten entwickelten ein Ringinfiltrat und 27,3 % eine pseudodendritiforme Epitheliopathie. Bei 18,2 % der Patienten wurde der Befund einer Perineuritis gestellt. Eine Limbitis entwickelte sich in 18,2 % der Fälle (siehe S. 40, Tab. 13).

Tabelle 13: Klinik der operativ versorgten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe		
	mit pKP	ohne pKP
Visus bei Vorstellung	0,13 ± 0,20 (0,00-1,00)	0,42 ± 0,30 (0,01-0,90)
starke Schmerzen	30 (90,9 %)	16 (61,5 %)
Ringinfiltrat	27 (81,8 %)	20 (76,9 %)
Perineurale Infiltrate	6 (18,2 %)	10 (38,5 %)
Pseudodendritiforme Epitheliopathie	9 (27,3 %)	4 (15,4 %)
Limbitis	6 (18,2 %)	0 (0,0 %)

Patienten ohne pKP hatten im Durchschnitt einen besseren initialen Visus als Patienten mit pKP. Bei dem direkten Vergleich von Patienten mit und ohne pKP zeigte sich bezüglich des Visus bei Vorstellung ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, P = 0,001). Ebenso zeigte sich beim direkten Vergleich der beiden Gruppen (mit oder ohne pKP) ein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Patienten mit starken Schmerzen (P = 0,003, Chi-Quadrat Test nach Pearson). Beim Vergleich beider Gruppen bezüglich der Häufigkeit eines Ringinfiltrat zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Exakter Test nach Fisher, P = 0,517).

In 93,9 % aller Fälle dieses Kollektivs wurde eine medikamentöse Dreifachtherapie mit PHMB, Propamidin und einem Antibiotikum durchgeführt. Die Anwendungszeit von PHMB und Propamidin belief sich auf $4,92 \pm 2,43$ (1-9) Monate. In einem Fall wurde eine Zweifachtherapie (Propamidin + Antibiotikum) und in einem anderen Fall eine Monotherapie (antibiotische Therapie) angewendet. In 72,7 % der Fälle ging der pKP eine Steroidtherapie voraus (siehe S. 41, Tab. 14).

Tabelle 14: Therapie der operativ versorgten und der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe		
	mit pKP	ohne pKP
Dreifachtherapie mit PHMB, Propamidin, Antibiotikum	31 (93,9 %)	25 (96,2 %)
Zweifachtherapie mit Propamidin und Antibiotikum	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Monotherapie mit Antibiotikum	1 (3,0 %)	1 (3,8 %)
Anwendungszeit von PHMB und Propamidin (in Monate)	4,92 ± 2,43 (1-9)	7,00 ± 2,34 (3-9)
Lokale Steroidtherapie	24 (72,7 %)	17 (65,4 %)
Betreuungszeit	53,32 ± 47,61 (8-197)	19,60 ± 40,52 (0-188)
Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen in der Betreuungszeit (Mann-Whitney-U-Test, P = 0,001).		

Eine Rekeratoplastik war insgesamt bei 27,3 % aller Operierten erforderlich. Die Zeit von der ersten pKP bis zur Rekeratoplastik betrug durchschnittlich $317,7 \pm 271,7$ (24-724) Tage. Betroffen waren fünf Frauen und vier Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Rekeratoplastik betrug $48,1 \pm 13,1$ (9-30) Jahre. In sechs Fällen gelang ein Nachweis der Akanthamöben: In fünf Fällen histologisch und in einem Fall via PCR (siehe S. 42, Tab. 15).

Tabelle 15: Patientencharakteristik der Fälle mit Rekeratoplastik		
Anzahl der Patienten mit Rekeratoplastik (%)		9/33 (27,3)
Zeit zwischen der ersten pKP und Rekeratoplastik (in Tage)		317,7 ± 271,7 (24-724)
Geschlecht	männlich	4
	weiblich	5
Alter (in Jahre)		48,1 ± 13,1 (9-30)
Anzahl der Fälle mit Nachweis von Akanthamöben (%)		6 (66,7)

Vier der neun Patienten mit Rekeratoplastik waren Kontaktlinsenträger. Zwei Patienten waren Träger weicher Kontaktlinsen und zwei Patienten trugen harte Kontaktlinsen. Kein Patient dieses Kollektivs berichtete anamnestisch über eine Verletzung der Hornhaut.

Unter den neun Fällen erforderte ein Fall drei Rekeratoplastiken im Abstand von $54,0 \pm 58,6$ (3-118) Monaten. Dies war der erste dokumentierte Akanthamöbenkeratitis-Fall des Universitätsklinikums Düsseldorf. In diesem Fall betrug die Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung 362 Tage, wohingegen die anderen Patienten ihre Diagnose nach 73 Tagen erhielten. Diese lange Zeitdauer kam zustande, weil die Diagnose histologisch erst nach zwei Rekeratoplastiken gestellt wurde. Fraglich bleibt, ob die vor der ersten und zweiten Keratoplastik schon bestandenen Symptome auf eine Infektion mit Akanthamöben zurückzuführen sind oder ob, wie damals angenommen eine Herpeskeratitis bestand. Diese wurde sowohl systemisch als auch lokal mit Aciclovir therapiert. Die Patientin dieses Falls trug harte Kontaktlinsen, auch während des Badens. Sie erhielt nur eine antiämöbische Monotherapie mit Antibiotika. PHMB oder Propamidin kamen bei dieser Patientin nicht zur Anwendung. Zudem wurden lokal Steroide appliziert.

5.7 Outcome

Eine Visusbesserung am Ende der Therapie erreichten in der vorliegenden Arbeit 41 Patienten (69,5 %). Der durchschnittliche Endivus lag bei $0,51 \pm 0,32$ (dezimale Sehschärfe). Einen Visus (Snellen-Visus) von 6/12 und besser wurde in 30/59 (50,8 %) der Fälle erreicht. Zwölf Patienten erreichten einen Endivus

von 6/36 oder schlechter, ein Patient nahm Lichtprojektionen wahr (siehe S. 43, Tab. 16).

Tabelle 16: Fälle aufgeteilt nach erreichtem Visus am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes	
Snellen Visus	n (%)
6/12 und besser	30 (50,8)
6/36 und schlechter	12 (20,3)
LP (Lichtprojektionen)	1 (1,7)

Der Visus stieg sowohl bei den ausschließlich medikamentös behandelten Augen, als auch bei den operierten Augen signifikant an (unverbundener T-Test, $P = 0,019$). Die Endvisus beider Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,417$) (siehe S. 43, Tab. 17 und S. 44 Abb. 10).

Tabelle 17: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und des Visusanstiegs der Gruppen mit und ohne pKP			
	initialer Visus	Endvisus	Visusanstieg
alle Patienten	0,26 ± 0,28	0,52 ± 0,32	0,26 ± 0,36
mit pKP	0,13 ± 0,20	0,49 ± 0,28	0,36 ± 0,38
ohne pKP	0,42 ± 0,30	0,57 ± 0,37	0,13 ± 0,28

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Visusanstiegs in der Gruppe mit und ohne pKP (T-Test, $P = 0,019$). Die Endvisus beider Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,417$).

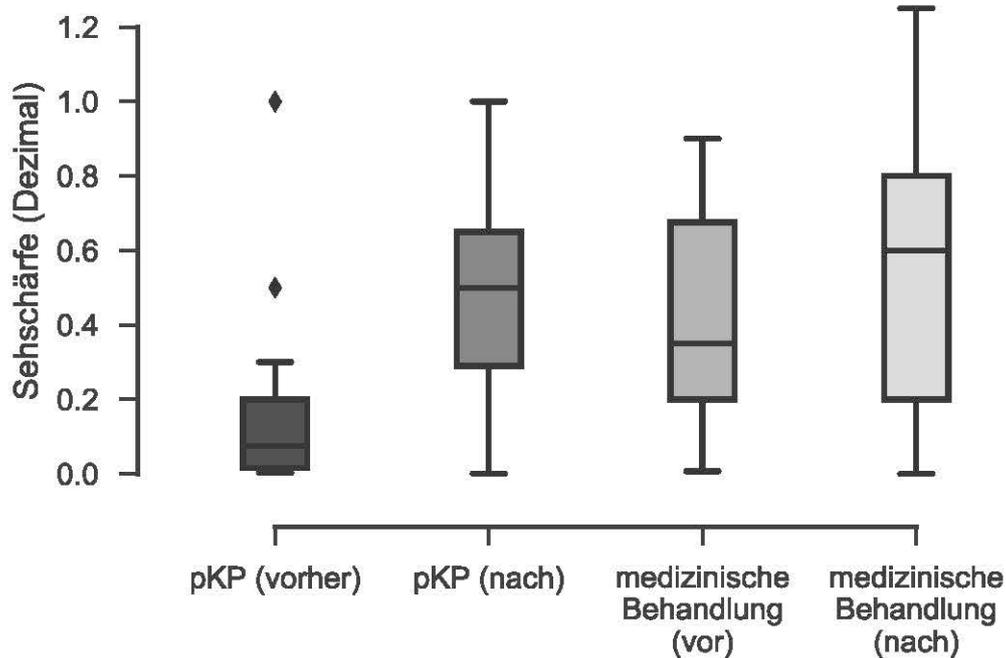


Abb. 10: Box-Plot des initialen Visus und des Endvisus der Patienten mit und ohne perforierender Keratoplastik. Die Sehschärfe ist in Dezimal angegeben.

