

Einführung

O. Assadian, A. Bialasiewicz, K. Falke, R. F. Guthoff, A. Kramer, S. Peschel,
U. Pleyer, B. Seitz, P. Steven, N. Szentmáry, A. Zhivov

- 1.1 Hintergrund/Diagnostische Grundkonzepte – 4**
 - 1.1.1 Allgemeine Prinzipien und „Philosophie“ zur Behandlung okularer Entzündungen (*engl. general principles, diagnostic concepts, history on ocular inflammation*) – 4
 - 1.1.2 Grundzüge: Immunologie/Entzündung (*engl. basics of clinical immunology, inflammation pathways*) – 6
 - 1.1.3 Korrelation: (Leit)befund-Morphologie bei Konjunktivitis/Keratitis (*engl. key features, conjunctivitis, keratitis*) – 8
 - 1.1.4 Stellenwert der mikrobiologischen Labordiagnostik bei Konjunktivitis und Keratitis (*engl. microbiology conjunctivitis, keratitis*) – 9
 - 1.1.5 Bildgebende Diagnostik bei entzündlichen Augenerkrankungen (*engl. Confocal microscopy, diagnostic procedure, imaging techniques*) – 14
 - 1.2 Therapie: Grundkonzepte/Prinzipien – 23**
 - 1.2.1 Antinfektive Therapie bei Konjunktivitis und Keratitis (*engl. conjunctivitis, keratitis, therapy*) – 23
 - 1.2.2 Antientzündliche und Immunmodulatorische Therapie bei Konjunktivitis und Keratitis (*engl. Anti-inflammatory agents, immune modulation, immunomodulatory, keratitis, conjunctivitis*) – 33
 - 1.3 Chirurgische Maßnahmen bei entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts (VAA) – 36**
 - 1.3.1 Photodynamische Therapie (PDT) bei infektiöser Keratitis (*engl. surgery, inflammatory disease, anterior eye segment*) – 36
- Literatur – 38**

1.1 Hintergrund/Diagnostische Grundkonzepte

1.1.1 Allgemeine Prinzipien und „Philosophie“ zur Behandlung okularer Entzündungen (engl. *general principles, diagnostic concepts, history on ocular inflammation*)

U. Pleyer

Ein Rückblick

Ein kurzer Blick in die Geschichte zeigt, dass bereits im alten Ägypten dem Problem entzündlicher Augenveränderungen und auch deren Behandlung besondere Beachtung gezollt wurde. Erste Berichte zur Behandlung von Wundverletzungen können bis ca. 2600 v. Chr. zurückdatiert werden. Später im sog. „Papyrus Ebers“ (ca. 1500 v. Chr.) wurden bereits Behandlungen mit antientzündlich wirksamen Heilpflanzen, aber auch Wirkstoffen wie Zink, Kupfer und Antimon berichtet. Sowohl eine antientzündlich ausgerichtete Behandlung des Trachoms als auch die Bedeutung der Pupillenerweiterung bei intraokularer Entzündung waren bereits als Prinzipien erkannt worden.

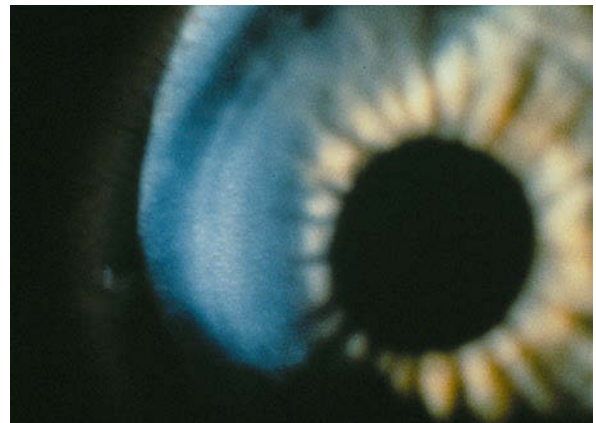
Die antike griechische Medizin unter Galen und Sokrates führte diese Tradition fort und fügte einige (eher wenige) Behandlungsansätze, z. B. bei Trübungen der Hornhaut, hinzu. Es sollte dann bis in das 19. Jahrhundert hinein dauern, bis Erkenntnisse aus Mikrobiologie und Immunologie einen raschen Wissensgewinn für die Genese und Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen brachte. Die Arbeiten von Pasteur und die Entdeckung von zirkulierenden Antikörpern durch Behring und Kitasato (1890–1892) hatten nachhaltigen Einfluss auf das Verständnis infektiöser und nicht infektiöser Augenerkrankungen (■ Abb. 1.1). In der Folge wurde das Auge eines der bevorzugten Organe zur Untersuchung entzündlicher und immunmediierter Mechanismen.

Grundlegende Erkenntnisse

Bereits 1906 propagierte der Ophthalmologe Anton Elschning eine Autoimmunpathogenese der sympathischen Ophthalmie. Zusammen mit dem Immunologen Weil postulierte er, dass ein Antigen des verletzten Auges zu einer „Überempfindlichkeit“ des nicht betroffenen zweiten Auges führte. Schließlich gelang es ihnen, in tierexperimentellen Untersuchungen Uveapigment als auslösendes Antigen herauszustellen. Wenige Jahre später gelang es Karl Wessely, den nach ihm benannten immunpathologischen Hornhautprozess („Wessely-Ring“, ■ Abb. 1.2), durch Injektion von Antigen in die Hornhaut eines sensibilisierten Kaninchens zu provozieren.



■ Abb. 1.1 Emil von Behring und Shibasaburo Kitasato zeigten 1890, dass Diphtherie-Antitoxin-Serum gegen eine letale Dosis von Diphtherie-Toxin schützte. Ein erster Einsatz eines Anti-Diphtherie-Serums erfolgte Weihnachten 1891



■ Abb. 1.2 „Wessely-Ring“ in der Hornhaut eines 7-jährigen Kindes

Die Hornhaut und der vordere Augenabschnitt blieben für Immunologen und wissenschaftlich interessierte Ophthalmologen, insbesondere aufgrund des „immunologischen Privilegs“, eine bevorzugte Region für Experimente, die zu grundlegenden Erkenntnissen führten. Peter Brian

Medawar erkannte die Bedeutung des immunologischen Privilegs für die Allograftreaktion nach Hornhauttransplantation und den afferenten und efferenten Wege der Immunreaktion. Nur wenig später konnten Hans Goldmann und Rudolf Witmer eindrücklich zeigen, dass intraokular spezifische Antikörper gebildet werden und für die Diagnose infektiöser Augenerkrankungen genutzt werden können (► Kap. 5).

Stets sind die grundlegenden Arbeiten zur Immunologie entzündlicher und infektiöser Augenerkrankungen von praktischer, diagnostischer und therapeutischer Bedeutung gewesen. Darüber hinaus haben sie deutlich auf die Entwicklung der Augenheilkunde Einfluss genommen. Historische Ereignisse waren das große Problem sich epidemisch ausbreitender Erblindungen durch venerische Erkrankungen und das Trachom nach Napoleons Ägypten Feldzügen. Dies führte schließlich zur Gründung erster Krankenanstalten für Augenerkrankungen in Frankreich.

Auch heute sind entzündliche Augenerkrankungen von tiefgreifender individueller und sozioökonomischer Bedeutung. So sind z. B. die finanziellen Aufwendungen zur Therapie intraokularer Entzündungen im jungen Erwachsenenalter höher, als zur Behandlung der diabetischen Retinopathie. Diese Herausforderung wurde lange wenig beachtet. Die Diagnostik bei diesen Patienten war wenig zielführend. „Fokussuche“ und Tuberkulose standen bei den diagnostischen Maßnahmen bis in die 1950er Jahre im Mittelpunkt. Das Engagement für eine zielgerichtete Therapie der Uveitis war begrenzt. Die Einführung von Kortikosteroiden war zwar ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung intraokularer Entzündungen, die damit verbundenen, vielfältigen Nebenwirkungen wurden jedoch auch bald erkannt und begrenzten den initialen Erfolg.

Die Herausforderung

Der sprunghafte Wissenszuwachs zu Beginn des 20. Jahrhunderts und das große Interesse an immunmedierten Mechanismen am Auge lebte in den 1970er- und 80er Jahren wieder auf. Neue Erkenntnisse zur Genese von Autoimmunerkrankungen, die genetischen Grundlagen und die HLA-Disposition für bestimmte Erkrankungen, aber auch die Wechselwirkungen zwischen Infektionserregern und Immunsystem standen im Fokus des Interesses. Für die praktische Betreuung des Patienten ergaben sich sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie neue Ansätze. Eine konsequente, „maßgeschneiderte Diagnostik“ begann sich z. B. für intraokulare Entzündungen zunehmend durchzusetzen. Die Orientierung an Leitbefunden und eine zielgerichtete Labordiagnostik zum Ausschluss infektiöser Erkrankungen unter Einbeziehung von genetischen Prädispositionen (HLA-B27, HLA-A29) wurden Routine (► Kap. 5). Mit zunehmend spezifischeren Wirkstoffen, wie Ciclosporin A, wurden konsequent neue Er-

kenntnisse für die Behandlung der Patienten umgesetzt. Die Bedeutung interdisziplinärer Zusammenarbeit wurde zunehmend erkannt und führte zur Etablierung von „Uveitis“- und „Entzündungszentren“¹. Dies hat sich in den letzten Jahren auch für die Anwendung neuer Wirkstoffe niedergeschlagen. Die rasanten Fortschritte in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen aus Rheumatologie, Dermatologie und Neurologie sind mit zeitlicher Verzögerung auch für die Ophthalmologie bedeutsam geworden. Das Interesse am „Immunorgan Auge“ ist erkennbar, wenngleich bedauert werden muss, dass dies oft deutlich zeitlich verzögert ist, und das ursprüngliche „Modellorgan“ Auge für immunologische Erkenntnis eher in den Hintergrund rückte.

Die Perspektive

Die herausgehobene Bedeutung des Sinnesorgans Auge und die große Bedeutung entzündlicher und infektiöser Erkrankungen des Sinnesorgans erfordern weitere Anstrengungen. Fortschritte in molekularbiologischer Diagnostik erlauben uns heute, rasch den Nachweis von spezifischen Erregern zu erbringen. Gleichzeitig muss jedoch erkannt werden, dass die Herausforderung, z. B. mit einem minimalen Probenvolumen umzugehen und die Anforderungen im routinemäßigem Diagnostikverfahren, nicht immer adäquat berücksichtigt werden. Mikrobiologische Labore, die lange Zeit Bestandteil von Augenkliniken waren, sind heute weitgehend verschwunden. Dies liegt z. T. auch an verbesserten therapeutischen Möglichkeiten. Hocheffektive, breit wirksame Lokalanthibiotika und Antiinfektiva haben dazu beigetragen, dass die Primärtherapie, z. B. bei Keratitis, häufig ohne vorherige, adäquate mikrobiologische Diagnostik erfolgt (► Kap. 5). Neue diagnostisch verwendbare Techniken, wie die konfokale Mikroskopie, sind zusätzlich hervorzuheben und ermöglichen einen unmittelbar morphologischen Befund, z. B. bei parasitären Hornhautinfektionen.

Die Behandlung von autoimmunologischen Erkrankungen des Auges wird vermutlich von der zunehmenden Armada hochspezifischer Wirkstoffe, insbesondere der Biologika, die bisher ausschließlich aus anderen Fachbereichen stammen, profitieren. Dies kann allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass nicht alle dieser Therapeutika in den unterschiedlichen Organsystemen ähnlich effektiv sind. „Überraschungen“ in klinischen Studien zeigen, dass nicht unbedenklich Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien an anderen Organsystemen 1:1 übertragbar sind.

1 Entzündungszentren: dgrh.de/entzuendungszentren.html, <http://inflammation-at-interfaces.de/> – Homepage Exzellenzzentrum Entzündung.

Ebenfalls zu erwarten ist, dass die Bedeutung individueller patientenspezifischer Faktoren wichtig wird. Dies kann sowohl für genetische Prädispositionen, z. B. für Infektionen, als auch für immunologische Fehlsteuerungen relevant werden. Für beide Situationen könnten sich Konsequenzen für Diagnostik, Behandlung und Prognose unserer Patienten ergeben.

Offene Fragen

Viele „einfache“ Fragen, die oft von Patienten gestellt werden, können nicht beantwortet werden. Welche Rolle kommt z. B. „Umwelteinflüssen“ zu? Spielen äußere Faktoren wie „Stress“ für Manifestation und Verlauf, z. B. bei intraokularer Entzündung, eine Rolle? Die Wechselwirkungen des Neuroendokrinen- und Immunsystems sind im Bereich der Augenheilkunde trotz vieler Hypothesen weitgehend unbekannt. Es ist keine Frage, dass viele Wissenslücken existieren.

Eine weitere wichtige Herausforderung ist das Interesse und die klinisch-wissenschaftliche Auseinandersetzung mit entzündlichen Augenerkrankungen bei jungen Kollegen zu wecken. Die raschen und spektakulären Erfolge refraktivchirurgischer Maßnahmen können zwar nicht geboten werden. Die intellektuellen Leistungen von Ophthalmologen und Kollegen aus anderen Fachbereichen zeigen allerdings, dass das Sinnesorgan Auge einen eigenen „Mikrokosmos“ für wissenschaftliche Fragestellungen darstellt. Dies hat früher oder später zur besseren Behandlung unserer Patienten beigetragen.

1.1.2 Grundzüge: Immunologie/ Entzündung (engl. *basics of clinical immunology, inflammation pathways*)

P. Steven

Das vordere Augensegment ist einem täglichen Ansturm von potentiellen Pathogenen, Allergenen und toxischen Substanzen ausgesetzt. Um Schädigungen des Auges zu verhindern, existiert eine hochwirksame Schleimhautbarriere der Augenoberfläche, die aus komplexen mechanischen und funktionellen Abwehrmechanismen zusammengesetzt ist. Diese Abwehrmechanismen sind jedoch nicht ausschließlich protektiv wirksam, sondern können im Rahmen von teils autoreaktiven Entzündungsreaktionen auch selbst Schädigungen der Schleimhaut und der darunter liegenden Gewebe des Auges verursachen. Aus diesem Grund existieren differenzierte Regulationsmechanismen, die eine adäquate Abwehr steuern und überschießende Entzündungsreaktionen unterbinden sollen. Diese Immunbalance ist nicht nur von herausragender Bedeu-

tung für einen Schutz der Augenoberfläche sondern aller okulären Gewebe und eine unbedingte Voraussetzung zum dauerhaften Erhalt der Sehfunktion.