Kontaktlinienträger erreichten einen Endvisus von $0,52 \pm 0,33$, im Vergleich zu $0,46 \pm 0,25$ bei Patienten ohne Kontaktlinsen, jedoch ohne signifikantem Unterschied beim Vergleich beider Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,66$).

Patienten mit erhaltener Steroidtherapie erreichten einen Endvisus von $0,49 \pm 0,33$, im Vergleich zu $0,57 \pm 0,31$ bei Patienten ohne Steroidapplikation (nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,391$). Patienten mit früher Diagnosestellung (<30 Tage) erreichten einen besseren Endvisus, als Patienten mit später Diagnosestellung (> 30 Tage), jedoch ohne signifikantem Unterschied beim Vergleich beider Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $P = 0,30$) (siehe S. 45, Tab. 18 und Abb. 11 und S. 46 Abb. 12).

Tabelle 18: Vergleich des initialen Visus, des Endvisus und des Visusanstiegs verschiedener Patientengruppen			
	initialer Visus	Endvisus	Visusanstieg
alle Patienten	0,26 ± 0,28	0,52 ± 0,32	0,26 ± 0,36
Patienten mit Steroidtherapie	0,27 ± 0,30	0,49 ± 0,33	0,23 ± 0,38
Patienten ohne Steroidtherapie	0,24 ± 0,25	0,57 ± 0,31	0,33 ± 0,31
Patienten mit früher Diagnosestellung (<30 Tage)	0,37 ± 0,29	0,60 ± 0,37	0,21 ± 0,33
Patienten mit später Diagnosestellung (>30 Tage)	0,22 ± 0,27	0,49 ± 0,31	0,27 ± 0,40

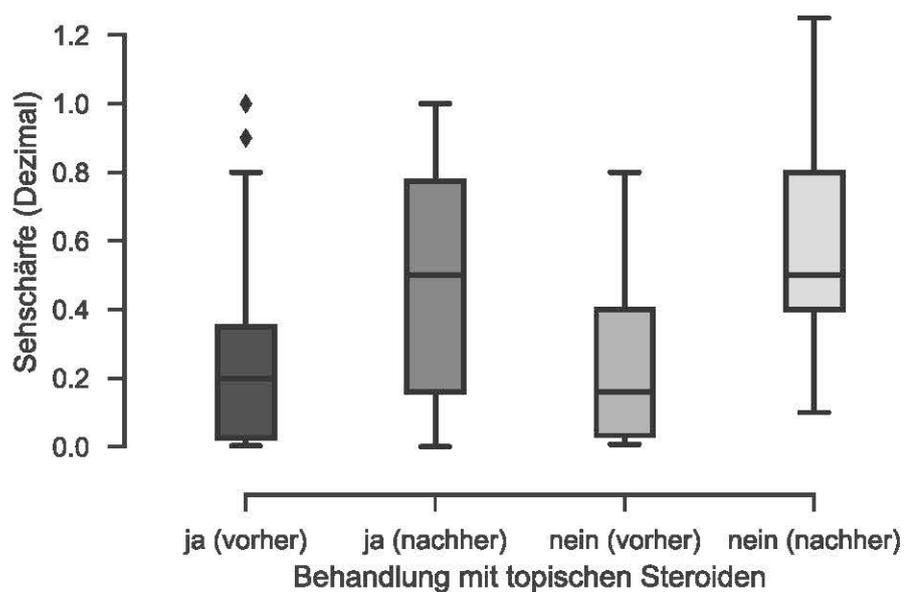


Abb. 11: Box-Plot des initialen Visus und des Endvisus der Patienten mit (ja) und ohne (nein) lokaler Steroidtherapie vor und nach Diagnosestellung. Die Sehschärfe ist in Dezimal angegeben.

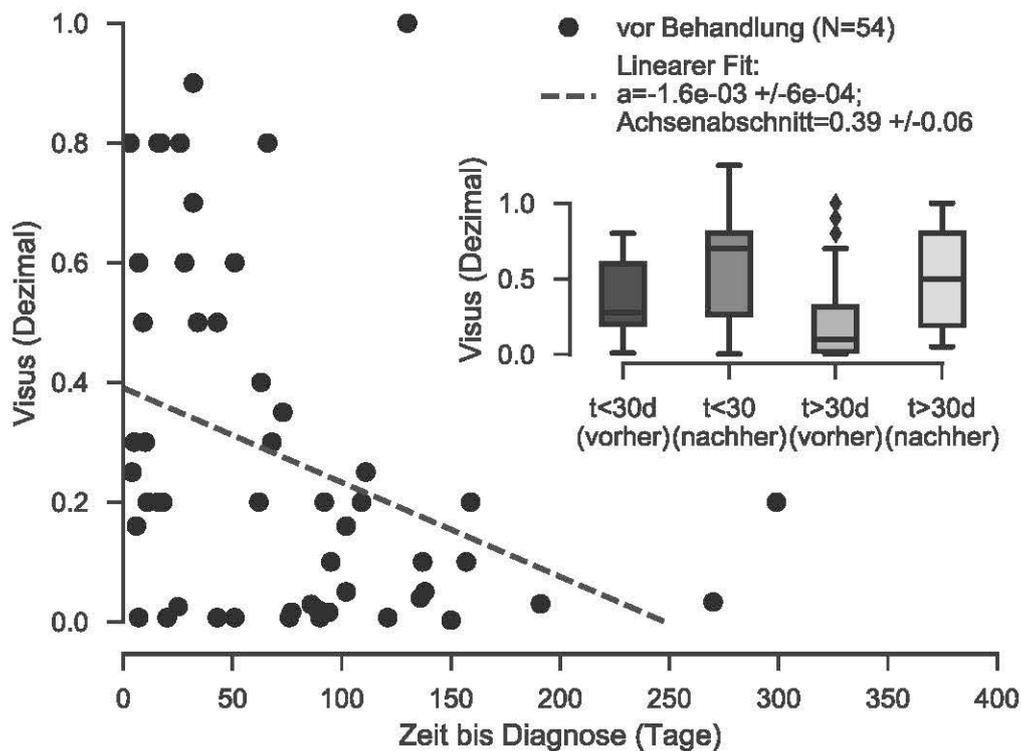


Abb. 12: Verteilung des Visus in Zusammenhang mit der vergangenen Zeit bis die Diagnose Akanthamöbenkeratitis gestellt wurde, sowie Box-Plot des initialen Visus und des Endvisus der Patienten, Darstellung der Patienten mit früher (<30 Tage) und später (>30 Tage) Diagnosestellung (jeweils nicht signifikant). Die Sehschärfe (Visus) ist in Dezimal angegeben, Zeit bis zur Diagnosestellung in Tage. Abkürzungen: t= Zeit, d= Tage

Die Betreuungszeit belief sich im Durchschnitt aller Patienten auf $38,3 \pm 47,3$ (0-197) Monate. Bei 18 Patienten lag die Betreuungszeit unter 6 Monate, elf Patienten wurden über 5 Jahre betreut. Die Betreuungszeit der Patienten mit pKP im Verlauf belief sich auf $53,3 \pm 47,6$ (8-197) Monate. Von ausschließlich medikamentös behandelten Patienten betrug die Behandlungszeit $19,6 \pm 40,5$ (0-188) Monate.

Patienten mit Zeichen einer fortgeschrittenen AK (Ringinfiltrat, starke Schmerzen) bei Vorstellung wiesen eine längere Betreuungszeit auf, als Patienten ohne Zeichen einer fortgeschrittenen AK. Von den elf Fällen mit einer Betreuungszeit von über 5 Jahren wiesen acht Fälle Zeichen einer fortgeschrittenen AK bei Vorstellung auf und neun Fälle mussten operativ versorgt werden (siehe S. 47, Tab. 19).

Tabelle 19: Betreuungszeit der verschiedenen Patientengruppen	
Patientengruppe	Betreuungszeit in Monate
alle Patienten (n=56)	38,3 ± 47,3 (0-197)
Patienten mit Fehldiagnose (n= 46)	41,8 ± 50,0 (0-197)
Patienten ohne Fehldiagnose (n=9)	23,67 ± 30,3 (1-93)
Patienten mit pKP (n= 31)	53,3 ± 47,6 (8-197)
Patienten ohne pKP (n=25)	19,6 ± 40,5 (0-188)
Patienten mit fortgeschrittenen Zeichen einer AK (n=37)	39,9 ± 40,1 (0-172)
Patienten ohne fortgeschrittene Zeichen einer AK (n=18)	36,56 ± 61,4 (1-197)
Patienten < 40 Jahre (n=33)	31,5 ± 41,1 (1-197)
Patienten ≥ 40 Jahre (n=43)	48,0 ± 54,5 (0-188)

Abbildung 13 auf Seite 48 zeigt einen Vergleich der operativ und konservativ therapierten Patienten bezüglich der Anzahl der Patienten, des Visus bei Vorstellung, der Zeit bis zur Diagnosestellung, der Sicherung der Diagnose, der Betreuungszeit und des Endvisus.