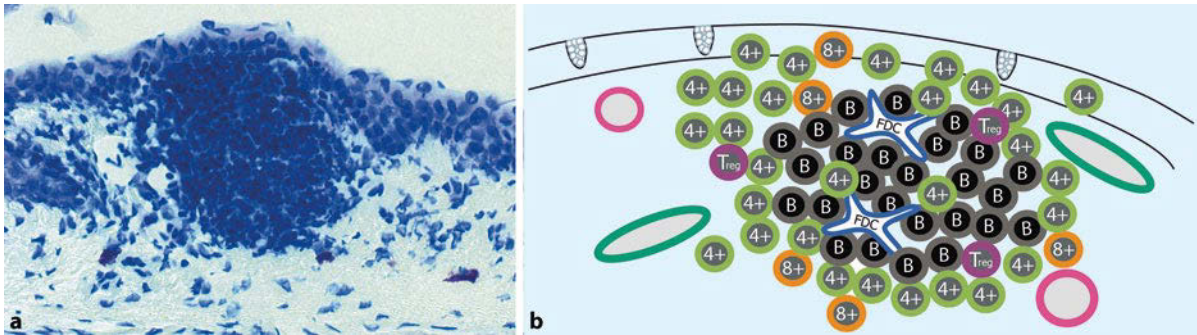
Schleimhautabwehr

Die Augenoberfläche des vorderen Augensegments enthält verschiedene Abwehrmechanismen, die in angeborene und erworbene Mechanismen eingeteilt werden können. Da zunehmend verstanden wird, dass beide Abwehrsysteme durch zahlreiche funktionelle Schnittstellen vernetzt sind, ist es sinnvoll, die Abwehrmechanismen gemäß ihrem Lokalisationsort und dem Weg potentieller Pathogene in das vordere Augensegment darzustellen. Im Folgenden werden daher die Abwehrmechanismen von Tränenfilm, Epithel und Bindehaut bzw. Hornhautstroma nacheinander beschrieben.

Tränenfilm

Der Tränenfilm enthält nach heutigem Kenntnisstand ungefähr 400 verschiedene Substanzen. Eine Abwehrfunktion besitzen vor allem antimikrobielle Peptide sowie Muzine und Immunglobuline (v. a. IgA). Antimikrobielle Peptide, wie Lysozym, Laktoferrin, Beta-Defensine, MMP7 u. v. m., werden zum angeborenen Immunsystem gezählt und erzeugen z. B. die Bildung von letal wirkenden Poren in der Zellwand von Mikroorganismen. Interessanterweise sind aufgrund dieses Wirkmechanismus Resistenzen, wie z. B. gegenüber Antibiotika, praktisch unbekannt. Antimikrobielle Peptide wirken außerdem chemotaktisch auf Zellen des erworbenen Immunsystems (APCs und T-Zellen), was die angesprochene enge funktionelle Vernetzung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem, demonstriert.

Muzine Muzine sind Peptide, die viele unterschiedliche Zuckerseitenketten enthalten und somit zahlreiche Bindungsstellen sowohl für Interaktionen mit Körperzellen der Augenoberfläche als auch Pathogenen aufweisen. Aktuell sind 19 verschiedene Muzine bekannt, die in **Gel-bildende** und **Membran-gebundene Muzinen** eingeteilt und von allen Epithelzellen der Augenoberfläche, inklusive Becherzellen, sezerniert werden und/oder in der Zellmembran verankert sind. Muzine wirken dabei sowohl als benetzender, da hydrophiler Bestandteil des Tränenfilms, aber interagieren auch mit den auf der Augenoberfläche lokalisierten Mikroorganismen, die über ihre Bindungsstellen an die Epitope der Muzine koppeln. Muzine umhüllen Bakterien mit einem Film, verhindern damit eine Bindung an das Epithel und fördern anschließend die Clearance der „inaktivierten“ Erreger von der Augenoberfläche über die ableitenden Tränenwege. Eine Sonderstellung nehmen sog. Trefoil-Factor-Peptide (TFF-Peptide) ein, die eine Verbindung zwischen unterschiedlichen Muzinmolekülen herstellen und damit die Viskosität des Gelfilms deutlich beeinflussen können. TFF-Peptide werden bei verschiedenen Entzündungen der



■ **Abb. 1.3a,b** Konjunktiva-assoziiertes lymphatisches Gewebe (CALT). **a** Histologischer Schnitt, **b** Schematische Darstellung mit B- und T-Zone, Follikulär Dendritischen Zellen (FDC), regulatorischen T-Zellen (Tregs), Lymphgefäßen (grün) und Blutgefäßen (rot). Beachte die intraepithelialen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen

Augenoberfläche exprimiert und fördern außerdem die epitheliale Wundheilung, was im Falle von Entzündungen den Strukturverlust der Abwehrbarriere unterstützt.

Surfactant Proteine A-D Sie gehören zur Gruppe der Collectine und sind erst kürzlich im Tränenfilm nachgewiesen worden. Außer der Beeinflussung der Tränenfilm-Rheologie binden Surfactant Proteine an die Oberfläche von Mikroorganismen und sollen so zu einer Inaktivierung oder Eliminierung der Erreger durch Phagozytose oder durch eine Komplementaktivierung führen. Im Tränenfilm sind außerdem **Immunglobuline** (physiologisch in absteigender Menge: sIgA > IgE > IgG > IgM) enthalten. sIgA bindet hierbei an Mikroorganismen und verhindert dadurch eine Kolonisierung auf der Augenoberfläche. Entzündungen führen zu einem deutlichen Anstieg der Immunglobulinkonzentrationen in der Tränenflüssigkeit.

Bindehaut-, Hornhaut- und Tränenwegsepithel

Zusätzlich zum Tränenfilm bildet das **Epithel** von Bindehaut, Hornhaut und ableitenden Tränenwegen eine dünne, jedoch sehr widerstandsfähige Barriere gegenüber potentiellen Pathogenen. Sowohl die Epithelzellen als auch intraepitheliale Immunzellen tragen dabei zur Abwehr bei. Ausgehend von einem mikrobiellen Reiz exprimieren und sezernieren Epithelzellen dabei Teile der oben beschriebenen Muzine und antimikrobielle Peptide, die damit eine direkte Abwehrfunktion erfüllen. Weiterhin werden sog. *Toll-like* Rezeptoren exprimiert, die im Falle eines Kontakts mit zumeist mikrobiellen Erregern intrazelluläre Signalkaskaden mit einer nachfolgenden Entzündungsreaktion auslösen.

Epithelzellen können außerdem unter bestimmten Umständen MHCII Moleküle herstellen, wodurch sie eine aktive Rolle bei der Antigenpräsentation im Rahmen von Entzündungsreaktionen erfüllen. Vor allem im Bindehautepithel sind zahlreiche Immunzellen (vor allem CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, aber auch Langerhanszellen und andere APCs) lokalisiert. Intra- und subepitheliale Plasmazellen

sezernieren Immunglobuline, die anschließend im Tränenfilm nachweisbar sind. T-Zellen patrouillieren innerhalb der Basalzellschicht die Epithelbarriere und kontaktieren dabei einzelne Epithelzellen. Pathogene, die den Tränenfilm und die oberste Epithelzellschicht überwunden haben, werden so noch vor Durchdringung der Basalmembran erkannt und ggf. abgetötet und/oder phagozytiert. Im Rahmen einer spezifischen Immunantwort erfolgt dann die Präsentation gegenüber anderen Immunzellen. Diese klassische Reaktion des erworbenen Immunsystems findet sowohl im Konjunktiva-assoziierten lymphatischen Gewebe als auch in den regionalen Lymphknoten statt.

Bindehaut und Hornhautstroma

In der Bindehaut findet man sog. diffuses und organisiertes lymphatisches Gewebe. Dieses besteht aus räumlich unterschiedlich, jedoch funktionell speziell angeordneten T-Zellen, B-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen (Eine detaillierte Charakterisierung der einzelnen Immunzelltypen befindet sich im ► **Abschn. 5.1.2**). Das diffuse Konjunktiva-assoziierte lymphatische Gewebe verteilt sich mit locker angeordneten Lymphozyten und Makrophagen entlang der Schleimhaut der gesamten Augenoberfläche. Lokalisiert kommen jedoch auch physiologisch Lymphfollikel vor, die das organisierte Konjunktiva-assoziierte lymphatische Gewebe (syn. CALT) bilden. CALT besteht aus einem Lymphfollikel mit einer zentralen B-Zell-Zone, die von zahlreichen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen umgeben ist. In tierexperimentellen Studien sind außerdem viele regulatorische T-Zellen (*Tregs*) in enger räumlicher Nähe zu CALT beschrieben worden. Der Follikel enthält weiterhin dendritische Zellen, und ist direkt unter dem Epithel der Bindehaut lokalisiert (■ **Abb. 1.3**). Das Epithel weist zahlreiche intraepitheliale Taschen auf, die CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen enthalten und von sog. M-Zellen gebildet werden sollen. Die Existenz dieser M-Zellen wird zwar kontrovers diskutiert, konnte jedoch kürzlich durch funktionelle in-vivo Aufnahmen belegt werden.

CALT stellt nach bisherigem Verständnis eine immunologische Schnittstelle dar, die eine sog. immunosensorische und regulatorische Aufgabe erfüllt. Im Rahmen der immunosensorischen Funktion werden Antigene über M-Zellen kontrolliert aufgenommen und durch immunkompetente Zellen verarbeitet und präsentiert. Innerhalb des Follikels und weiterhin im regionalen Lymphknoten kommt es dann zu einer Aktivierung und Expansion von T- und B-Zellen sowie einer Emigration der aktivierten Zellen in den Körperkreislauf. Nach weiterer Reifung der Zellen und Rezirkulation migrieren die Effektor- und Plasmazellen dann über lokale Adhäsionsmolekül-exprimierende Blutgefäße wieder in die Zielregion der Augenoberfläche und greifen in Abwehrprozesse ein. Damit diese immunologischen Abwehrprozesse nicht im Rahmen von überschießenden Reaktionen Gewebeschädigungen verursachen, existieren weiterhin sog. regulatorische T-Zellen (und bislang am Auge noch nicht nachgewiesene regulatorische B-Zellen), die eine Immunreaktion auf verschiedene Arten vermindern können. Sie tragen so zur wichtigen immunologischen Homöostase bei. Da regulatorische T-Zellen in Mukosa-assoziierten lymphatischen Geweben gebildet werden, ist naheliegend, dass CALT somit als Schnittstelle zwischen Immunaktivierung und -regulation fungiert.

Immunprivileg am vorderen Augensegment

Das bestehende Immunprivileg am vorderen Augensegment (*Anterior-chamber associated Immune Deviation*, ACAID), das sich auch auf die Hornhaut bezieht, wird in ► Abschn. 5.1.2 gesondert betrachtet und detailliert erläutert. In diesem Zusammenhang wurde in den vergangenen Jahren das angiogene Privileg der Hornhaut als weiterer, klinisch höchst bedeutsamer Faktor für das immunologische Gleichgewicht erkannt.

Entzündung

Jede Schädigung der Augenoberfläche führt zu einer Entzündungsreaktion, die entsprechend dem Auslöser einen immunologischen und/oder nicht-immunologischen Charakter haben kann. Als Entzündungsauslöser können mechanische, toxische, physikalische und chemische Reize sowie infektiöse, allergische und autoimmune Auslöser vorkommen (► Tab. 1.1).

Ultrastrukturelle, molekularbiologische, genetische u. a. Untersuchungen von Bindehaut- und Hornhautgeweben sowie der Tränenflüssigkeit bei unterschiedlichen Entzündungen zeigen teilweise typische Veränderungen, die ein äußerst komplexes Bild vermitteln (► Abschn. 5.1.2). Grundsätzlich sind am vorderen Augenabschnitt folgende (insbesondere therapeutischen Maßnahmen zugängliche) pro- und anti-inflammatorische Mechanismen bekannt:

1. Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen (MMPs),
2. Induktion autoreaktiver T-Zellen,

■ Tab. 1.1 Reizarten und Entzündungsauslöser

| Reizart | Auslöser |
|--------------|---|
| Mechanisch | Reibung, Druck |
| Toxisch | Konservierungsmittel, Medikamente |
| Chemisch | Säuren, Laugen |
| Physikalisch | UV-Licht |
| Infektiös | Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten |
| Allergisch | Allergene, Medikamente |
| Autoimmun | „Unbekannt“, Viren?, Genetik?, Autoantigene |

3. Ausschüttung pro-entzündlicher Faktoren (Interleukine, Chemokine, etc.),
4. Lymph- und Hämangiogenese,
5. Anflutung und Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen,
6. Bildung immunregulatorischer T-Zellen,
7. Expression von Chemokin- und Homingrezeptoren (► Abb. 1.4).

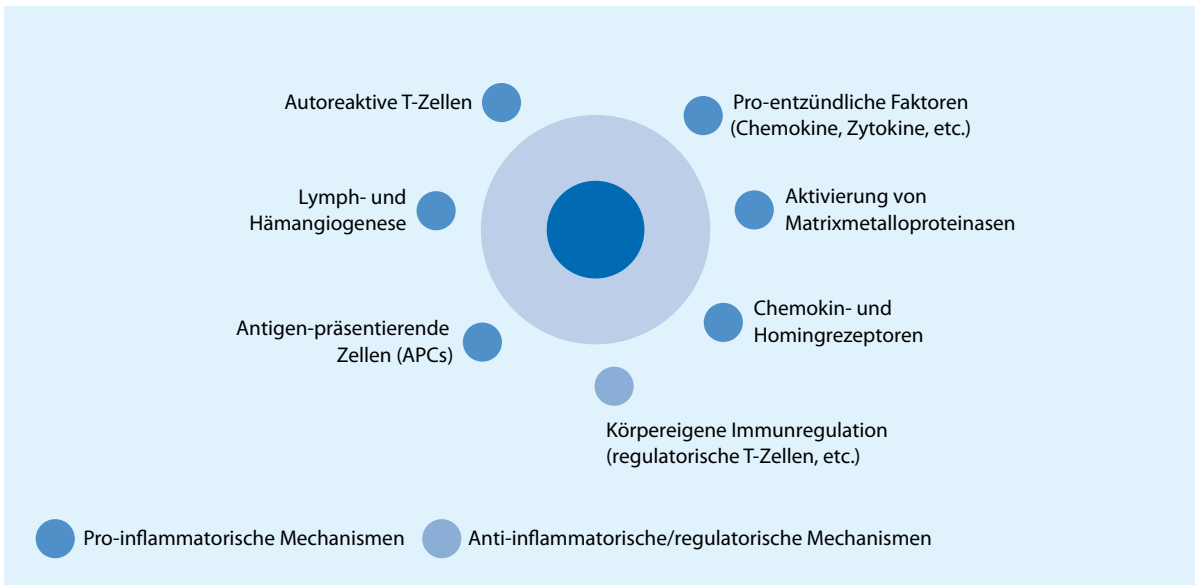
Die meisten dieser Mechanismen werden im klinischen Alltag nicht routinemäßig untersucht, jedoch gibt es aktuelle Entwicklungen, die eine Charakterisierung und Graduierung von Entzündungen des vorderen Augenabschnitts in Aussicht stellen. Dies sind zum einen Immunoassay-Schnelltests, die eine unmittelbare Messung von z. B. MMP-9 im Tränenfilm beim Trockenen Auge zulassen als auch nicht-invasive Bildgebungsverfahren (► Abschn. 1.1.5).

1.1.3 Korrelation: (Leit)befund-Morphologie bei Konjunktivitis/Keratitis (engl. key features, conjunctivitis, keratitis)

A. Bialasiewicz

Am äußeren Auge können sich praktisch alle Infektionserreger manifestieren. Der Augenarzt kann mit der hochauflösenden Vergrößerung an der Spaltlampe, d. h. der Biomikroskopie, die Lokalisation, den Typ und den Zugang von Entzündungen definieren.

Unter Berücksichtigung von Krankheitsverlauf und demographischen Parametern lässt sich eine weitgehende differentialdiagnostische Einengung infektiös bedingter Erkrankungen erreichen, und es können Leitbefunde festgelegt werden, aufgrund derer eine spezifische Diagnostik und kalkulierte empirische Soforttherapie möglich ist. Die betroffenen Gewebe sind zudem einer visuellen klinischen



■ **Abb. 1.4** Körpereigene pro- und anti-inflammatorische Mechanismen. (Mod. nach Steven, Cursiefen 2012)

Diagnostik mit Photodokumentation und anderen bildgebenden Verfahren, wie Confoscan und OCT, zugänglich.

Nur durch diese genaue biomikroskopische Befundaufnahme, Dokumentation und morphologische Klassifizierung in

- exogene direkte,
- endogene fortgeleitete,
- lokale fortgeleitete und
- infektionsassoziierte

Infektionen und Entzündungen, können häufig unnötige und kostenintensive diagnostische und therapeutische Maßnahmen vermieden werden.

1.1.4 Stellenwert der mikrobiologischen Labordiagnostik bei Konjunktivitis und Keratitis (engl. *microbiology conjunctivitis, keratitis*)

O. Assadian, A. Kramer

Mikrobiologie des vorderen Augenabschnittes

Das gesunde Auge weist trotz starker Exposition gegenüber exogenen Mikroorganismen eine erstaunlich geringe natürliche mikrobielle Flora auf. Kornea, Konjunktiva sowie Lidränder sind beim gesunden Menschen mit nur geringen Zahlen an typischen Vertretern der Hautflora besiedelt. I. d. R. prädominieren *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, Koagulase-negative Staphylokokken sowie in wechselndem Anteil Vertreter der physiologischen Oro-

pharyngealfloora wie apathogene *Neisseria spp.* und vergrürende Streptokokken, die z. B. endogen mehrmals am Tag über die Finger als Vehikel zum Auge getragen werden. Auf der Außenseite der Lider ist die normale physiologische Flora der Haut zu finden.

Die Ursache für die geringe mikrobielle Besiedelung des Auges liegt in der speziellen Zusammensetzung des Tränenfilms sowie zu einem Teil im permanent stattfindenden Spüleffekt. Dabei ermöglicht die im Tränenfilm enthaltene Kombination aus Lactoferrin, sekretorischem Immunglobulin A, Komplementsystem, Lysozym und dem Lactoperoxidase-Thiocyanat-Wasserstoffperoxid-System eine antimikrobielle Wirkung, ohne dabei durch chronische Entzündungsprozesse den natürlichen Visus zu behindern. Üblicherweise beträgt der Lactoferrinanteil 25 % (w/w) des gesamten Proteingehaltes mit einer Konzentration von 2,2 mg/mL Tränenflüssigkeit. Je nach zusätzlich bestehender Grundkrankheit kann die Lactoferrinkonzentration starken Schwankungen von 0,63 bis 2,9 mg/mL Tränenflüssigkeit unterworfen sein. Mit zunehmend hohem Alter, aber auch bei Vorliegen systemischer Erkrankungen wie Sjögren Syndrom, Diabetes mellitus, myotonisch muskulärer Dystrophie, allergischer Konjunktivitis, Trachom, Herpes-simplex-Virus-Keratitis, HIV-Erkrankung, chronischer Hepatitis C, lepröser Typ 2 Reaktion oder okularem Pemphigoid ist der Lactoferrinanteil deutlich erniedrigt.

Entzündungen im vorderen Augenabschnitt können durch infektiöse oder nicht-infektiöse Ursachen bedingt sein. Zu den häufig befundeten bakteriellen Erreger einer Konjunktivitis mit und ohne Blepharitis zählen *Staphylococcus aureus*, beta-hämolyisierende Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachoma-*

■ **Tab. 1.2** Überblick der wesentlichsten Mikroorganismen als Ursache für Infektionen des vorderen Augenabschnittes

| Mikroorganismen | Keratitis | Konjunktivitis |
|-------------------|---|--|
| Bakteriell | | |
| Häufig | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> , beta-hämolysierende Streptokokken, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Pseudomonaden</i> , <i>Enterobakterien</i> |
| Selten | <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> | <i>Haemophilus influenzae sub. aegyptius</i> , <i>Moraxella lacunata</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobe und anaerobe <i>Aktinomyzeten</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i> |
| Viral | | |
| Häufig | <i>Adenovirus (Typ 8, Typ 19)</i> , <i>Varizella-Zoster-Virus</i> , <i>Herpes-simplex-Virus I</i> , <i>Enteroviren</i> | <i>Adenovirus (Typ 8, Typ 19)</i> , <i>Herpes-simplex-Virus</i> , <i>Varizella-Zoster-Virus</i> , <i>Enterovirus</i> , Begleitkonjunktivitis durch Masernvirus, Rötelnvirus, <i>Varizella-Zoster-Virus</i> , <i>Molluscum contagiosum Virus</i> |
| Selten | <i>Bunyaviridae</i> , <i>H9N2 Influenzavirus</i> , <i>H7N3 Influenzavirus</i> , <i>H1N1 dpm09 Influenzavirus</i> , <i>Humanes Metapneumovirus</i> , <i>Sandfly fever Turkey Virus</i> , <i>Zika Virus</i> , <i>Aichi Virus</i> , <i>Parvovirus B19</i> | <i>Influenzaviren</i> , <i>Epstein-Barr-Virus</i> , <i>Respiratory syncytial-Virus</i> |
| Mykotisch | | |
| Häufig | <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> | <i>Nocardia</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Phaeohyphomyces</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Curvularia</i> |
| Selten | Hier sind einige Erreger aus der Literatur der letzten 10 Jahre wiedergegeben, es kommen fast monatlich neue hinzu. <i>Chaetomium atrobrunneum</i> , <i>Arthrographis kalrae</i> , <i>Exserohilum rostratum</i> , <i>Colletotrichum graminicola</i> , <i>Absidia corymbifera</i> , <i>Cephalophora irregularis</i> , <i>Scoptariopsis brevicaulis</i> , <i>Beauveria bassiana</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Pichia anomala</i> | <i>Candida spp. (bei Immunsuppression)</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Rhinosporidium seeberi</i> , <i>Coccidioides immitis</i> |
| Parasitär | | |
| | <i>Acanthamoeba spp.</i> , <i>Onchocerca volvulus</i> | <i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Loa Loa</i> |

is sowie *Pseudomonaden* und *Enterobakterien*. Abhängig von geographischer Lage und speziellen Populationen können auch *Haemophilus influenzae sub. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, aerobe und anaerobe *Aktinomyzeten*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* oder *Treponema pallidum* eine infektiöse Konjunktivitis verursachen. Infektionen durch atypische Mykobakterien sind zwar noch selten, durch LASIK-Eingriffe in den vergangenen Jahren jedoch häufiger zu beobachten.

Eine isolierte Keratitis kann durch *Mycobacterium leprae*, *Acanthamoeba spp.*, *Onchocerca volvulus* sowie *Candida spp.* und *Aspergillus spp.* verursacht sein. Virale Erreger wie *Adeno-*, *Herpes-* oder *Enteroviren* zählen vermutlich zu den häufigsten infektiösen Ursachen und führen meist zu einer kombinierten Kerato-Konjunktivitis. Eine indirekt durch

Infektionen verursachte Entzündung des vorderen Augenabschnittes kann zudem nach Darminfektionen mit *Shigella spp.* oder *Yersinia spp.* sowie im Zusammenhang mit einer reaktiven Arthritis infolge abgelaufener Infektion mit *Chlamydia trachomatis*, *Campylobacter spp.* oder *Salmonella spp.* als Reiter Syndrom auftreten. ■ **Tabelle 1.2** gibt einen Überblick über die wesentlichsten Mikroorganismen als Ursache von Infektionen des vorderen Augenabschnittes.

Im Vergleich zur infektiösen Konjunktivitis sind die Konsequenzen der Keratitis deutlich bedrohlicher. Aufgrund der akuten Gefahr eines Visus-Verlustes ist es wichtig, infektiöse Konjunktividen von Keratitiden zu unterscheiden. Dabei spielen zunächst die Möglichkeit einer mikrobiologischen Diagnostik weniger eine Rolle als die anamnestischen Angaben und die Klinik. Eine Übersicht der wesentlichen klinischen Unterschiede zwischen einer

■ **Tab. 1.3** Hilfreiche Symptome und Befunde zur klinischen Abgrenzung einer Konjunktivitis von einer Keratitis

| | Konjunktivitis | Keratitis |
|---------------------------|------------------|----------------|
| Juckreiz | + | – |
| Fremdkörpergefühl | + | (+) |
| Krusten an Wimpern | + | – |
| Verklebte Augenlider | + | – |
| Konjunktivale Hyperämie | + | – |
| Eitriger Ausfluss | + | – |
| Schwellung der Augenlider | (+) | – |
| „Trübung“ | – | + |
| Zirkumkorneale Injektion | (–) | + ^a |
| Photophobie | – | + |
| Schmerz | (+) ^b | + |
| Visuseinschränkung | (–) | + |

^a insbesondere bei *S. aureus* oder *P. aeruginosa* Keratitis aufgrund Immunreaktion, ^b insbesondere bei Adenoviren

infektiösen Keratitis und Konjunktivitis sind in ■ **Tab. 1.3** gegenüber gestellt. Daneben können morphologische Aspekte auch ansatzweise bakterielle Konjunktivitis-Erreger abschätzbar machen (■ **Tab. 1.4**).

Mikrobiologische Labordiagnostik bei Verdacht auf infektiöse Konjunktivitis

Die mikrobiologische Diagnostik (■ **Tab. 1.5**) bei Infektionen des Auges wurde rezent in der entsprechenden S2-Leitlinie Deutscher Fachgesellschaften bewertet und dargelegt. Die Leitlinie hat bis 2016 Gültigkeit und empfiehlt bei Verdacht auf bakterielle Konjunktivitis, die klinische Diagnose durch eine mikrobiologische Untersuchung zu ergänzen.

- **Bei der Probenentnahme ist darauf zu achten, dass keine falsch negativen Ergebnisse durch zuvor applizierte (konservierungsmittelhaltige) Lokalanästhetika, Antibiotika oder Antiseptika entstehen.**

Häufige Fehlerquellen bei Abnahme und Transport sind in ■ **Tab. 1.6** dargestellt.

Mit einem Abstrichtupfer (z. B. Dacron- oder Alginatupfer) ist nach Abziehen des Unterlides unter Verwendung frisch angelegter Einmaluntersuchungshandschuhe die gesamte Länge des unteren Fornix abzustreichen, wobei der Abstrichtupfer für einige Sekunden bis zur vollständigen Durchtränkung im Fornix belassen werden soll. Um die Austrocknung empfindlicher Mikroorganismen zu

■ **Tab. 1.4** Typische klinische Befunde einer bakteriellen Keratitis

| Erreger | Klinischer Befund |
|---------------------------------|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Deutlich abgegrenztes weißgrau-cremefarbenes Stromainfiltrat |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Ulkus serpens; überwiegend oberflächliche Ausbreitung mit kriechendem Rand; Eiter mit Spiegelbildung |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Schnell ausbreitendes purulentes Infiltrat, Gefahr frühzeitiger Korneaperforation, stark mukopurulenten Sekret; Eiter mit Spiegelbildung |
| <i>Bacillus cereus</i> | Anamnestisch stärkere Staubexposition, Trauma-Anamnese, Konjunktivitis mit Opakifizierung der Kornea, wenig bis kein Eiter |

verhindern oder Schädigungen durch Oxidation zu minimieren, sollte allerdings auch bei nur kurzen Transportwegen ein Abstrichtupfer mit Transportmedium eingesetzt werden. Im Sinne der verbesserten Interpretierbarkeit des Befundes wird sinnvollerweise empfohlen, bei einseitiger Konjunktivitis mit einem zweiten Abstrichtupfer auch einen Abstrich des zweiten Auges abzunehmen.