Vergleich operativ und konservativ therapierter Patienten

Gesamtpopulation: 59 Pat. (42 ♀, 17 ♂); Durchschnittsalter 37 (16-64) Jahre

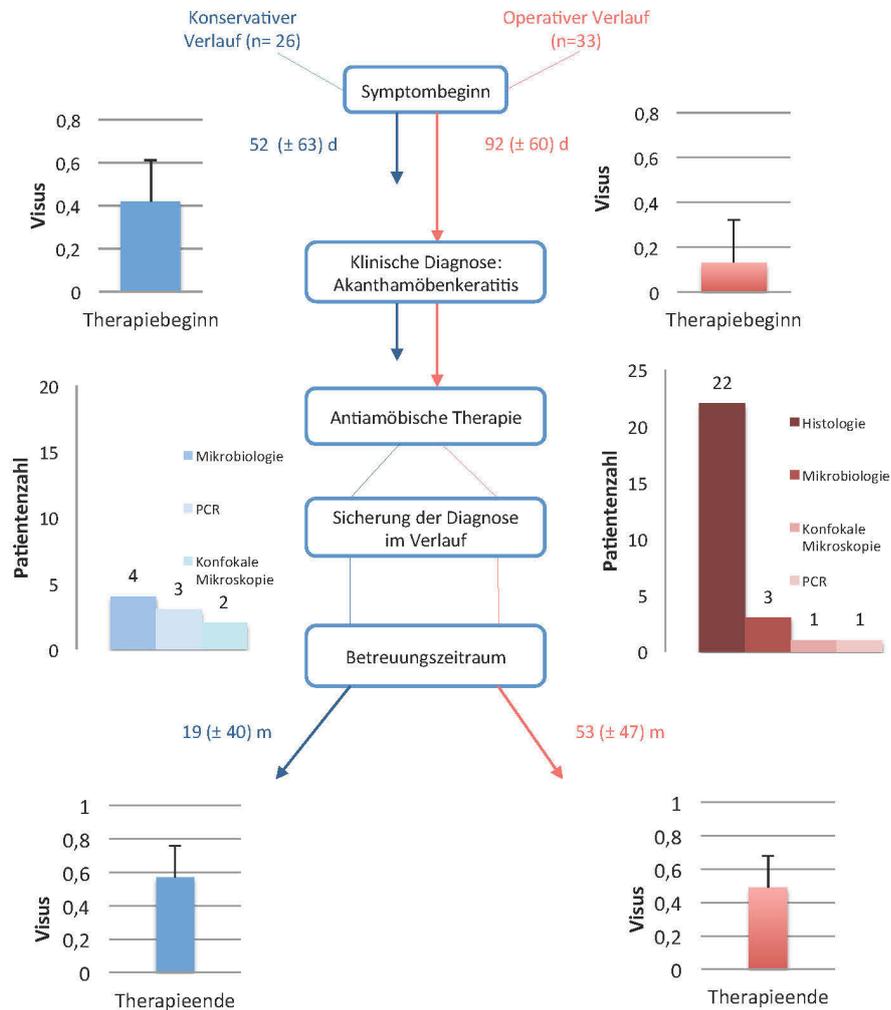


Abb. 13: Vergleich operierter und konservativ therapierter Patienten. Patienten, die im Verlauf operativ versorgt werden mussten, stellten sich mit einem signifikant schlechteren Visus vor ($P = 0,001$). Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung war nahezu doppelt so lange wie in der Gruppe ausschließlich medikamentös therapierter Patienten. Beide Gruppen erreichten einen Visusgewinn, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($P = 0,417$). Visus ist in Dezimal angegeben.

6 Diskussion

In dem Zeitraum von Januar 1993 bis März 2014 stellten sich an dem Universitätsklinikum Düsseldorf 59 Patienten mit Akanthamöbenkeratitis vor. 71,2 % der Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 36,6 (16-64) Jahre. 86,4 % der Patienten waren Kontaktlinsenträger, in 8,5 % der Fälle ging der Infektion eine Verletzung der Cornea voraus. 60,8 % der Kontaktlinsenträger trugen ihre Kontaktlinsen während des Schwimmens oder des Saunabesuchs und 19,6 % während der Gartenarbeit. Eine nachlässige Hygiene im Umgang mit ihren Kontaktlinsen gaben 33,3 % der Kontaktlinsenträger an. Entscheidend für die Prognose der Erkrankung ist das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung. Von Patienten mit operativem Krankheitsverlauf betrug das Zeitintervall $92,2 \pm 60,2$ (6-270) Tage, im Vergleich zu Patienten ohne pKP $51,5 \pm 62,8$ (3-299) Tage. In der vorliegenden Arbeit verzögerte es sich durch die Stellung einer Fehldiagnose in 81,4 % der Fälle. Eine Visusbesserung am Ende der Therapie erreichten 69,5 % der Patienten.

6.1 Inzidenz, saisonale Häufung der Fälle

Über die Jahre von 1993-2014 zeigte sich keine Zunahme der Fallzahl, jedoch eine Häufung der Fälle in den Jahren 2002-2003 und 2005-2006. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie über 372 Patientenfälle, in der zwei Häufigkeitsgipfel für die Jahre 2000-2002 und 2006 aufgeführt wurden (70). Die in Großbritannien beschriebene Fallzunahme in der ersten Hälfte der 90-iger Jahre aufgrund der Einführung und wachsenden Beliebtheit von weichen Kontaktlinsen (*disposable soft contact lenses*) zeigte sich auch in den Daten der UKD (9, 21, 99). In der Studie von Illingworth et al., die 22 Fälle zwischen 1985 und Februar 1995 umfasst, hatten sich vor 1990 nur drei Patienten vorgestellt, während sich die restlichen 21 Patienten der Studie zwischen Januar 1990 und Februar 1995 vorstellten (99). Zwei Patienten wurden aus dieser Studie ausgeschlossen, da die Therapie in einem anderen Krankenhaus fortgeführt wurde (99).

Über eine zunehmende Inzidenz von Akanthamöbenkeratitis Fällen wird im Sommer und Frühherbst berichtet (70-73). Auch in der vorliegenden Arbeit ist

eine Zunahme der Fallzahl in den Monaten August bis Oktober festzustellen. Diese saisonale Zunahme der Fälle wird auf die erhöhte Prävalenz der Akanthamöben bei warmen Wetter zurückgeführt (9). Zudem tragen das Aufhalten im Freien in ländlichen Gegenden und die Wassersportaktivitäten, die in dieser Jahreszeit zu vermehrter Exposition gegenüber Staub, Erde, Badesand und Wasser führen, zu einer saisonalen Häufung von Akanthamöbenkeratitis-Fällen im Sommer und Frühherbst bei (9).

6.2 Alter

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten betrug an der UKD 36,6 (16-64) Jahre. Dies entspricht den Daten von Radford et al., der in seiner Studie über 106 Akanthamöbenkeratitis-Fälle in England ein Durchschnittsalter von 36,9 (16-75) Jahren angab (5). Die Akanthamöbenkeratitis betrifft folglich meist junge Menschen. Warum die Akanthamöbenkeratitis bei Patienten unter 16 Jahren so selten ist und welche pathophysiologischen Mechanismen die Infektion bei sehr jungen Menschen verhindern, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein.

6.3 Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit erkrankten wesentlich mehr Frauen (71,2 %) als Männer an Akanthamöbenkeratitis. Die Akanthamöbenkeratitis betrifft jedoch beide Geschlechter gleichermaßen. In der Literatur sind sowohl Studien mit höherem Anteil an Männern als auch an Frauen zu finden. So waren sowohl in der Studie von Radford et al. vom Jahr 2002 mit 106 Akanthamöbenkeratitis-Fällen mit einem Prozentsatz von 53 % mehr weibliche Patienten betroffen (5), als auch in der Studie von Carvalho et al. aus Brasilien mit 185 Fällen aus dem Jahr 2009 mit 59 % (10). Im Gegensatz dazu waren in der von Jiang et al. 2015 durchgeführten Studie aus China mit 259 Patientenfälle 56,4 % männliche Patienten (67) und in der Studie von Claerhout mit 14 Fällen von 2004 71 % der Patienten männlich (26).

6.4 Kontaktlinsenträger

In Ländern mit einer hohen Prävalenz an Kontaktlinsenträgern sind 83 bis 93 % der Akanthamöbenkeratitis-Fälle auf Kontaktlinsenträgern zurückzuführen (9,

10). Dieser hohe Anteil spiegelt sich auch in den Daten der UKD mit einem Prozentsatz von 86,4 % wider. Unter den Kontaktlinsenträgern trugen 70,6 % der Patienten weiche und 19,6 % harte Kontaktlinsen. Studien zur Identifikation der Unterschiede im Risikoprofil der verschiedenen Kontaktlinsenarten wurden bisher nicht durchgeführt, allerdings scheinen Träger von weichen Kontaktlinsen ein höheres Risiko zu haben, sich mit Akanthamöben zu infizieren, als Träger von harten Linsen (27).