- **Getrennte Abstriche von den Lidkanten werden nicht mehr empfohlen.**

Die Fachgesellschaften empfehlen bei chronischen Konjunktividen und granulomatösen Prozessen zur Diagnostik die Materialgewinnung mittels Biopsie, wobei Probengewinnung mittels Kimura-Spatel oder Hockeymesser zur mikroskopischen und zytologischen Untersuchung oft rasch eine Differenzierung zwischen infektiösen und malignen Prozessen ermöglichen kann.

Als Labormethoden steht bei eitrigem Konjunktivitis die Fertigung eines Grampräparates zur Verfügung, was oft einen schnellen Hinweis auf einen möglichen bakteriellen Erreger liefern kann. Bei Verdacht auf Infektion mit *N. gonorrhoeae* ist besonders auf kurze Transportzeiten oder die Verwendung spezieller Transportmedien mit Amies-Kohle Medium zu achten. Bei granulomatöser Konjunktivitis mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie muss insbesondere an Infektionen durch *Pasteurella spp.* und *Bartonella spp.*, entsprechend der Anamnese zusätzlich auch an eine Infektion durch *Francisella tularensis* (Jäger, Kontakt mit Nagetieren) gedacht werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Trachoms (auch: ägyptische Körnerkrankheit oder trachomatöse Einchlusskonjunktivitis) durch Infektion mit *Chlamydia trachomatis Serotyp A bis C* stehen, wie auch z. T. bei den anderen genannten Erregern, kulturelle Verfahren mittels Anzüchten des Erregers in Zellkulturen, die sich auch zum

■ **Tab. 1.5** Indikationen für mikrobiologische Untersuchungen bei Konjunktivitis

| Akute mukopurulente Konjunktivitis bei Kindern und Erwachsenen | Neonatale Konjunktivitis |
|--|--|
| Systemische „Immundefunktion“ <ul style="list-style-type: none"> – Konsumierende Erkrankung – Kinder < 1 Jahr – Hereditärer Immundefekt oder erworbene Immundefizienz – Immunsuppression | Hereditärer Immundefekt |
| Lokale „Immundefunktion“ <ul style="list-style-type: none"> – Kürzlich erfolgter ophthalmochirurgischer Eingriff – Filterkissen oder Glaukomdrainageimplantat – Langfristige topische Kortikosteroidtherapie – Langfristige Antibiotikatherapie – Kontaktlinsen – Augenprothese | Langfristige Antibiotikatherapie |
| Transmission unter besonderen Voraussetzungen <ul style="list-style-type: none"> – Nosokomiale Übertragung | |
| Kontakt mit durch <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> oder <i>Haemophilus influenzae</i> Infizierten | Mutter mit <i>Neisseria gonorrhoeae</i> oder <i>Haemophilus influenzae</i> Infektion Mutter besiedelt mit <i>Gruppe B Streptokokken</i> |
| Wiederkehrende akute mukopurulente Konjunktivitis | |
| Akute mukopurulente Konjunktivitis, die innerhalb 7–10 Tagen auf empirische Therapie nicht anspricht | |

■ **Tab. 1.6** Gründe für fehlerhafte mikrobiologische Diagnostik

| | |
|------------------------|--|
| Probenentnahme | <ul style="list-style-type: none"> – Falsche Methode für gewünschte Fragestellung – Kontamination mit apathogenen Mikroorganismen infolge ungeübter Abnahmetechnik – Applikation von Anästhetika, Antiseptika oder topischen Antibiotika unmittelbar vor Probenabnahme – Nicht optimal gewählte Abnahmematerialien |
| Transport | <ul style="list-style-type: none"> – Zu hohe oder zu niedrige Temperatur – Lange Lagerungszeit bei wechselnder Temperatur – Inadäquates Transportmedium – Lange Transportzeit |
| Probenverarbeitung | <ul style="list-style-type: none"> – Mangelnde oder falsche Einsendeangaben – Falsche Probenbeschriftung – Kontamination bei Verarbeitung – Fehlerhafte Verdünnung |
| Antibiogramm | <ul style="list-style-type: none"> – Inadäquates Medium – Inadäquate Kulturtechnik (Inokulumgröße, Bebrütungstemperatur, Bebrütungsdauer) |
| Ergebnisinterpretation | <ul style="list-style-type: none"> – Beurteilung irrelevanter Isolate bei Mischkulturen – Beurteilung apathogener Isolate als Infektionsflora – Unzureichende Erregerzahl |

direkten Nachweis von viralen Erregern wie *HSV* eignen, mikroskopische Verfahren mittels Giemsa-Färbung, direkte Immunfluoreszenztests, Immunoassays oder molekularbiologische Methoden zur Verfügung.

Das klinische Bild einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis Serotyp D–K*, der sog. okularen *C. trachomatis*-Infektion (OCI) oder auch Schwimmbadkonjunktivitis, ist nicht so ausgeprägt wie beim Trachom. Da zudem andere Therapieoptionen erforderlich sein können, sollte eine mi-

krobiologische Labordiagnostik zur Bestätigung des klinischen Verdachtes erfolgen. Da die Erreger interzellulär vorliegen, sollten möglichst große Mengen an Bindehautzellen gewonnen werden. Dazu wird am ektropionierten Oberlid (■ [Abb. 1.5](#)) das Epithel mit einem Bürstentupfer angeraut und das gewonnene Material mit einem Watteträger auf einen Spezialobjektträger gebracht. Da die Erreger auch im Nasen-Rachen-Raum sitzen, kann ein zusätzlicher Nasenabstrich die Trefferquote weiter erhöhen.



■ **Abb. 1.5** Probenabnahme bei Verdacht auf *C. trachomatis* Serotyp D–K Konjunktivitis. (Aus Behrens-Baumann 2007)

Das gewonnene Material kann im Labor mittels verschiedener Untersuchungsmethoden verarbeitet werden. Das Anlegen des Probenmaterials in einer McCoy-Zellkultur zum Nachweis von charakteristischen Einschlusskörpern gilt als Referenzmethode. Chlamydien-Einschlusskörper werden nach 2–3 Tagen, manchmal bis zu einer Woche, mittels Färbungen (Immunfluoreszenz, Iod- oder Giemsa-Färbung) sichtbar gemacht.

Eine schnellere und weniger aufwendige Methode ist die Durchführung einer spezifischen Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hierbei ist bei der Befundinterpretation zu beachten, dass nicht nur vitale, sondern auch devitale Erreger nachgewiesen werden. Daher kann eine Chlamydien-positive PCR auch bei klinisch gesunden Personen vorliegen.

Billiger und noch schneller ist die direkte Immunfluoreszenz-Antikörper-Technik (DFA, DIF), die eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Letztlich stehen noch Immunperoxidasetests (IPO) oder Enzymimmunoassay (EIA) zur Verfügung.

Mikrobiologische Labordiagnostik bei Verdacht auf infektiöse Keratitis

Zur mikrobiologischen Bestätigung des Verdachts einer infektiösen Keratitis soll ein mehrstufiges Materialgewinnungsverfahren eingesetzt werden. Dabei soll zunächst ein Konjunktivalabstrich mit je einem Abstrichtupfer von beiden Augen abgenommen werden. Anschließend wird mit einem weiteren Abstrichtupfer, Kimura-Spatel oder Hockeymesser Material vom Ulkus und vom Ulkusrand gewonnen. Insbesondere bei Verdacht auf eine mykotische Keratitis (■ Tab. 1.7) sollte bei Materialgewinnung mittels Kimura-Spatel oder Hockeymesser darauf geachtet werden, auch ausreichend subepitheliales Material vom Ulkusrand zu gewinnen, um vitale Pilzelemente mit zu erfassen (► Abschn. 1.1.5). Für zusätzliche Untersuchungen auf

■ **Tab. 1.7** Klinische Symptome einer mykotischen Keratitis

| Pilztypisch | Pilzcharakteristisch |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Landkartenartige Konfiguration – Satellitenphänomene – Erhabenes Infiltrat – Keiner oder nur geringer Epitheldefekt bei breitem Infiltrat | <ul style="list-style-type: none"> – Zähes Hypopyon – Pyramidenförmig – Zapfen von oben, unten oder nach hinten oder – Abtropfen von oben |

Akanthamöben sind weitere getrennte Proben erforderlich, wobei zusätzlich eine Keratektomie oder exzisionale kurative Keratoplastik mit histopathologischer Aufarbeitung zur Diagnosesicherung notwendig werden kann. Falls möglich, sollte gleich am Ort der Abnahme ein mikroskopisches Präparat angefertigt werden und das gewonnene Kornea-Abrasiomaterial in ein flüssiges oder auf ein festes Transportmedium gegeben werden. Bei generellem Verdacht auf bakterielle Erreger soll neben der direkten Mikroskopie das eingesendete Material auf (Columbia-) Blut- und Kochblutagarplatten 3 bis 4 Tage bei 36 °C in 5–10 % CO₂ und täglicher Ablesung sowie in angereicherter Hirn-Herz-Bouillon bebrütet werden.

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer viralen Keratitis reicht ein einstufiges Vorgehen. Hierbei kann wieder ein Abstrich durchgeführt werden oder direkt Tränenflüssigkeit kontaminationsfrei entnommen und der Virusdiagnostik zugeführt werden. Das Abtragen von Korneamaterial soll bei Vorliegen des Verdachts einer viralen Keratitis unterbunden werden, da durch diese Maßnahme eine Kornea-Stromainfektion durch z. B. Herpesviren begünstigt werden kann. Bei Keratouveitis kann ein intraokularer Erregernachweis v. a. durch lokale Antikörperbildung ggf. PCR hilfreich sein.

Praxistipp

Praktisches Vorgehen bei intraokularer Infektionsdiagnostik (nach Pleyer und Behrens-Baumann 2007):

1. Für Anzucht (Bakterien und Pilz): unverdünnte Probe mit mindestens 10 µl einsenden oder direkt beimpfen
2. Für Antikörpernachweis/PCR unverdünnte Probe mit einer (Tuberkulin-)Spritze einsenden (je 100–200 µl) für Bakterien, Pilze und Viren
3. Bei Kontaktlinsenträgern: Kontaktlinsen-Behälter und Flüssigkeit einsenden

Beurteilung mikrobiologischer Untersuchungsverfahren

Alle genannten Untersuchungsmethoden weisen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität Vor- und Nachteile auf, setzen mehr oder weniger viel Erfahrung in der Durchführung voraus und können teilweise je nach Ergebnis noch weiterführende Bestätigungsuntersuchungen erforderlich machen.

Grundsätzlich sollte von sog. „Routineeinsendungen“ abgesehen werden. Ohne weiterführende Informationen kann die mikrobiologische Diagnostik auch im Falle des Nachweises einer oder mehrerer Mikroorganismen in ihrer Aussage hinsichtlich der klinischen Relevanz limitiert sein. Ohne klare Fragestellung gibt der mikrobiologische Standardbefund i. d. R. lediglich Angaben über Genus (Gattung) und ggf. die Spezies (Art) der Mikroorganismen einschließlich ihrer Empfindlichkeit gegen ausgewählte Antibiotika an. Angaben über das Vorliegen oder Fehlen von speziellen Pathogenitätsfaktoren fehlen, falls nicht gesondert erwünscht. Daher kann z. B. von einem mikrobiologischen Nachweis eines *Corynebacterium diphtheriae* Isolates allein noch keine Aussage über seinen Krankheitswert und die Notwendigkeit weiterführender, evtl. invasiver Maßnahmen abgeleitet werden. Neben der individuellen Klinik des Patienten kann es u. U. auch entscheidend sein, ob der isolierte Stamm in der Lage ist, Diphtherie-Toxin zu bilden. Die vier relevanten Subspezies *C. diphtheriae mitis*, *C. diphtheriae intermedius*, *C. diphtheriae gravis* und *C. diphtheriae belfanti* unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Morphologie und ihren biochemischen Eigenschaften, alle vier können jedoch stammabhängig entweder Toxinbildner sein oder die Fähigkeit, das Diphtherie-Toxin zu bilden, nicht besitzen.

➤ **Die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik wird umso besser, je konkreter die Fragestellung und klinische Verdachtsdiagnose sind.**

Die mikrobiologische Diagnostik kann dabei einen Verdacht mehr oder minder rasch, je nach eingesetzter Methode, bestätigen oder ausschließen. Welche Methode der Probengewinnung und -verarbeitung am geeignetsten ist, hängt damit wesentlich von der Verdachtsdiagnose und der klinischen Fragestellung ab. Daher ist eine gute und enge Kommunikation mit dem eigenen mikrobiologischen Labor von entscheidendem Vorteil. Erst durch Kenntnis der machbaren diagnostischen Leistungen des eigenen Labors einerseits und durch Wissen der klinischen Relevanz für die weiterführende Behandlung des Patienten anderer-

seits, kann eine optimale und punktgerichtete Materialgewinnung und -verarbeitung realisiert werden.

1.1.5 Bildgebende Diagnostik bei entzündlichen Augenerkrankungen (engl. *Confocal microscopy, diagnostic procedure, imaging techniques*)

A. Zhivov, S. Peschel, K. Falke, R. F. Guthoff

Stellenwert der konfokalen Mikroskopie

Die moderne in vivo konfokale Mikroskopie ermöglicht eine differenzierte Diagnostik bei entzündlichen Augenerkrankungen im vorderen Augenabschnitt. Die Technologie erlaubt eine nicht-invasive Untersuchung in der Patientenbetreuung sowie im Tierexperiment. Diese Untersuchung ist nicht mehr nur eine „Labormikroskopie“, sondern eine etablierte klinische Untersuchungsmethode. Bestimmung der Zellzahl, Darstellung des subbasalen Nervenplexus, Differentialdiagnose von verschiedenen Zellpopulationen, zwei- und drei-dimensionale Rekonstruktion sowie on-line 2D-Mapping sind die vielversprechenden Möglichkeiten der modernen konfokalen Mikroskopie.

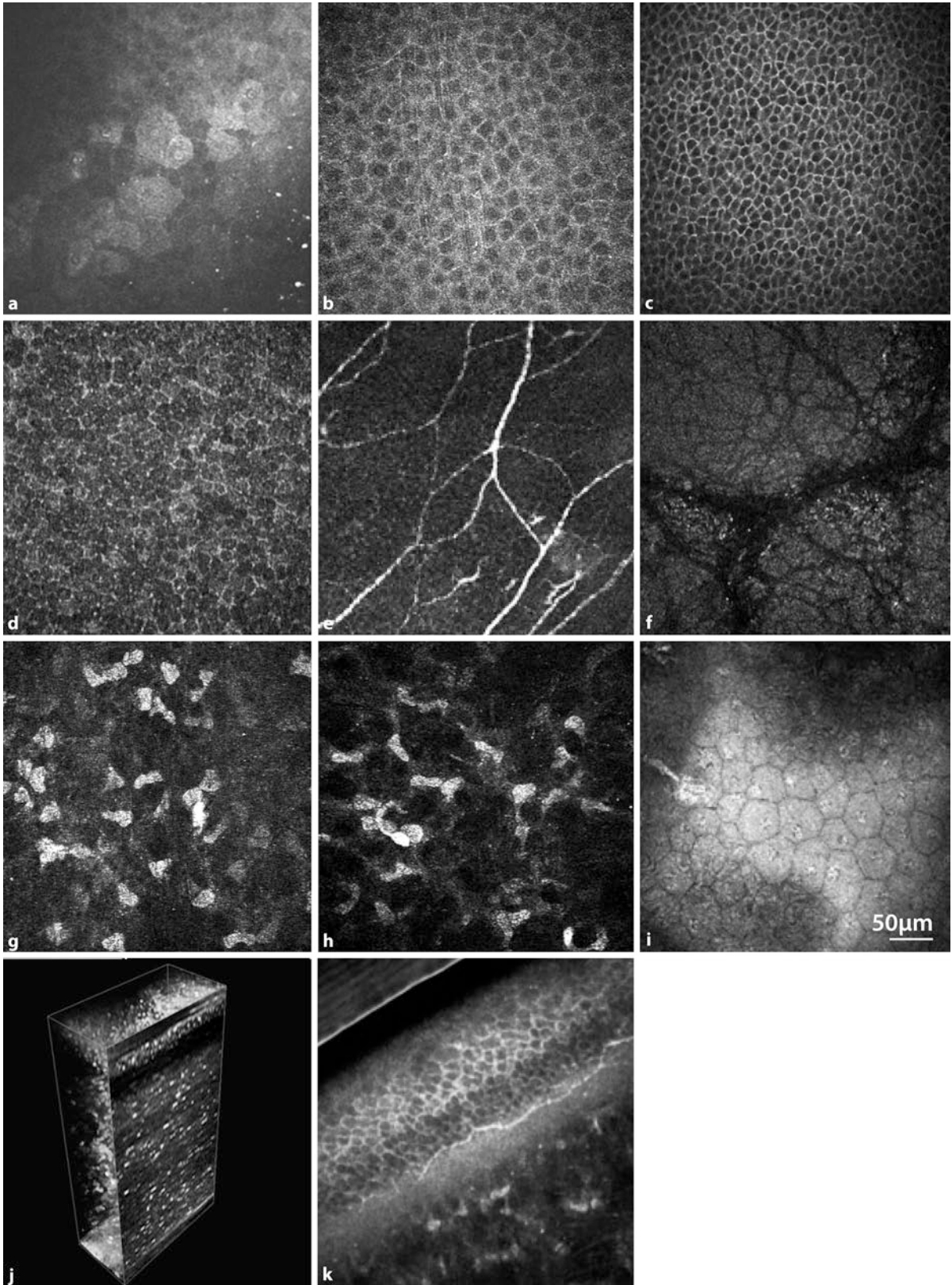
In vivo konfokale Mikroskopie der normalen Bulbusoberfläche

Eine Beurteilung der Hornhaut und Bindehaut ist ein fester Bestandteil der augenärztlichen Diagnostik. Die traditionelle mikromorphologische Untersuchung erfolgt mittels invasiver Gewebeentnahme (Scraping, Impressionszytologie, etc.) mit einer anschließenden aufwendigen immunhistochemischen bzw. mikrobiologischen Aufbereitung. Die in vivo konfokale Mikroskopie erlaubt eine detaillierte und zeitsparende Darstellung der Hornhaut sowie der Bindehaut.

Der zelluläre Aufbau der Hornhaut kann mit der konfokalen Mikroskopie in vivo dargestellt werden: Hornhautepithelium mit Superfizial-, Intermediär- und Basalzellen, Bowman-Membran, Subbasaler Nervenplexus (SNP), Stroma, Descemetmembran und Endothelium (▣ Abb. 1.6a–j, ▣ Tab. 1.8).

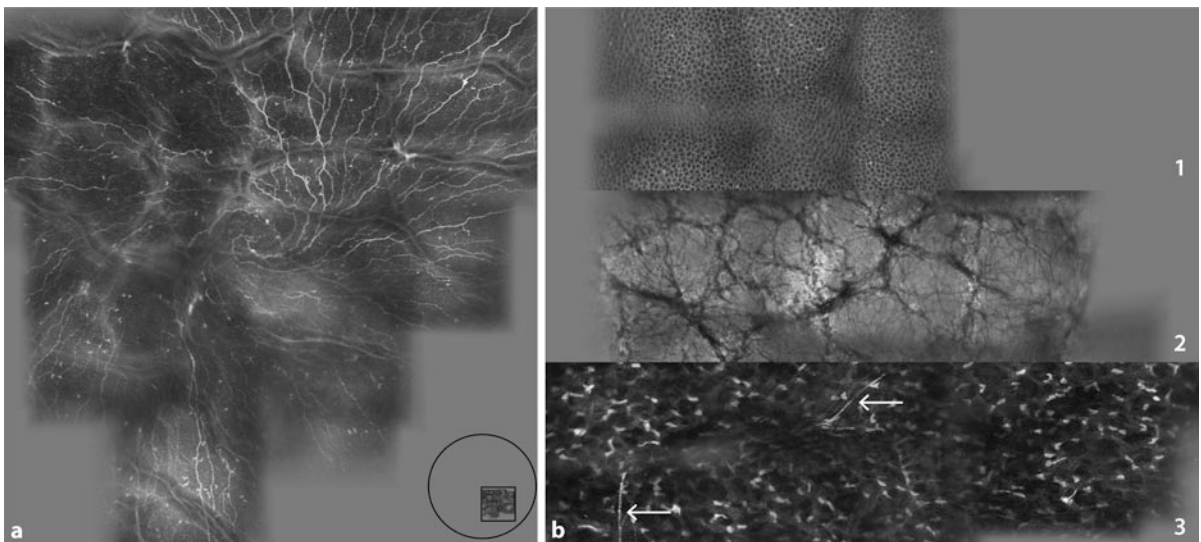
Alle normalen Hornhäute zeigen ein vergleichbares Muster des Subbasalen Nervenplexus (SNP): hoch reflektive Nervenfasern, die zwischen der Bowman-Membran und der Basalzellschicht des Hornhautepithels liegen.

▣ **Abb. 1.6a–k In vivo konfokale Mikroskopie der Hornhaut bei Normalprobanden.** Die Strukturen des Epithels (Superfizialzellen (a), obere (b) und untere (c) Intermediärzellen und Basalzellen (d)), Subbasaler Nervenplexus – SNP (e), Bowman-Membran (f), vorderes (g) und mittleres (h) Stroma und Endothel (i). Zur Veranschaulichung der Schichtstruktur zeigt (k) einen Schrägschnitt durch das Epithel, die Bowman-Membran und das anteriore Stroma. Bei Aufnahmen dieser Art liegt die konfokale Ebene nicht oberflächenparallel zum Epithel, sondern gekippt. j präsentiert die 3D Rekonstruktion der Hornhaut. (Modifiziert nach Guthoff 2009)



■ **Tab. 1.8** Konfokalmikroskopische Charakteristika der Hornhaut

| Hornhautschicht | Mikromorphologische Charakteristika | Zelldichte zentral/peripher (Ze/mm ²) |
|-------------------|---|---|
| Epithelium | | |
| Superfizialzellen | Gut sichtbare Zellgrenzen, dunkler Zellkern. Das Zytoplasma erscheint im Vergleich zum Kern hoch reflektiv. Die Zellen sind charakteristischerweise polygonal. Die Größe der Zellen ist sehr variabel (bis zu 50 µm). | 850/1200 |
| Intermediärzellen | Homogenes Muster, hoch reflektive Zellgrenzen und niedrig reflektives Zytoplasma. Der Zellkern ist nicht sichtbar. Zellgröße bis etwa 20 µm. Man unterscheidet obere und untere Intermediärzellschicht, wobei die Größe mit der Tiefe abnimmt. | 5000/5500 |
| Basalzellen | Hoch reflektive Zellgrenzen, der Zellkern ist nicht sichtbar. Es treten Zellen mit hoch und niedrig reflektivem Zytoplasma auf. Ein Verteilungsmuster ist nicht erkennbar. Ähnlich den Intermediärzellen gibt es in Bezug auf Größe (etwa 8–10 µm) und Form nur wenig Variabilität. | 6000–9000/10.000 |
| Stroma | Hyperreflektive Keratozytenkerne, Kollagenfasern nicht darstellbar. Die Keratozytendichte ist am höchsten im vorderen Stroma. | 20.500 Ze/mm ³ im Zentrum |
| Endothelium | Verband hexagonaler Zellen, Zellgröße und Form regelrecht, bei Normalprobanden keine Zeichen von Polymegatismus und Pleomorphismus) | 2500–3000 |

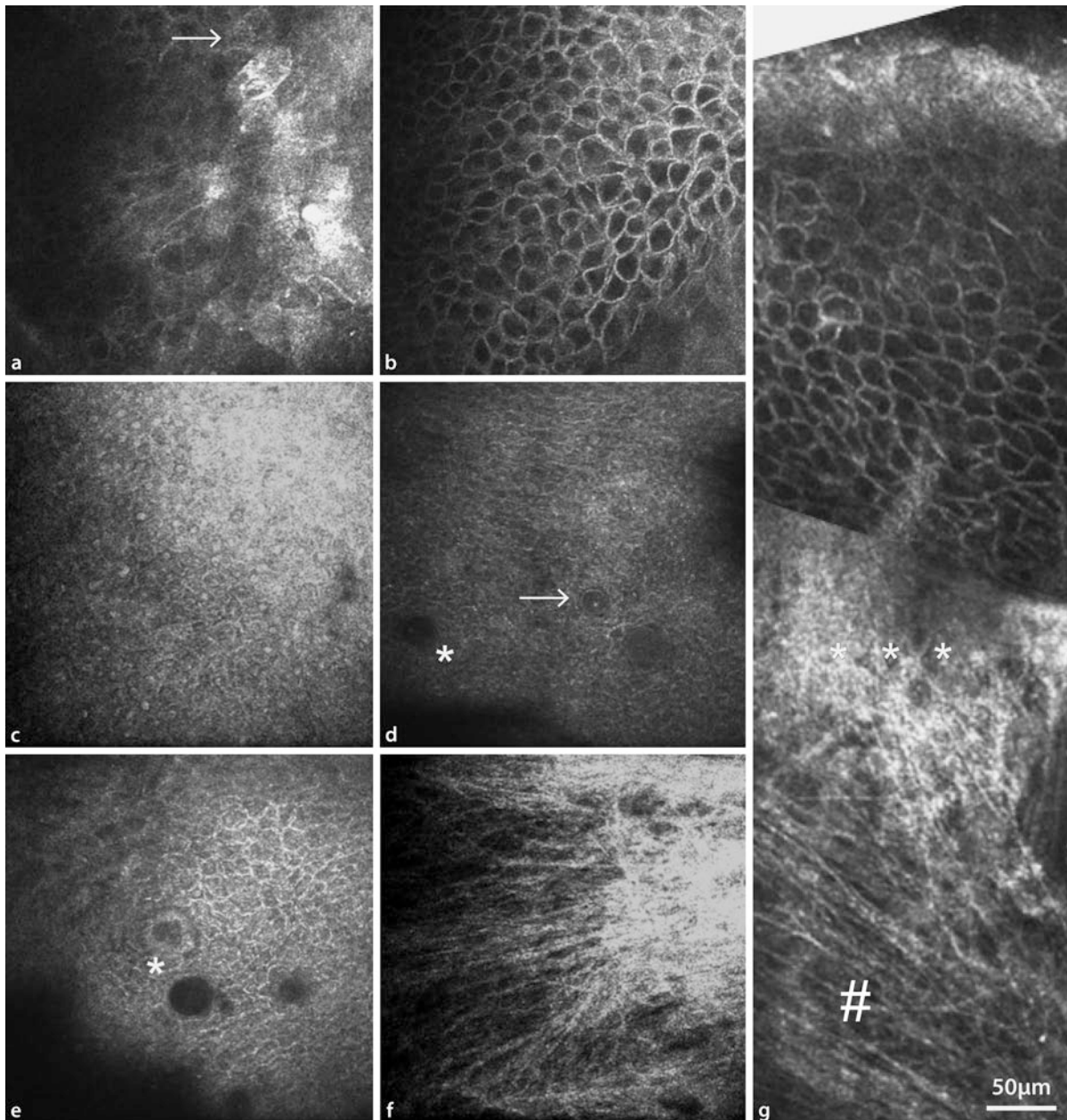


■ **Abb. 1.7a,b** On-line 2D mapping bei Normalprobanden. **a** Ein verzweigtes Netzwerk von dünneren Fasern des subbasalen Nervenplexus verläuft exakt parallel zur Bowman-Membran und bildet einen Wirbel im nasal unteren Quadranten (Bildgröße 1,6 x 1,6 mm), **b** Mapping des Epithels (Ebene der Intermediärzellen, (1), der Bowman-Membran (2), und des mittleren Stromas mit vereinzelt stromalen Nerven (Pfeil). Bildkante 1,6 mm)

Dieses Netz wird von zentripetal laufenden Fasern gebildet, die im nasal unteren Quadranten einen Wirbel bilden (Abb. 1.7a). Im Gegensatz zu den stromalen Nerven, deren in vivo zusammenhängende Erfassung schwierig ist (Abb. 1.7b), kann das Nervenfasernetzwerk parallel zur Bowman-Membran relativ einfach dargestellt werden.