Betroffen sind vor allem Kontaktlinsenträger, die ihre CL nicht oder nur unregelmäßig desinfizieren (5, 11-13), sowie Hygienestandards im Umgang mit ihren CL-Aufbewahrungsbehälter nicht einhalten (5). Dies bestätigt auch die vorliegende Studie: 33,3 % der Patienten gaben Hygienefehler im Umgang mit ihren Kontaktlinsen an. Ein Patient hatte seinen Aufbewahrungsbehälter nie ausgetauscht, ein anderer hatte das Reinigungsmittel des Aufbewahrungsbehälters nicht gewechselt. Zu ähnlichen Ergebnissen führte die Studie von Radford et al., in der 44 % der Patienten ihre weichen Kontaktlinsen nicht regelmäßig oder gar nicht desinfizierten (5).

Ein erhöhtes Risiko, sich mit Akanthamöben zu infizieren, besteht auch, wenn CL mit Wasser in Berührung gebracht werden (9, 14, 15). Insbesondere das Tragen von CL während des Schwimmens in Schwimmbädern, Seen, Flüssen oder im Meer konnte als Risikofaktor identifiziert werden (5, 48). Aber auch das Tragen von CL während des Badens und Duschens, das Anfassen von CL mit nassen Händen, das Spülen der Kontaktlinsen und des Aufbewahrungsbehälters mit Leitungswasser stellen Risikofaktoren dar (48, 59). In der vorliegenden Arbeit trugen 60,8 % der Patienten ihre Kontaktlinsen während des Schwimmens oder des Saunabesuchs. 8,5 % der Patienten brachten beim Reinigen ihre Kontaktlinsen mit Wasser in Berührung. Unter den Kontaktlinsenträgern war ein Patient auch einem besonders hohem Risiko ausgesetzt, da er beruflich viel mit Wasser in Kontakt war. Im Vergleich schwammen in der Studie von Radford et al. dagegen nur 33 % der Kontaktlinsenträger mit ihren Linsen und 5 % spülten ihre Kontaktlinsen mit unsterilem Wasser ab (5).

Als Risikofaktor an der UKD wurde auch das Tragen von Kontaktlinsen während der Gartenarbeit identifiziert. Eine Exposition gegenüber Erde bei

Gartenarbeit führt zu einem beachtlichen Risiko, sich mit Akanthamöben zu infizieren, denn 19,6 % der Patienten gaben in der vorliegenden Arbeit an, vor der Akanthamöbeninfektion regelmäßig im Garten gearbeitet zu haben. Eine Patientin verletzte dabei ihr Auge mit einem Efeuast.

Auf einem bemerkenswerten Weg infizierte sich eine Krankenschwester in unserer Studie. Vier Tage vor Infektionsausbruch bekam sie bei der Arbeit Sputum eines ihrer Patienten in das rechte Auge. Anzunehmen ist, dass das Sputum ihres Patienten infektiös war, denn bekannt ist, dass auch die Nasen- und Rachenschleimhaut von Akanthamöben besiedelt sein kann (16, 17). An der UKD stellte sie sich mit einem Visus von 0,1 (dezimale Sehschärfe) vor, hatte starke Schmerzen und ein Ringinfiltrat. Viertelstündig wurde mit PHMB (Polyhexamethylen-Biguanid) und Propamidin therapiert, eine bakterielle Coinfektion mit Corynebakterien und Staphylokokken wurde antibiotisch behandelt. Jedoch war eine pKP notwendig, um den Visus zu rehabilitieren. Die Patientin wurde mit einem Endvisus von 1,0 (dezimale Sehschärfe) entlassen.

Obwohl das nächtliche Tragen von CL für die AK im Gegensatz zur bakteriellen Keratitis nicht als signifikanter Risikofaktor beschrieben wird (5, 27), ist das nächtliche Tragen von CL in unserer Studie bedeutsam, denn 9,8 % der an der UKD behandelten Patienten mit AK trugen ihre Kontaktlinsen auch nachts.

6.5 Nicht-Kontaktlinsenträger

Eine kleine Gruppe an AK erkrankten Patienten tragen keine Kontaktlinsen (61). Diese Gruppe muss beachtet werden, da mit einer Verzögerung der Diagnosestellung eine schlechtere Prognose droht (20). Die an der UKD behandelten Patienten mit AK trugen in 10,2 % der Fälle keine Kontaktlinsen. Dies entspricht der Angabe von Illingworth et al, der einen Prozentsatz von 10-15 % aller an AK Erkrankten nennt (20).

Die größte Studie über AK von Nicht-Kontaktlinsenträgern führte Sharma et al. mit 39 Patienten durch (68). In seiner Studie waren mehr Männer als Frauen betroffen, jedoch ohne signifikantem Unterschied und das Durchschnittsalter lag bei 36,8 (18-70) Jahren (68). Im Vergleich waren in der vorliegenden Studie beide Geschlechter gleich häufig betroffen und das durchschnittliche Alter der Nicht-Kontaktlinsenträger betrug an der UKD 45,5 (19-64) Jahre.

Das Zeitintervall bis zur Diagnosestellung war bei den Nicht-Kontaktlinienträgern 8 Tage kürzer als bei den Kontaktlinienträgern. Dies bedeutet, dass das Nicht-Tragen von Kontaktlinsen an der UKD zu keiner Verzögerung in der Diagnosestellung führte. Auch der *Outcome* von Nicht-Kontaktlinienträgern war zwar etwas schlechter im Vergleich zu Kontaktlinienträgern, unterschied sich jedoch nicht signifikant beim Vergleich beider Gruppen ($P = 0,66$).

Dies widerspricht den Ergebnissen von Chynn et al., der eine vergleichende Studie über AK Fällen von Kontaktlinienträgern und Nicht-Kontaktlinienträgern durchführte. Er kam zu dem Ergebnis, dass in seiner Studie die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung bei Nicht-Kontaktlinienträgern signifikant länger war und die Nichtkontaktlinienträger einen schlechteren *Outcome* aufwiesen (69). Allerdings beinhaltete seine Studie nur eine kleine Fallzahl ($n = 11$) (69).

AK-Fälle von Nicht-Kontaktlinienträgern stehen meist in einem Zusammenhang mit einem Trauma der Hornhaut oder sind auf die Exposition gegenüber Wasser zurückzuführen (100). Auch sind Fälle von Nicht-Kontaktlinienträgern bekannt, die nach einem operativen Eingriff aufgetreten sind (101). Unter den sechs Nicht-Kontaktlinienträgern dieser Studie berichtete keiner über eine Augenverletzungen, noch trat die Erkrankung nach Augenoperationen auf. Jedoch gaben 50 % der Nicht-Kontaktlinienträger an, regelmäßig Schwimmen zu gehen. Unter diesen befand sich eine Patientin, die wöchentlich das Schwimmbad besuchte und angab, dass die Infektion direkt nach einem Schwimmbadbesuch auftrat.

Eine Fehldiagnose wurde in 83,3 % der Fälle gestellt. Unter den Fehldiagnosen bei Nicht-Kontaktlinienträgern fanden sich in je 33,3 % der Fälle Herpeskeratitis und bakterielle Keratitis und in 16,7 % Keratokonjunktivitis epidemica. In der vorliegenden Arbeit wurde bei keinem der Nicht-Kontaktlinienträger die Akanthamöbenkeratitis mit antimykotischen Arzneimitteln behandelt. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem Ergebnis der Studie von Sharma et al., in dessen Studie 45,4 % der Patienten behandelt wurden, als ob eine mykotische Keratitis vorlag, was an der hohen Inzidenz mykotischer Keratitiden in Indien liegen kann (68).

6.6 Klinisches Bild

Die Akanthamöbenkeratitis gestaltet sich klinisch vielfältig (20). Das in der Literatur beschriebene typische Krankheitsbild beinhaltet ein Ringinfiltrat, eine pseudodendritiforme Epitheliopathie, eine Perineuritis und multifokale stromale Infiltrationen (20). Desweiteren können eine Limbitis und eine Uveitis anterior bestehen (21). In späteren Stadien kann sich ein Hypopyon, eine Skleritis oder ein Sekundärglaukom entwickeln (21).

In der vorliegenden Studie trat ein Ringinfiltrat in 79,9 % der Fälle auf, die pseudodendritiforme Epitheliopathie in 22,0 % der Patienten, eine Perineuritis in 27,1 % und stromale Infiltrationen sogar in 96,6 % der Fälle. Die perineuralen Infiltrate sind pathognomonisch für die AK und zeigen eine radiale Anordnung (20, 22, 75). Im Vergleich gaben Ross et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2014 mit 116 Patientenfällen folgende Ergebnisse an: Ringinfiltrat 29,3 %, radiale Perineuritis 21,6 %, multifokale stromale Infiltrate 30,2 % (74). Jiang et al. untersuchten 260 Fälle in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 und berichteten von einer Ringinfiltratrate von 41,1 % unter ihren Patienten (67). Dass die Ringinfiltratrate im Vergleich zu den vorher genannten Publikationen in der vorliegenden Arbeit so hoch ist, liegt daran, dass eine späte Diagnose (>30 Tagen) bei 67,3 % der Fälle gestellt wurde und das Krankheitsbild weit fortgeschritten war. Ringinfiltrate und Ulzerationen des Stromas treten nämlich erst einem Monat nach Krankheitsbeginn auf (21). In 27,3 % der Fälle wurde eine Diagnose sogar erst nach 100 Tagen gestellt. Im Vergleich dazu stand bei Ross et al. die Diagnose im Durchschnitt schon nach 27 Tagen (74).