Weiterhin erlaubt die moderne konfokale Mikroskopie eine off-line 2D- bzw. 3D-Rekonstruktion des untersuchten Gewebes und damit auch einen direkten Vergleich mit

den Ergebnissen der traditionellen Histologie. Die ersten Versuche einer dreidimensionalen Rekonstruktion in vivo wurden von Masters et al. und Li durchgeführt. Hier konnten hochauflösende Hornhautbilder gewonnen und Streulichtmengen von beliebigen Schnitten ausgewertet werden. Verschiedene andere Gruppen haben Untersuchungen mit der in vivo Laser-Scanning-Mikroskopie mit anschließender Datenbearbeitung und dreidimensionaler Rekonstruktion publiziert.



■ **Abb. 1.8a–g** In vivo konfokale Mikroskopie der Bindehaut bei Normalprobanden. a–e Das Bindehautepithelium mit Superfizialzellen (*Pfeil* – desquamierte Zelle mit hyperreflektivem Kern) (a), Intermediärzellen (b,c) und Basalzellen (d,e). Der Zellendurchmesser nimmt mit der Tiefe ab, die Zellgrenzen erscheinen hyperreflektiv mit hyporeflektivem Zytoplasma. Man findet konfokalmikroskopisch Becherzellen (4d, *Pfeil*) sowie Zysten (Abb. 4d, e*). f Stroma der Bindehaut mit netzartigen Fasern. g Schrägschnitt durch die Bindehaut: Basalmembran (*), Stroma (#)

Die letzte technische Weiterentwicklung ist die online 2D-Rekonstruktion mit der Bildgröße von bis zu 3,2 × 3,2 mm. Diese Technologie erlaubt die Beurteilung von ca. 1/7 der Hornhautfläche in einem Bild.

Die Strukturen der Bindehaut beinhalten Epithel mit Superfizial-, Intermediär- und Basalzellen. Es kann zwischen der bulbären und tarsalen Bindehaut unterschieden werden: die bulbäre Bindehaut hat ca. 8 Epithelschichten

im Gegensatz zur tarsalen Bindehaut mit 2–3 Schichten. Unterhalb des Epithels befinden sich netzartig organisierte Fasern des Stromas, zwischen Epithel und Stroma liegt die Basalmembran. ■ **Abbildung 1.8a–g** präsentiert die Befunde eines Normalprobanden. I. d. R. können kleine intraepitheliale Zysten sowie Becherzellen nachgewiesen werden. Die in vivo Darstellung der Becherzellen ist besonders interessant bei fraglicher Stammzellinsuffizienz.

Tab. 1.9 Konfokalmikroskopische Diagnostik der entzündlichen Zellen

| Zellentyp | Größe | Charakteristika |
|--------------------------|--|---|
| Typ d. Leukozyten | | |
| Granulozyten | < 10 µm | Die kleinste Gruppe von Leukozyten, charakterisiert durch unregelmäßig gelappte Zellkerne und das Vorhandensein kleiner Partikel im Cytoplasma – mit CLSM nicht darstellbar. |
| Monozyten | Ca. 20 µm | Vorläufer der Makrophagen im Blut, große runde Zellen, typische Lokalisation in den Blutgefäßen der Bindehaut oder der vaskularisierten Hornhaut |
| Makrophagen | 12–15 µm | Hyperreflektive entrundete Zellen, typischerweise sichtbar bei Ulzera bzw. Infiltration im Hornhautepithel |
| Lymphozyten | 10–12 µm | Hyperreflektive Zellen, kleiner als Makrophagen, typische Lokalisation in palpebraler oder tarsaler Bindehaut |
| Langerhans-Zellen | 10–15 µm; Ausläufer bis 20–30 µm | Hyperreflektive Zellen ohne Ausläufer (unreife Form) bzw. mit spinnenähnlichen Ausläufern (reife Form). Reife LZ bilden mit benachbarten Zellen und Nervenfasern teilweise netzartige Strukturen. |

Zelldifferenzierung mit der konfokalen Mikroskopie bei entzündlichen Augenerkrankungen

Die konfokale Mikroskopie ermöglicht eine in vivo Zelldifferenzierung. Typischerweise befinden sich die Entzündungszellen in einer Tiefe von 50 bis 70 µm in der Ebene der unteren Intermediärzellen und Basalzellen des Epithels, Bowman-Membran sowie Strukturen des SNP der Hornhaut. Die typischen Charakteristika der entzündlichen Zellen wurden in [Tab. 1.9](#) zusammengefasst.

Infiltrat der Hornhaut

Bei einem Infiltrat zeigen sich die regelmäßigen Hornhautstrukturen des Epithels und des Stromas mit einer Infiltration von entzündlichen Zellen in der Ebene der Basalzellen und des SNP. Die Leukozyten (vermutlich Makrophagen) präsentieren sich als hyperreflektive, entrundete Zellkörper mit ca. 10–12 µm Durchmesser ([Abb. 1.9a](#), [Abb. 1.10b](#)). Die reifen Langerhans-Zellen (LZ) stellen sich als spinnenähnliche Zellen dar, die mit benachbarten Zellen und Nervenfasern teilweise netzartige Strukturen bilden ([Abb. 1.9b](#), [Abb. 1.10c](#)).

Hornhautulzera

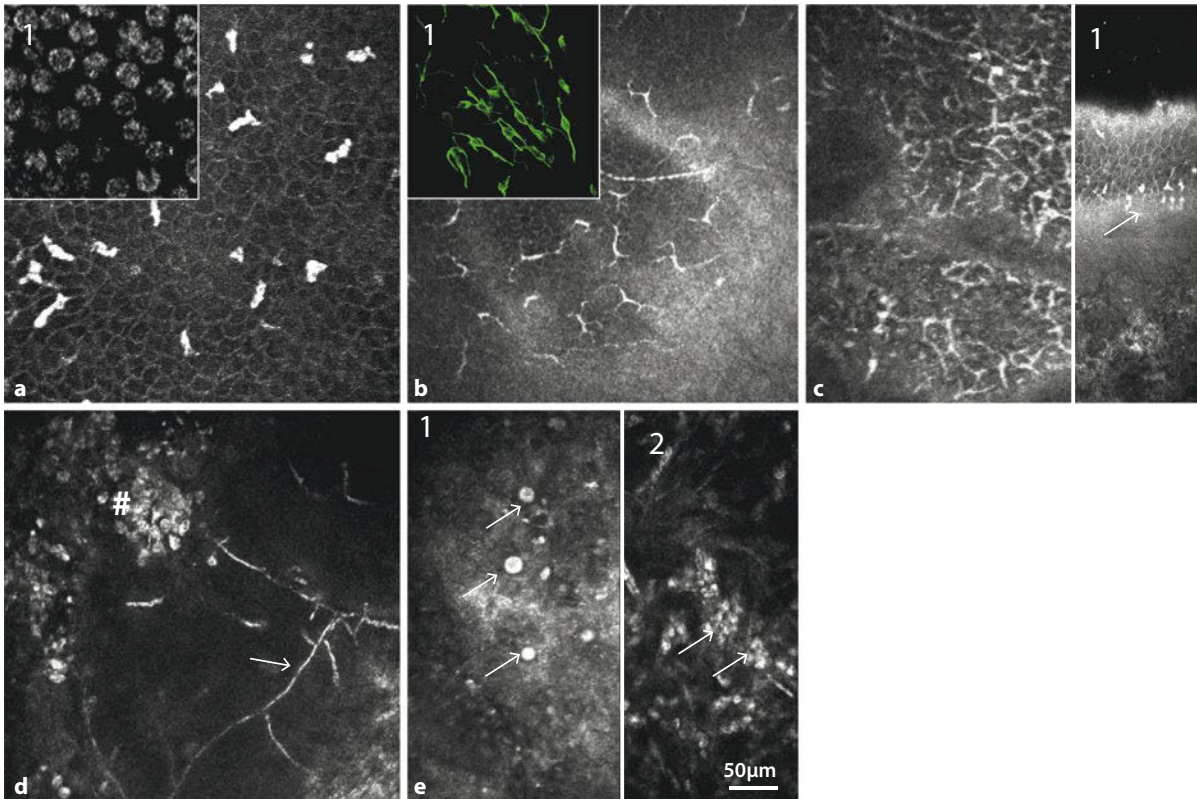
Hornhautulzera können gelegentlich nach Infektionen, Tragen von Kontaktlinsen oder bei trockenen Augen beobachtet werden. Bei einer Hornhautulzeration unterscheidet man eine progressive, eine regressive sowie eine Heilungsphase. In der progressiven Phase lassen sich Gewebefekte zeigen ([Abb. 1.11a](#)). Die in vivo konfokale Mikroskopie ermöglicht die Unterscheidung zwischen intakter Hornhaut und krankhaft verändertem Epithel bzw. Stroma. Ein Hornhautödem weist auf der Ebene des Epithels starke Veränderungen von Superfizial- und Intermediärzellen, mit gestreckten und vergrößerten Zellen,

auf. In den stromalen Schichten zeigen sich eine inhomogene Verteilung der Keratozyten und sichtbare Zellausläufer. Ein Polymorphismus des Endothels ist ebenfalls oft vorhanden. Bei einem ausgeprägten Befund besteht auch eine Epithel- sowie Gesamthornhautdickenzunahme. Unter der Epitheldicke verstehen wir den Abstand zwischen Superfizialzellen des Epithels und dem SNP. Die Epithel- sowie die Gesamthornhautdicke können sich bei einem Hornhautödem verdoppeln. Bei diesen Patienten zeigt sich eine entzündliche Infiltration des Epithels sowie der Bindehaut mit Leukozyten und LZ. Letztere präsentieren sich entweder als große Zellen mit langen Dendriten oder als kleinere Zellen ohne Dendriten, die entsprechend als reife bzw. unreife Formen der LZ interpretiert werden können.

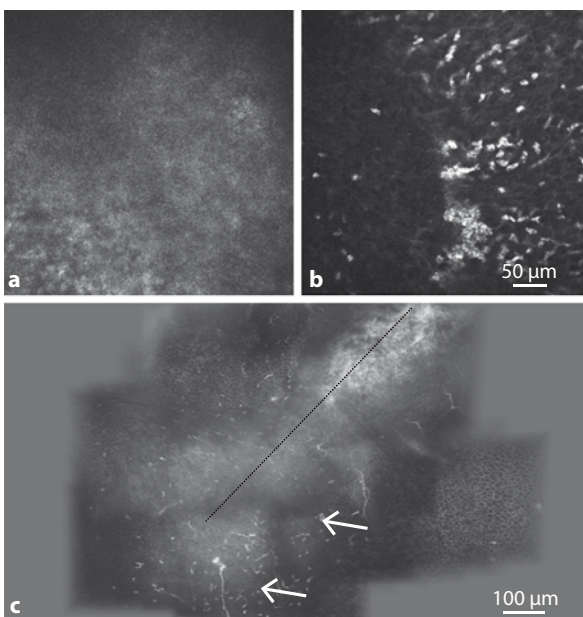
Während der regressiven Phase ist die entzündliche Infiltration rückläufig, die Gewebefekte werden kleiner ([Abb. 1.11b](#)). Die Heilungsphase ist mit einer Basalzellproliferation und dem Ersatz der Bowman-Membran durch fibrosiertes Gewebe charakterisiert. Im Verlauf kann eine stromale sowie eine epitheliale Regeneration der Kornea mit entstehenden Narben nachgewiesen werden ([Abb. 1.11c–e](#)). Die konfokale Mikroskopie erlaubt die Beurteilung des Ausmaßes der entzündlichen Infiltration im Verlauf bis hin zur kompletten Rückbildung.

(Erregerbezogene) Differentialdiagnose der Keratitis

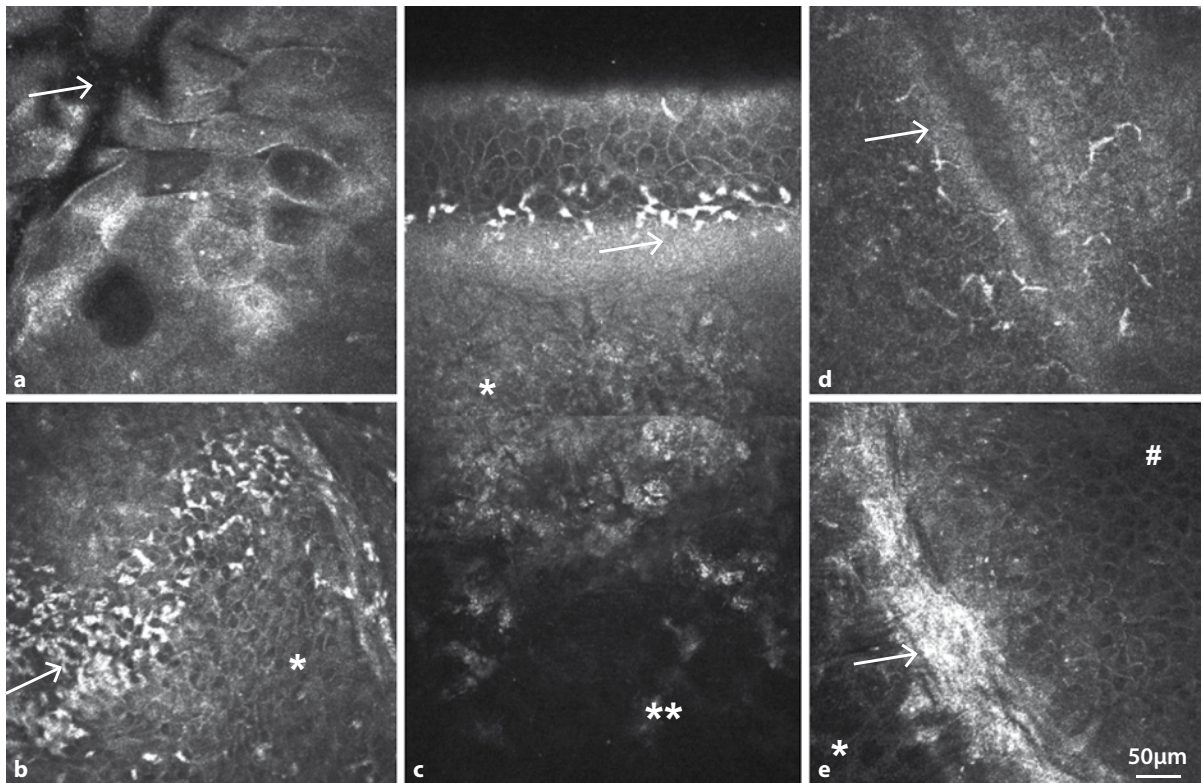
Multiple exogene und endogene Ursachen können zu einem Epitheldefekt der Hornhaut und bei Progression zum Ulkus führen. Konfokalmikroskopisch lassen sich Hornhautulzera verschiedener Ätiologie unterscheiden: bakterielle, mykotische und durch Protozoen (Akanthamoeben) bedingte ([Abb. 1.9a–e](#)).