In der Studie von Sharma et al. aus dem Jahr 2000 traten in 39 Fällen eine pseudodendritiforme Epitheliopathie nur in 2,5 % der Fälle auf (68). Die pseudodendritiforme Epitheliopathie kann zu Verwechslungen der Akanthamöbenkeratitis mit der Keratitis dendritica der Herpeskeratitis führen. In der Studie von Sharma et al. wurde nur in vier Fällen statt der AK eine virale Keratitis diagnostiziert, wohingegen in der vorliegenden Arbeit in 47,5 % der Fälle eine virale Keratitis bei einem Auftreten der pseudodendritiforme Epitheliopathie in 22 % Fällen initial angenommen wurde.

Ein Überschreiten der Infektion auf den Limbus wurde in 10,2 % der Augen dokumentiert. 23,7 % der Patienten entwickelten ein Hypopyon und 28,8 % als Spätzeichen persistierende vordere Synechien. In der Literatur tritt das Hypopyon in 12,9 % bis 53,8 % der Fälle auf (68, 74). Es wird als ein Zeichen der bakteriellen Superinfektion gewertet (95).

Nahezu typisch für die AK sind stärkste Augenschmerzen, die nicht im Verhältnis zum klinischen Befund stehen (20, 22). Sie sind auf die perineuralen Infiltrate zurückzuführen sind (20, 22). In der vorliegenden Arbeit litten bei Vorstellung 78,0 % der Patienten unter starken Schmerzen. Ein ähnliches Ergebnis berichteten Claerhout et al. In ihrer Studie gaben 71 % der Patienten starke Schmerzen an (26). In der Literatur wird aber auch von schmerzfreien Patienten berichtet (20, 27, 76). Dies bestätigt die vorliegende Arbeit, in der 20,3 % der Patienten nicht unter Schmerzen litten.

6.7 Fehldiagnosen

Da das klinische Bild und der Verlauf herpetischen, bakteriellen und mykotischen Keratitiden ähnlich ist, wird die Akanthamöbenkeratitis oft fehldiagnostiziert (23-26). In der vorliegenden Studie wurde eine Fehldiagnose in 81,4 % der Fälle gestellt. Dies ist keine besonders hohe Rate an Fehldiagnosen für diese Erkrankung. In der Literatur wurden in anderen Studien bis zu 90 % Fehldiagnosen gestellt (26, 94). Die diagnostische Verwechslung führt häufig zu Verspätungen in der Diagnosestellung und folglich zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes (29).

Die häufigste initiale Diagnose war in der vorliegenden Studie die Herpeskeratitis in 47,5 % der Fälle, gefolgt von der bakteriellen Keratitis mit 23,7 % und mykotischen Keratitis mit 3,4 %. Die häufige Verwechslung der Akanthamöbenkeratitis mit der Herpes simplex Virus Infektion ist auf die pseudodendritischen Veränderungen zurückzuführen, die Ähnlichkeiten mit den Epithelläsionen der Keratitis dendritica der Herpes simplex Virus Infektion haben (23, 25). Allerdings fehlen bei der Akanthamöbenkeratitis die terminalen Kölbchen (23, 25). Da aber in der vorliegenden Studie nur in 22 % der Fälle eine pseudodendritiforme Epitheliopathie vorlag, ist davon auszugehen, dass in einigen Fällen auch eine nicht nachgewiesene HSV-Co-Infektion bestanden hat.

Nachgewiesen superinfiziert mit Bakterien oder Pilzen waren in der vorliegenden Studie von den 59 Patienten 14,3 %. In der Literatur wird in anderen Studien zum Vergleich Superinfektionsraten von 13-26 % angegeben (21, 68, 94). Diese hohe Rate an Superinfektionen überrascht nicht, denn Bakterien sind neben Algen und Hefen Hauptnahrungsquelle von Akanthamöben (32, 36).

6.8 Diagnostik

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Bestätigung der Diagnose durch einen Nachweis von Akanthamöben nur in 52,5 % der Fälle (31/59) erreicht. Die meisten retrospektiven Studien schlossen im Gegensatz zu dieser nur Fälle mit bestätigter Diagnose durch histologischem oder mikrobiologischem Nachweis von Akanthamöben oder durch Identifizierung der Akanthamöben-Desoxyribonukleinsäure mittels PCR ein (67, 68, 74). In einigen dieser Studien wurden auch Diagnosen als bestätigt akzeptiert, deren Bestätigung auf konfokaler Mikroskopie basierte (67, 74). Die konfokale Mikroskopie erbringt jedoch keinen objektiven Nachweis von Akanthamöben, sondern kann die Diagnose nur erhärten und ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers (27).

Allerdings gibt es auch bedeutende Studien, in denen Patientenfälle ohne Nachweis eingeschlossen wurden (5, 21, 99). Radford et al. rechtfertigte den Einschluss von Fällen mit negativem Akanthamöbennachweis aufgrund der Tatsache, dass kein signifikanter Unterschied der *Outcomes* (gemessen anhand des Endvisus und der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs) festzustellen war, wenn Fälle mit bestätigter und vermuteter Diagnose verglichen wurden (5, 9, 21). In den zwei nationalen Studien aus Großbritannien von Radford et al. wurde in 50 % der Fälle ein Gewebenachweis erbracht (5, 9), in der vorliegenden Arbeit in 47,5 % der Fälle (28/59). Histologisch gelang ein Nachweis nur nach erfolgter pKP, als die Hornhaut schon gänzlich zerstört und durch ein Hornhauttransplantat ersetzt werden musste. Durch eine Abrasio oder Hornhautbiopsie werden die Akanthamöben nicht immer erfasst, da sie nur in geringer Anzahl in tiefen Schichten des Stromas bis hin zur Descement-Membran liegen (102). Erstrebenswert wäre in Zukunft dennoch ein Nachweis

vor Durchführung der pKP, um die antiamöbische Therapie früh im Krankheitsgeschehen einzuleiten und somit eine pKP zu verhindern.

Für die *in-vitro* Kultivierung zum Nachweis von Akanthamöben wurde in Studien von Großbritannien und der USA jedoch auch nur eine Sensitivität von 54-64 % angegeben (9, 21, 27). In der vorliegenden Arbeit wurden die Akanthamöben durch Kultivierung nur in sechs Fällen nachgewiesen. Die Verbreitung der PCR mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 100 % kann in Zukunft möglicherweise die Diagnose frühzeitiger sichern und so die Prognose dieser seltenen und schweren Erkrankung verbessern (27, 88).

6.9 Zeit bis zur Diagnosestellung

Je früher die Krankheit diagnostiziert wird, umso besser ist ihr *Outcome* (21, 26, 37). Für eine gute Prognose der Erkrankung muss ein möglichst kurzes Zeitintervall zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Beginn antiamöbischer Therapie eingehalten werden (26, 31).

In der vorliegenden Arbeit vergingen bis zur Diagnosestellung durchschnittlich 74 (3-299) Tage. In der Literatur kamen andere Studien zu deutlich kürzeren Ergebnissen: So vergingen in der Studie von Ross et al. aus dem Jahr 2014 bis zur Diagnosestellung nur 27 (0-296) Tage (74). In der Studie von Claerhout et al. betrug die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung ihrer 14 AK Fälle 34 (3-199) Tage (26). In der vorliegenden Arbeit wurde eine frühe Diagnose unter 30 Tagen nur in 32,7 % der Fälle gestellt.

Weshalb die Zeit bis zur Diagnosestellung in der vorliegenden Arbeit so lange war, kann retrospektiv nur ansatzweise geklärt werden. Sicherlich trägt die hohe Rate an Fehldiagnosen dazu bei, denn bei dem Vergleich von Fällen mit und ohne Fehldiagnosen ist ein signifikanter Unterschied feststellbar ($P = 0,001$): In Fällen mit initial korrekter Diagnose betrug die Zeit bis zur AK Diagnose nur 8 (3-17) Tage, bei vorausgegangener Fehldiagnose jedoch 85 (7-299) Tage. Auch ist das Alter der Patienten bedeutsam, bei Patienten unter oder gleich 40 Jahren betrug die Zeit bis zur AK Diagnose 64 (5-299) Tage verglichen mit 87 (3-270) Tage für Patienten über 40 Jahre. Im Gegensatz zur Studie von Ross et al. zeigte sich im direkten Vergleich dieser beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied ($P = 0,11$) (74).

Außerdem gilt zu berücksichtigen, dass die Zeit bis zur Diagnosestellung während der Studie kontinuierlich abnahm. So vergingen für die Fälle in den ersten fünf Jahren dieser Studie (zwischen 01.01.1993 und 31.12.1998) bis zur Diagnosestellung noch durchschnittlich 112 Tage, während die Ärzte für die letzten Fälle dieser Studie (Fälle vom 01.01.2011 bis 01.03.2014) nur noch 50 Tage durchschnittlich benötigten.

6.10 Therapie

Aufgrund der geringen Fallzahlen ist keine medikamentöse Empfehlung zur Behandlung der Akanthamöbenkeratitis in der Literatur verfügbar, die auf eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie basiert (22). Dart et al. revidierte und verglich in seinem 2009 erschienen Update über die Diagnostik und Therapie der AK in vitro Studien und verschiedene Fallserien und kam zu dem Entschluss, dass in der topischen Therapie Biguanide mit oder ohne Ergänzung von Diamidinen gegenwärtig die Therapie der Wahl darstellen (27). Manche Autoren empfehlen zusätzlich zu Biguaniden und Diamidinen die Verabreichung von Neomycin Augentropfen (21, 95). Dart et al jedoch sind der Meinung, dass Neomycin keine Rolle in der modernen Therapie der AK spielt, da es ineffektiv gegen Zysten und wie alle Aminoglykoside toxisch für das Hornhautepithel ist (27).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Biguanid PHMB (Polyhexamethylen-Biguanid) 0,02 % und das Diamidin Propamidin 0,01 % in 94,9 % der Fälle angewendet. Außerdem wurde in allen Fällen Antibiotika eingesetzt. Das Antibiotikum Neomycin ist nur als Kombinationspräparat (Polyspectran® oder Isopto-Max®) erhältlich und wurde in 34,2 % der Fälle angewendet.

Zusätzlich zur antiamöbischen Therapie mit PHMB, Propamidin und der Antibiotikagabe wurden in der vorliegenden Arbeit auch in 66,1 % der Fälle lokale Steroide appliziert. Die Anwendung von Steroiden ist umstritten, da es zum einen eine Immunsuppression hervorruft und so die Abwehr des Wirts schwächt, zum anderen aber das entzündliche Geschehen eindämmt und so die Prognose begünstigen kann (22). In besonders schweren Verläufen wie bei dem Vorliegen einer Skleritis werden Steroide empfohlen (27).

Die durchschnittliche Gabe der antiämöbischen Therapie erstreckte sich in der vorliegenden Arbeit über einen Zeitraum von 5,6 Monaten. Im Vergleich wurden in den zwei nationalen Umfragen aus Großbritannien die Therapie durchschnittlich 4-5 (0,5-50) Monate verabreicht (5, 9). Ein ähnliches Resultat zeigte die Studie von Jiang et al. aus China mit einer durchschnittlichen Therapiezeit von 5 Monaten (67). Reinhard et al. hingegen empfehlen eine Ausschleichphase der antiämöbischen Therapie von 6 bis 12 Monaten (22).

In dieser Studie war die medikamentöse Therapie häufig nicht ausreichend um das Krankheitsgeschehen zu beherrschen, so dass in 55,9 % der Fälle eine pKP durchgeführt werden musste. Der ausbleibende Erfolg der medikamentösen Therapie in dieser Studie ist unter anderem auf ihre späte Gabe in der schon fortgeschrittenen Krankheit zurückzuführen. So vergingen durchschnittlich 74 Tage bis zur Verabreichung der antiämöbischen Therapie, wohingegen in der Studie von Ross et al. durchschnittlich nach nur 27 Tage eine AK-spezifische Therapie eingeleitet werden konnte und so nur in 33,3 % der Fälle eine pKP durchgeführt werden musste (74). In der Studie von Jiang et al. aus China erforderten 46,7 % der Fälle eine Keratoplastik und in einer Studie der Harvard Medical School (Boston, USA) 53,3 % (67, 103).

Diese hohen Prozentsätze zeigen, dass effektiver wirkende Medikamente gebraucht werden (27), nicht zuletzt da Akanthamöben gegenüber Biguanide trotz ihrer in vitro Wirksamkeit in 5 % der Fälle eine in vivo Resistenz haben (27).

6.11 Outcome

Der durchschnittliche Visus stieg sowohl bei den ausschließlich medikamentös behandelten Augen, als auch bei den operierten Augen signifikant an. Eine Visusbesserung am Therapieende erreichten in der vorliegenden Arbeit 70 % der Patienten. Einen Visus von 6/12 und besser erreichten 51 % der Patienten. Zum Vergleich erreichten in der Studie von Tanhehco aus der USA 66,5 % der Patienten eine Visusbesserung und 40 % einen Endvisus von 20/40 und besser (103). In der Studie von Bacon et al. erreichten sogar 79 % der Patienten einen Endvisus von 6/12 und besser (21). In vielen Studien wurde gezeigt, dass der *Outcome*, das heißt der Endvisus, abhängig von dem Zeitraum zwischen dem

Symptombeginn und dem Beginn der antiamöbischen Therapie ist und die Prognose umso besser, je kürzer dieses Intervall ist (21, 26, 27, 31, 104, 105).

Auch in der vorliegenden Arbeit ist dieses Intervall von Bedeutung. Bei dem Vergleich der ausschließlich medikamentös behandelten Patienten mit dem operativ versorgten Patienten fiel auf, dass das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung nahezu doppelt so lang bei den Patienten mit pKP war. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung.

In der vorliegenden Arbeit erreichten Patienten mit erhaltener Steroidtherapie einen schlechteren Endvisus als Patienten ohne Steroidapplikation. Dies ist nicht auf das Versagen der Steroidtherapie zurückzuführen, sondern vielmehr werden Steroide besonders bei schweren Verläufen angewendet. Bei diesen Fällen fällt der *Outcome* entsprechend schlechter aus.

6.12 Schwächen und Stärken der Arbeit

In dieser Studie wurden auch Fälle ohne Nachweis von Akanthamöben aufgenommen. Dies könnte eine Schwäche der Studie sein. Da aber der Nachweis von Akanthamöben via Kultivierung und Histologie in 40-50 % negativ ist (27), und die PCR als Verfahren zum Nachweis der Akanthamöben mit höherer Sensitivität und Spezifität erst im Verlauf der Studie eingeführt worden ist, ist davon auszugehen, dass alle Patienten dieser Studie an einer Akanthamöbenkeratitis litten. Zumal sie die passenden klinischen Befunde hatten, für die AK typische Risikofaktoren vorlagen und sie auf die antiamöbische Therapie ansprachen.

Hervorzuheben ist, dass es bisher in der Vergangenheit keine Studie eines Hornhautzentrums in Deutschland gegeben hat, die eine vergleichbar hohe Fallzahl aufweisen konnte. Allerdings werden gegenwärtig alle gesicherten Fälle an Augenkliniken in Deutschland in einem Akanthamöbenkeratitis-Register zusammengetragen, um Unklarheiten dieser seltenen Erkrankung zu beseitigen. Eine erste Publikation ist im April 2015 erschienen (95).

7 Schlussfolgerungen

- 86,4 % der Patienten dieser Studie waren Kontaktlinsenträger.
- Die Diagnosestellung einer Akanthamöbenkeratitis ist eine Herausforderung. 81,4 % der Patienten mit Akanthamöbenkeratitis erhielten in dieser Studie zunächst eine Fehldiagnose.
- Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bestimmt den *Outcome* der Erkrankung.
- Für die frühzeitige Einleitung der antiamöbischen Therapie müssen Akanthamöben mittels Kultivierung, Histologie oder PCR nachgewiesen werden. In dieser Studie erfolgte in vielen Fällen erst ein Nachweis nach der perforierenden Keratoplastik, wenn die Hornhaut schon ersetzt werden musste.
- Um das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung kurz zu halten und somit den *Outcome* zu verbessern, ist es erforderlich, dass niedergelassene und Klinik-Ärzte bei dem Vorliegen von Risikofaktoren bei jeder atypischen Keratitis an die Möglichkeit einer Akanthamöbenkeratitis denken.
- Einen bedeutenden Stellenwert dieser Erkrankung nimmt die Prävention ein. Dazu ist es notwendig, Kontaktlinsenträger über Hygienemaßnahmen zu schulen (21, 37).