■ **Abb. 1.9a–e Zelldifferenzierung mit der in vivo konfokalen Mikroskopie.** **a** Leukozyten: speckige hyperreflektive Zellen (ca. 12–15 μm) ohne Ausläufer, vermutlich Makrophagen, (1) konfokale Mikroskopie vom Leukozyten im Blutausstrich, **b** Langerhans-Zellen: große Zellen (Zellkörper ca. 10 μm) mit langen Dendriten bis 15–20 μm im Hornhautepithel; (1) Darstellung mit Vimentin. **c** konfokalmikroskopische Darstellung der viralen Keratitis: eine genaue Differenzierung zwischen SNP-Strukturen und entzündlichen Zellen (Leukozyten, Langerhans-Zellen) ist nicht möglich. (1) Schrägschnitt durch das Epithel, die Bowman-Membran und das anteriore Stroma zeigt die Ansammlung von entzündlichen Zellen (Pfeil). **d** hyperreflektive Pilzhyphen im mittleren Stroma (Pfeil) begleitet mit massiver leukozytärer Infiltration des Stromas (#). **e** Acanthamoeben: (1) typische doppelwandige Zysten mit ca. 20 μm Durchmesser innerhalb des Stromas (Pfeil), (2) zum Vergleich die Infiltration mit Leukozyten (Granulozyten) als Zeichen einer schweren Entzündung beim gleichen Patienten (Pfeil). (Modifiziert nach Zhivov 2006)



■ **Abb. 1.10a–c Infiltrat der Hornhaut.** **a, b** Konfokalmikroskopische Bilder im Zentrum des Infiltrates (**a**) und am Übergang von intakter Hornhaut zum Infiltrat (**b**), massive Infiltration mit entzündlichen Zellen. **c** Mapping des Epithels: schräg angeschnittenes Infiltrat (Linie) mit angrenzender Infiltration von entzündlichen Zellen (Pfeil). (Modifiziert nach Zhivov 2008)



■ **Abb. 1.11a–e Phasen der Entwicklung und Heilung des Hornhautulkus.** a,b Progressive Phase: massive Schwellung im Epithel und Stroma: a deutlich ödematöse Superfizialzellen, Grenze des Ulkus (Pfeil); b ödematöse Intermediär- und Basalzellen (*), Infiltration mit entzündlichen Zellen (Langerhans-Zellen und Leukozyten) (Pfeil). c,d Regressive Phase: c Rekonstruktion eines Querschnittes: dezente Schwellung des Epithels, inflammatorische Zellen in der SEP-Ebene, Narbenbildung (*), intaktes Stroma (**); d Ulkusrand (Pfeil) mit entzündlicher Infiltration. e Heilungsphase, Ulkusrand. Intaktes Stroma mit regelrechtem Keratozytenmuster (*), Ulkusrand (Pfeil) und neue Flügelzellen (#) sind dargestellt. Keine entzündlichen Zellen mehr sichtbar. Tiefenunterschied zwischen Stroma (*) und Flügelzellen (#) ca. 40 µm. (Abbildung aus Zhivov 2008)

Bei einem bakteriellen Ulkus zeigt sich ein typischer hyperreflektiver Defekt ohne erkennbare Strukturen auf dem Ulkusboden (vergleichbar mit ■ [Abb. 1.10a](#)). Am Ulkusrand sieht man die Übergangszone mit geschwollenem Epithel. Die Ebene der Basalzellen und des SNP ist mit inflammatorischen Zellen (Leukozyten und dendritischen Zellen) infiltriert (■ [Abb. 1.9a,b](#)). Die Bakterien selbst lassen sich nicht darstellen. Mykotische Ulzera weisen typischerweise hyperreflektive Pilzhyphen auf (■ [Abb. 1.9d](#)). Laut Literatur ist eine Differentialdiagnostik zwischen *Fusarium solani* und Hefen möglich. ■ [Abbildung 1.12a,b](#) präsentiert zwei klinische Fälle mit hyperreflektiven netzartigen Pilzhyphen, deren Morphologie den Charakteristika der Gattung *Fusarium solani* entspricht.

➤ **Mittels *in vivo* konfokaler Mikroskopie ist auch ein direkter Nachweis von Akanthamöbenzysten möglich.**

Diese präsentieren sich als doppelwandige Zysten mit ca. 20 µm Durchmesser (■ [Abb. 1.9e](#)). Ein klinischer Fall ist in ■ [Abb. 1.12c](#) dargestellt. Die Pilzhyphen sowie

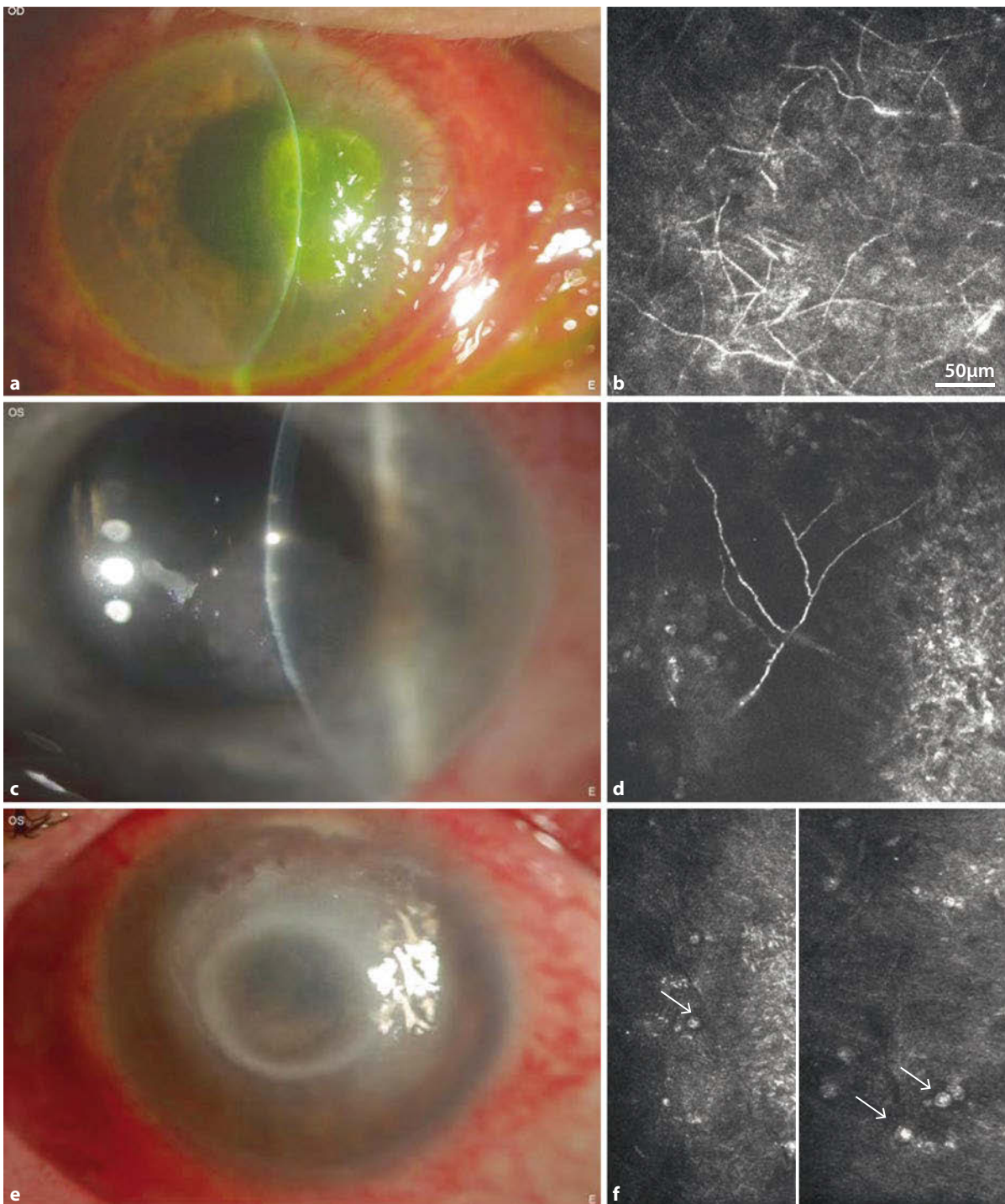
Akanthamöbenzysten befinden sich typischerweise im Stroma der „intakten Hornhaut“, da die Mikroskopie im Ulkusbereich nur das hyperreflektive Gewebe des Ulkusgrundes darstellt (■ [Abb. 1.10a](#)).

➤ **Es ist empfehlenswert zuerst den Rand des Defektes (Infiltrat, Ulkus etc.) darzustellen, die Tiefe anzupassen und danach langsam die „intakte Hornhaut“ zu mikroskopieren.**

Aktivierte Keratozyten

Der Prozess der Wundheilung der Hornhaut ist ein komplexer biologischer Reparaturvorgang, bei dem eine Vielzahl von Zellen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Proteasen und extrazelluläre Matrixbestandteile zusammenwirken, um die Integrität des Gewebes wiederherzustellen (28). Bei Verletzungen/Entzündungen des Stromas sterben Keratozyten ab (Apoptose), und Keratozyten in der Umgebung werden aktiviert.

Im Tierversuch wurden die aktivierten Keratozyten als langgestreckte, nadelartige Strukturen identifiziert. Die Mikroskopie der humanen Hornhaut zeigte ähnliche



■ **Abb. 1.12a–f** Klinische Fälle der HH-Ulzera verschiedener Genese. (**Fall 1**) Patientin L, 88 J. mit traumatischer Erosio der Hornhaut und anschließender Heilungsverzögerung. Es erfolgte eine Hornhautabrasio, 3 Tage post-op. zunehmende Sehverschlechterung auf HBW, deutliche Schmerzen (a). Konfokalmikroskopisch (b) zeigten sich hyperreflektive Pilzhyphen im vorderen und mittleren Stroma. Die histologische Untersuchung ergab einen Pilzbefall mit *Fusarium solani*. (**Fall 2**) Patient V, 53 J., Erstvorstellung bei Z. n. Hornhaut-Fremdkörper-Entfernung durch Hausarzt vor 1 Woche, Sehverschlechterung seit 3 Tagen auf 0,5 (c). Die konfokale Mikroskopie ergab einen Pilzbefall (netzartige hyperreflektive Hyphen) vergleichbar mit Fall 1 (d). (**Fall 3**) Patientin K, 45 J., Kontaktlinsenträgerin. Schmerzen seit 2 Wochen, Visus 0,05 (e). Konfokalmikroskopisch fanden sich typische Zysten (doppelwandig, Größe ca. 20 µm, Pfeil) im vorderen Stroma (f). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Falke/Rostock)