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Naginton J, Watson PG, Playfair TJ, McGill J, Jones BR, Steele AD. Amoebic infection of the eye. *Lancet*. 1974;2(7896):1537-40.
2. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of *Acanthamoeba* keratitis in the United States. *American journal of ophthalmology*. 1989;107(4):331-6.
3. Schaumberg DA, Snow KK, Dana MR. The epidemic of *Acanthamoeba* keratitis: where do we stand? *Cornea*. 1998;17(1):3-10.
4. Seal DV. *Acanthamoeba* keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye*. 2003;17(8):893-905.
5. Radford CF, Minassian DC, Dart JK. *Acanthamoeba* keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(5):536-42.
6. Tachikawa T, Ishibashi Y, Fujisawa S, Takazawa S, Nyunt AK, Miyanaga Y. [A nationwide survey on the occurrence of amoebic keratitis in Japan]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1995;99(1):68-75.
7. Murdoch D, Gray TB, Cursons R, Parr D. *Acanthamoeba* keratitis in New Zealand, including two cases with in vivo resistance to polyhexamethylene biguanide. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998;26(3):231-6.
8. Omana-Molina M, Vanzzini-Zago V, Hernandez-Martinez D, Gonzalez-Robles A, Salazar-Villatoro L, Ramirez-Flores E, et al. *Acanthamoeba* genotypes T3 and T4 as causative agents of amoebic keratitis in Mexico. *Parasitology research*. 2015.
9. Radford CF, Lehmann OJ, Dart JK. *Acanthamoeba* keratitis: multicentre survey in England 1992-6. National *Acanthamoeba* Keratitis Study Group. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(12):1387-92.
10. Carvalho FR, Foronda AS, Mannis MJ, Hofling-Lima AL, Belfort R, Jr., de Freitas D. Twenty years of *acanthamoeba* keratitis. *Cornea*. 2009;28(5):516-9.
11. Stehr-Green JK, Bailey TM, Brandt FH, Carr JH, Bond WW, Visvesvara GS. *Acanthamoeba* keratitis in soft contact lens wearers. A case-control study. *Jama*. 1987;258(1):57-60.
12. Radford CF, Bacon AS, Dart JK, Minassian DC. Risk factors for *acanthamoeba* keratitis in contact lens users: a case-control study. *Bmj*. 1995;310(6994):1567-70.
13. Seal DV, Kirkness CM, Bennett HG, Peterson M, Keratitis Study G. *Acanthamoeba* keratitis in Scotland: risk factors for contact lens wearers. *Cont Lens Anterior Eye*. 1999;22(2):58-68.
14. Seal D, Stapleton F, Dart J. Possible environmental sources of *Acanthamoeba* spp in contact lens wearers. *The British journal of ophthalmology*. 1992;76(7):424-7.
15. Kilvington S, Larkin DF, White DG, Beeching JR. Laboratory investigation of *Acanthamoeba* keratitis. *Journal of clinical microbiology*. 1990;28(12):2722-5.
16. Siddiqui R, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Acanthamoeba*. *Parasites & vectors*. 2012;5:6.
17. Wang SS, Feldman HA. Isolation of *hartmannella* species from human throats. *The New England journal of medicine*. 1967;277(22):1174-9.
18. Khan NA. Pathogenesis of *Acanthamoeba* infections. *Microbial pathogenesis*. 2003;34(6):277-85.
19. Clarke DW, Niederkorn JY. The pathophysiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Trends in parasitology*. 2006;22(4):175-80.
20. Illingworth CD, Cook SD. *Acanthamoeba* keratitis. *Survey of ophthalmology*. 1998;42(6):493-508.
21. Bacon AS, Frazer DG, Dart JK, Matheson M, Ficker LA, Wright P. A review of 72 consecutive cases of *Acanthamoeba* keratitis, 1984-1992. *Eye*. 1993;7 (Pt 6):719-25.

22. Reinhard T, Behrens-Baumann W. [Anti-infective drug therapy in ophthalmology--part 4: acanthamoeba keratitis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2006;223(6):485-92.
23. Szentmary N, Goebels S, Matoula P, Schirra F, Seitz B. [Acanthamoeba keratitis--a rare and often late diagnosed disease]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(5):521-8.
24. Johns KJ, O'Day DM, Head WS, Neff RJ, Elliott JH. Herpes simplex masquerade syndrome: acanthamoeba keratitis. *Current eye research*. 1987;6(1):207-12.
25. Perry HD, Donnenfeld ED, Foulks GN, Moadel K, Kanellopoulos AJ. Decreased corneal sensation as an initial feature of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1565-8.
26. Claerhout I, Goegebuer A, Van Den Broecke C, Kestelyn P. Delay in diagnosis and outcome of Acanthamoeba keratitis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2004;242(8):648-53.
27. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(4):487-99 e2.
28. Elder MJ, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and Acanthamoeba keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994;35(3):1059-64.
29. Kluppel M, Reinhard T, Sundmacher R, Daicker B. [Therapy of advanced amoeba keratitis with keratoplasty a chaud and adjuvant cryotherapy]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1997;94(2):99-103.
30. Meltendorf C, Duncker G. [Acanthamoeba keratitis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2011;228(3):R29-43.
31. Bacon AS, Dart JK, Ficker LA, Matheson MM, Wright P. Acanthamoeba keratitis. The value of early diagnosis. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1238-43.
32. Khan NA. Acanthamoeba: biology and increasing importance in human health. *FEMS microbiology reviews*. 2006;30(4):564-95.
33. Marciano-Cabral F, Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(2):273-307.
34. Niederkorn JY, Alizadeh H, Leher H, McCulley JP. The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 1999;1(6):437-43.
35. Lorenzo-Morales J, Martin-Navarro CM, Lopez-Arencibia A, Arnalich-Montiel F, Pinero JE, Valladares B. Acanthamoeba keratitis: an emerging disease gathering importance worldwide? *Trends in parasitology*. 2013;29(4):181-7.
36. Weekers PH, Bodelier PL, Wijen JP, Vogels GD. Effects of Grazing by the Free-Living Soil Amoebae Acanthamoeba castellanii, Acanthamoeba polyphaga, and Hartmannella vermiformis on Various Bacteria. *Applied and environmental microbiology*. 1993;59(7):2317-9.
37. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*. 2015;22:10.
38. Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2007;50(1):1-26.
39. Aksozek A, McClellan K, Howard K, Niederkorn JY, Alizadeh H. Resistance of Acanthamoeba castellanii cysts to physical, chemical, and radiological conditions. *The Journal of parasitology*. 2002;88(3):621-3.
40. Mazur T, Hadas E, Iwanicka I. The duration of the cyst stage and the viability and virulence of Acanthamoeba isolates. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit*. 1995;46(2):106-8.
41. Burger G, Plante I, Lonergan KM, Gray MW. The mitochondrial DNA of the amoeboid protozoon, Acanthamoeba castellanii: complete sequence, gene content and genome organization. *Journal of molecular biology*. 1995;245(5):522-37.

42. Preston TM, Richards H, Wotton RS. Locomotion and feeding of *Acanthamoeba* at the water-air interface of ponds. *FEMS microbiology letters*. 2001;194(2):143-7.
43. Gast RJ, Ledee DR, Fuerst PA, Byers TJ. Subgenus systematics of *Acanthamoeba*: four nuclear 18S rDNA sequence types. *The Journal of eukaryotic microbiology*. 1996;43(6):498-504.
44. Fuerst PA, Booton GC, Crary M. Phylogenetic analysis and the evolution of the 18S rRNA gene typing system of *Acanthamoeba*. *The Journal of eukaryotic microbiology*. 2015;62(1):69-84.
45. Corsaro D, Walochnik J, Kohsler M, Rott MB. *Acanthamoeba* misidentification and multiple labels: redefining genotypes T16, T19, and T20 and proposal for *Acanthamoeba micheli* sp. nov. (genotype T19). *Parasitology research*. 2015;114(7):2481-90.
46. Maciver SK, Asif M, Simmen MW, Lorenzo-Morales J. A systematic analysis of *Acanthamoeba* genotype frequency correlated with source and pathogenicity: T4 is confirmed as a pathogen-rich genotype. *European journal of protistology*. 2013;49(2):217-21.
47. Walochnik J, Scheikl U, Haller-Schober EM. Twenty years of *acanthamoeba* diagnostics in Austria. *The Journal of eukaryotic microbiology*. 2015;62(1):3-11.
48. Ibrahim YW, Boase DL, Cree IA. Factors affecting the epidemiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmic epidemiology*. 2007;14(2):53-60.
49. Ben Salah S, Makni F, Cheikrouhou F, Ben Zina Z, Mlik M, Feki J, et al. [*Acanthamoeba* keratitis: about the first two Tunisian cases]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007;100(1):41-2.
50. Leck AK, Matheson MM, Hagan M, Ackuaku E. *Acanthamoeba* keratitis in Ghana. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(10):1187-8.
51. Roussel TJ, Badenoch PR, Chandraratnam E, Coster DJ. *Acanthamoebic* keratitis in a healthy Australian man. *Med J Aust*. 1985;143(12-13):615-7.
52. Aasly K, Bergh K. *Acanthamoeba* keratitis; report of the first Norwegian cases. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(5):698-701.
53. Sharma S, Gopalakrishnan S, Aasuri MK, Garg P, Rao GN. Trends in contact lens-associated microbial keratitis in Southern India. *Ophthalmology*. 2003;110(1):138-43.
54. Lam DS, Houang E, Fan DS, Lyon D, Seal D, Wong E, et al. Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong: comparison with Europe and North America. *Eye*. 2002;16(5):608-18.
55. Graffi S, Peretz A, Jabaly H, Koiefman A, Naftali M. *Acanthamoeba* keratitis: study of the 5-year incidence in Israel. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(11):1382-3.
56. Jones DB, Visvesvara GS, Robinson NM. *Acanthamoeba polyphaga* keratitis and *Acanthamoeba* uveitis associated with fatal meningoencephalitis. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1975;95(2):221-32.
57. Witschel H, Sundmacher R, Seitz HM. [Amebic keratitis: clinico-histopathologic case report]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1984;185(1):46-9.
58. Foulks GN. Prolonging contact lens wear and making contact lens wear safer. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(2):369-73.
59. Carnt N, Stapleton F. Strategies for the prevention of contact lens-related *Acanthamoeba* keratitis: a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36(2):77-92.
60. Raali E, Vaahtoranta-Lehtonen HH, Lehtonen OP. Detachment of trophozoites of *Acanthamoeba* species from soft contact lenses with BEN22 detergent, BioSoak, and Renu multi-purpose solutions. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*. 2001;27(3):155-8.
61. Hammersmith KM. Diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *Current opinion in ophthalmology*. 2006;17(4):327-31.
62. Verani JR, Lorick SA, Yoder JS, Beach MJ, Braden CR, Roberts JM, et al. National outbreak of *Acanthamoeba* keratitis associated with use of a contact lens solution, United States. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(8):1236-42.

63. Joslin CE, Tu EY, Shoff ME, Booton GC, Fuerst PA, McMahon TT, et al. The association of contact lens solution use and Acanthamoeba keratitis. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(2):169-80.
64. Hiti K, Walochnik J, Haller-Schober EM, Faschinger C, Aspöck H. Viability of Acanthamoeba after exposure to a multipurpose disinfecting contact lens solution and two hydrogen peroxide systems. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(2):144-6.
65. Beattie TK, Tomlinson A, Seal DV. Anti-Acanthamoeba efficacy in contact lens disinfecting systems. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(11):1319-20.
66. Lalitha P, Lin CC, Srinivasan M, Mascarenhas J, Prajna NV, Keenan JD, et al. Acanthamoeba keratitis in South India: a longitudinal analysis of epidemics. *Ophthalmic epidemiology*. 2012;19(2):111-5.
67. Jiang C, Sun X, Wang Z, Zhang Y. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *The ocular surface*. 2015;13(2):164-8.
68. Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(10):1103-8.
69. Chynn EW, Lopez MA, Pavan-Langston D, Talamo JH. Acanthamoeba keratitis. Contact lens and noncontact lens characteristics. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1369-73.
70. Page MA, Mathers WD. Acanthamoeba keratitis: a 12-year experience covering a wide spectrum of presentations, diagnoses, and outcomes. *J Ophthalmol*. 2013;2013:670242.
71. Yoder JS, Verani J, Heidman N, Hoppe-Bauer J, Alfonso EC, Miller D, et al. Acanthamoeba keratitis: the persistence of cases following a multistate outbreak. *Ophthalmic epidemiology*. 2012;19(4):221-5.
72. McAllum P, Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Slomovic A, Rootman D. Temporal and seasonal trends in Acanthamoeba keratitis. *Cornea*. 2009;28(1):7-10.
73. Mathers WD, Sutphin JE, Lane JA, Folberg R. Correlation between surface water contamination with amoeba and the onset of symptoms and diagnosis of amoeba-like keratitis. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(10):1143-6.
74. Ross J, Roy SL, Mathers WD, Ritterband DC, Yoder JS, Ayers T, et al. Clinical characteristics of Acanthamoeba keratitis infections in 28 states, 2008 to 2011. *Cornea*. 2014;33(2):161-8.
75. Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE, Robin JB. Radial keratoneuritis as a presenting sign in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology*. 1986;93(10):1310-5.
76. Stemberger K, Dick B, Kramann C, Thieme H, Weber A, Petry F, et al. [Painless acanthamoeba keratitis]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2007;104(5):415-7.
77. Szentmary N, Daas L, Matoula P, Goebels S, Seitz B. [Acanthamoeba keratitis]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2013;110(12):1203-10; quiz 11.
78. Mannis MJ, Tamaru R, Roth AM, Burns M, Thirkill C. Acanthamoeba sclerokeratitis. Determining diagnostic criteria. *Archives of ophthalmology*. 1986;104(9):1313-7.
79. Lee GA, Gray TB, Dart JK, Pavesio CE, Ficker LA, Larkin DF, et al. Acanthamoeba sclerokeratitis: treatment with systemic immunosuppression. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1178-82.
80. Iovieno A, Gore DM, Carnt N, Dart JK. Acanthamoeba sclerokeratitis: epidemiology, clinical features, and treatment outcomes. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2340-7.
81. Pfister DR, Cameron JD, Krachmer JH, Holland EJ. Confocal microscopy findings of Acanthamoeba keratitis. *American journal of ophthalmology*. 1996;121(2):119-28.
82. Kitzmann AS, Goins KM, Sutphin JE, Wagoner MD. Keratoplasty for treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology*. 2009;116(5):864-9.
83. Mathers WD, Nelson SE, Lane JL, Wilson ME, Allen RC, Folberg R. Confirmation of confocal microscopy diagnosis of Acanthamoeba keratitis using polymerase chain reaction analysis. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(2):178-83.

84. Kanavi MR, Javadi M, Yazdani S, Mirdehghanm S. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea*. 2007;26(7):782-6.
85. Thebpatiphat N, Hammersmith KM, Rocha FN, Rapuano CJ, Ayres BD, Laibson PR, et al. Acanthamoeba keratitis: a parasite on the rise. *Cornea*. 2007;26(6):701-6.
86. Wilhelmus KR, Osato MS, Font RL, Robinson NM, Jones DB. Rapid diagnosis of Acanthamoeba keratitis using calcofluor white. *Archives of ophthalmology*. 1986;104(9):1309-12.
87. Seal D, Hay J, Kirkness C, Morrell A, Booth A, Tullo A, et al. Successful medical therapy of Acanthamoeba keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye*. 1996;10 (Pt 4):413-21.
88. Lehmann OJ, Green SM, Morlet N, Kilvington S, Keys MF, Matheson MM, et al. Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(7):1261-5.
89. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(1):130-5.
90. Duguid IG, Dart JK, Morlet N, Allan BD, Matheson M, Ficker L, et al. Outcome of acanthamoeba keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1587-92.
91. Wright P, Warhurst D, Jones BR. Acanthamoeba keratitis successfully treated medically. *The British journal of ophthalmology*. 1985;69(10):778-82.
92. Hay J, Kirkness CM, Seal DV, Wright P. Drug resistance and Acanthamoeba keratitis: the quest for alternative antiprotozoal chemotherapy. *Eye*. 1994;8 (Pt 5):555-63.
93. Ishibashi Y, Matsumoto Y, Kabata T, Watanabe R, Hommura S, Yasuraoka K, et al. Oral itraconazole and topical miconazole with debridement for Acanthamoeba keratitis. *American journal of ophthalmology*. 1990;109(2):121-6.
94. Sun X, Zhang Y, Li R, Wang Z, Luo S, Gao M, et al. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology*. 2006;113(3):412-6.
95. Daas L, Szentmary N, Eppig T, Langenbacher A, Hasenpus A, Roth M, et al. [The German Acanthamoeba keratitis register: Initial results of a multicenter study]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2015;112(9):752-63.
96. Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JK. Therapeutic and optical keratoplasty in the management of Acanthamoeba keratitis: risk factors, outcomes, and summary of the literature. *Ophthalmology*. 2015;122(1):17-24.
97. Awwad ST, Parmar DN, Heilman M, Bowman RW, McCulley JP, Cavanagh HD. Results of penetrating keratoplasty for visual rehabilitation after Acanthamoeba keratitis. *American journal of ophthalmology*. 2005;140(6):1080-4.
98. Binder PS. Cryotherapy for medically unresponsive acanthamoeba keratitis. *Cornea*. 1989;8(2):106-14.
99. Illingworth CD, Cook SD, Karabatsas CH, Easty DL. Acanthamoeba keratitis: risk factors and outcome. *The British journal of ophthalmology*. 1995;79(12):1078-82.
100. Sharma S, Srinivasan M, George C. Acanthamoeba keratitis in non-contact lens wearers. *Archives of ophthalmology*. 1990;108(5):676-8.
101. Parrish CM, Head WS, O'Day DM, Rowlett W. Acanthamoeba keratitis following keratoplasty without other identifiable risk factors. *Archives of ophthalmology*. 1991;109(4):471.
102. Hager T, Hasenpus A, Stachon T, Seitz B, Szentmary N. Crosslinking and corneal cryotherapy in acanthamoeba keratitis - a histological study. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2015.
103. Tanhehco T, Colby K. The clinical experience of Acanthamoeba keratitis at a tertiary care eye hospital. *Cornea*. 2010;29(9):1005-10.

104. Park DH, Palay DA, Daya SM, Stulting RD, Krachmer JH, Holland EJ. The role of topical corticosteroids in the management of Acanthamoeba keratitis. *Cornea*. 1997;16(3):277-83.
105. Moore MB, McCulley JP. Acanthamoeba keratitis associated with contact lenses: six consecutive cases of successful management. *The British journal of ophthalmology*. 1989;73(4):271-5.

Danksagung

Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T. Fuchsluger hat mir durch die Überlassung des interessanten Themas und durch seine Betreuung die Doktorarbeit ermöglicht. Für seine stetige Unterstützung, seinen Rat und seiner konstruktiven Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes bin ich ihm sehr dankbar. Darüber hinaus danke ich allen denjenigen, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Die Grundlage für meine Arbeit haben in vielerlei Hinsicht meine Großeltern, Eltern und Geschwister, und mein Mann François geschaffen ohne deren Unterstützung ein Abschluss so nicht möglich gewesen wäre. Meinem Vater und meiner Mutter danke ich von Herzen, dass sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung jederzeit behilflich waren.