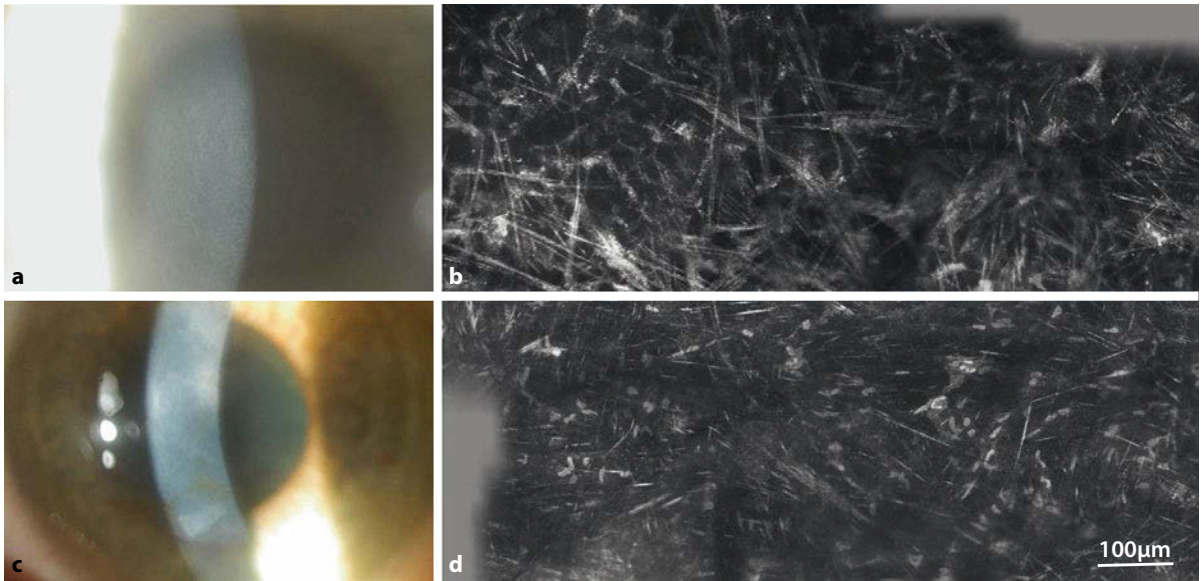


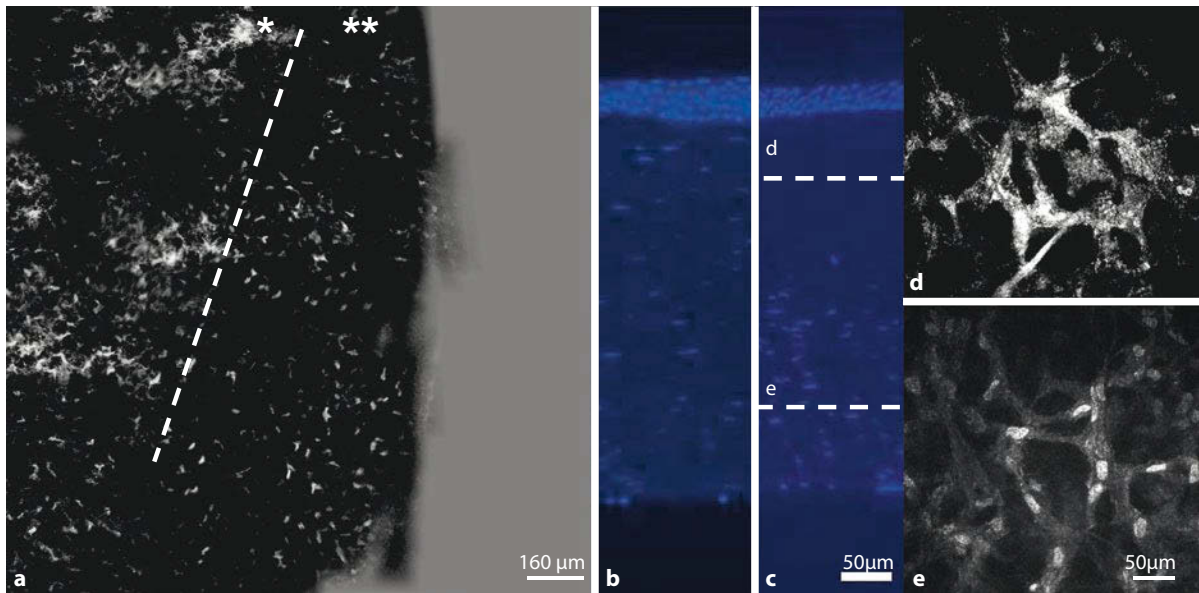
Abb. 1.13a–d Konfokalmikroskopische Darstellung der aktivierten Keratozyten. (Fall 5) Patient M, 40 J. mit Verätzung durch Pflanzenflüssigkeit. Nach anfänglich aufgetretener Hornhautstippung zeigten sich spaltlampenmikroskopisch persistierende zarte Trübungen im Stroma (a). Konfokalmikroskopisch fanden sich bei intaktem Epithel langgestreckte, nadelartige Keratozyten im vorderen und mittleren Stroma (b). Sie bestanden auch noch nach 4 Monaten, jedoch in reduzierter Ausprägung. (Fall 6) Patient S, 56 J, rezidivierende Herpes-Simplex-Keratitis seit 1989. (c) Subepitheliale Narbenbildung korreliert mit konfokalmikroskopisch darstellbaren nadelartig veränderten Keratozyten (d). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Falke/Rostock)

Befunde (Abb. 1.13) (Falke, akzeptiert). Diese nadelartigen, langgestreckten Keratozyten (wie bei Z. n. Verätzung (Abb. 1.13a,b) persistieren über Monate. Ähnliche morphologische Veränderungen findet man nach abgelaufener Entzündung (Abb. 1.13c,d).

Interessanterweise wurden solche Strukturen ebenfalls nach Quervernetzung beschrieben. Unsere experimentellen Ergebnisse zeigen sternartig konfigurierte Keratozyten im behandelten vorderen und mittleren Stroma bei Z.n. Quervernetzung. Histochemische Untersuchungen im Tiermodell wiesen keine vitalen Keratozyten (Apoptose) ohne Anfärbung der Zellkerne mit DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) oder PI (Propidiumiodid) im vorderen und mittleren Stroma nach. Diese Zellen waren negativ für α -Smooth-Muscle-Actin. Eine Mitoseaktivität (Ki-67-positiv) wurde nur im hinteren Stroma, im Epithel der behandelten Zone sowie im intakten angrenzenden Stroma nachgewiesen. Es handelt sich um eine Transformation der Keratozyten in Myofibroblasten, die positiv für α -Smooth-Muscle-Actin sind. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in humaner Hornhaut nachgewiesen (Abb. 1.14a–e). Nach Hassel et al. sind aktivierte Keratozyten Myofibroblasten mit einer sehr höheren Zelldichte und niedrigem Prozentsatz an extrazellulärer Matrix (EZM). Anschließend wird die Zelldichte der Myofibroblasten niedriger mit gleichzeitig erhöhter Produktion der EZM. Die schlechte Hornhauttransparenz ist durch erhöhte Hyaluronsäure- und Biglykanproduktion erklärt. Eine andere Fibroblastengruppe (*wound fibroblast*)

produziert Kollagen sowie Proteoglykane, sodass eine EZM mit dicht gepackten Kollagenfasern entsteht, und die Hornhaut wieder an Transparenz zunimmt. Die Korrelation zwischen der Hornhauttransparenz und Vorhandensein aktivierter Keratozyten in der konfokalen Mikroskopie sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Zusammenfassung Die konfokale in vivo Mikroskopie stellt mikromorphologische Veränderungen auf zellulärer Ebene dar, die zur Beurteilung pathologischer Veränderungen, der Defektgeometrie sowie des Heilungsverlaufes der Hornhaut von klinischem Interesse sind. Die nicht-invasive in vivo Differentialdiagnostik im Frühstadium, insbesondere bei mykotischen und durch Akanthamöben verursachte Prozesse, erlaubt eine frühere und effektive Behandlung des Krankheitsbildes.



■ **Abb. 1.14a–e** Konfokalmikroskopische und histochemische Veränderungen der Hornhaut bei Z.n. Quervernetzung. **a** Z.n. Quervernetzung, 2 Mo. Post-op: (*) quervernetztes und (**) intaktes Stroma (Tiefe 240 μ m). **b, c** Darstellung des intakten (**b**) und quervernetzten Stromas (**c**) mit DAPI. Das Epithelium ist regelrecht, keine darstellbaren Keratozyten im vorderen und mittleren Stroma (bis ca. 300 μ m Tiefe), regelrechte Struktur der Keratozyten im hinteren Stroma. **d** typische hyperreflektive Strukturen des quervernetzten Stromas. **e** intaktes Stroma mit hyperreflektiven Keratozytenkernen

1.2 Therapie: Grundkonzepte/Prinzipien

1.2.1 Antiinfektive Therapie bei Konjunktivitis und Keratitis (engl. conjunctivitis, keratitis, therapy)

A. Kramer, O. Assadian, U. Pleyer

Kriterien für die Entscheidung Antiseptik oder Chemotherapie

➤ Kritische Vorbemerkung

Chemotherapie oder Antiseptik? Sofern der Entzündung von Konjunktiva und Kornea eine Infektion zugrunde liegt, ist erregerspezifisch eine antibakterielle, antifungielle, antivirale oder amöbozide Therapie indiziert. Die Entscheidung zwischen Chemotherapie oder Antiseptik wird von der Tiefe der Infektion bestimmt. I. d. R. ist bei superfizieller Infektion die lokale Behandlung mit Antiseptika oder mit nicht resorbierbaren Antibiotika (sog. Lokalantibiotika) indiziert, weil durch lokale Applikation höhere Konzentrationen als bei systemischer Gabe erzielt werden. Bei intraokularer Beteiligung und Ausbreitung auf dem Blut-Lymph-Weg können zusätzlich antimikrobielle Chemotherapeutika oral oder parenteral eingesetzt werden.

Bei superfizieller Infektion ist mit wenigen Ausnahmen die lokale Anwendung von Chemotherapeutika wegen des Resistenzdrucks auf Bakterien kontraindiziert. Aber auch bei Lokalantibiotika kann die Resistenzentwicklung mit einer Kreuzresistenz zu systemisch eingesetzten Antibiotika verbunden sein und bei längerer Anwendung zum Therapieversagen führen.

Im Unterschied dazu ist für Antiseptika wie PVP-Iod und Polihexanid keine Resistenzentwicklung nachgewiesen und auf Grund des Wirkungsmechanismus nicht zu erwarten. Daher wurde in der Wundantiseptik die Anwendung von Lokalantibiotika zugunsten wirksamerer und gewebeverträglicherer Antiseptika verlassen. Abweichend von der Entwicklung in der Wundantiseptik besteht in der Ophthalmologie Bedarf für Therapiestudien zum direkten Vergleich von Antiseptika und Lokalantibiotika.

Aufgrund der derzeit nur spärlichen Datenlage ist die Evidenz für die Wirkstoffauswahl zur Antiseptik am Auge limitiert. Bei der Abwägung zwischen Antiseptika oder Lokalantibiotika ist zu berücksichtigen, dass die mikrobiozide Wirksamkeit von Antiseptika ein entscheidender Vorteil gegenüber Lokalantibiotika ist. Antiseptika sollen im quantitativen Suspensionstest und auf Prüfkörpern gegenüber *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* und *C. albicans* unter Belastung mit 4,5 % Albumin, 4,5 % Blut und 1 % Muzin eine Abtötung $> 3 \log_{10}$ herbeiführen. Die therapeutische Eignung muss in Phase 2- und 3-Prüfungen (möglichst als RCT) ermittelt werden. Bei der Aus-



■ Abb. 1.15 Akute bakterielle Konjunktivitis

wahl von Antiseptika ist zu beachten, dass abhängig vom Wirkungsmechanismus auch hier die Möglichkeit der R-Plasmid codierten Resistenzentwicklung mit Kreuzresistenzen gegenüber Antibiotika besteht, z. B. bei Chlorhexidin. Entgegen der z. T. noch anzutreffenden Annahme, die sich aus den Eigenschaften der vor der Einführung von PVP-Iod angewendeten Antiseptika einschließlich Silbernitrat ableitet, unterscheidet sich die Reizwirkung moderner Antiseptika wie Polihexanid und PVP-Iod in antiseptisch wirksamer Verdünnung nicht von Tetracyclin, Gentamycin und Neomycin bzw. sie ist sogar geringer. Auch die allergene Potenz ist geringer bzw. fehlend. Daher hat sich die präventive Anwendung xenobiotischer anstelle antibiotischer Antiseptika in der Ophthalmologie bereits zur präoperativen Antiseptik, MRSA-Sanierung, Dekontamination von Hornhautspendematernal, Credéschen Prophylaxe und als Sofortmaßnahme bei akzidenteller Kontamination durchgesetzt.

Therapie der Konjunktivitis

Akute bakterielle Konjunktivitis

- Die akute bakterielle Konjunktivitis sollte wegen der zunehmenden Resistenzentwicklung zunächst ohne Antibiotika behandelt werden, da es bei bis zu 64 % der Patienten auch ohne Antibiotikumgabe innerhalb von 5 Tagen zur Heilung kam. Erst wenn sich die Beschwerden innerhalb von 3–4 Tagen nicht mit Tränenersatzflüssigkeit und morgendlichen Augenreinigungen lindern lassen, sollte die antibiotische Gabe zur Linderung der Beschwerden und Verkürzung der Erkrankungsdauer begonnen werden. Für Erwachsene werden zunächst Gentamycin, Tobramycin oder Azithromycin empfohlen. Fluorchinolone und Ciprofloxacin sollen als Reserve-Antibiotika schweren Krankheitsverläufen vorbehalten bleiben. Für Neugeborene ist Moxifloxacin, für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr Azithromycin Mittel der Wahl.



■ Abb. 1.16 Hyperakute Konjunktivitis

Eine additive antientzündliche Therapie wird generell nicht empfohlen.

Typisch für die akute bakterielle Konjunktivitis ist das rote Auge mit mukopurulenter Sekretion und Chemosis, z. T. mit Brennen, Jucken, verstärktem Tränenfluss oder Fremdkörpergefühl (■ Abb. 1.15). Häufigste Erreger sind *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *H. influenzae* (häufigster Erreger im Kindesalter) und *Gram-negative Darmbakterien*.

Aufgrund der deutlich besseren Studiendatenlage gelten Lokalantibiotika anstatt Antiseptika bei akuter bakterieller Konjunktivitis nach wie vor als Standard, wobei die Auswahl von der Ätiologie, Anwenderfreundlichkeit, Nebenwirkungen und Preis bestimmt wird. Zur Erreichung optimaler Wirkstoffspiegel werden die Lider nach Tropfenapplikation geschlossen gehalten. Bei negativem Erregernachweis oder Persistenz bzw. Zunahme der Symptomatik sollen Abstrich und Resistogramm wiederholt werden. Bekannte Allergie ist eine Kontraindikation.

In begrenztem Umfang wird auch PVP-Iod angewendet. Bibrocathol ist wegen der geringen *in vitro*-Wirksamkeit nicht als Antiseptikum einzustufen. Sulfonamide sind wegen ihrer Sensibilisierungspotenz obsolet.

Hyperakute bakterielle Konjunktivitis

Die hyperakute Form ist charakterisiert durch reichlich eitriges Sekret, Schmerzen und ausgeprägte okuläre Entzündung (■ Abb. 1.16). Zur Klärung der Ätiologie sind Bindehautabstriche obligat. Bei hyperakuter Konjunktivitis ist die lokale antibiotische Therapie obligat; bei *N.gonorrhoeae* werden Cephalosporine der 3. Generation oder Gyrasehemmer empfohlen.

Chronische bakterielle Konjunktivitis

Bei der chronischen Verlaufsform erscheint die Oberfläche ohne Chemosis aufgeraut. Typisch ist der chronisch rezidivierende Verlauf. Chronische Konjunktivitiden

können mit Keratitis punctata superficialis und Hornhautrandinfiltraten assoziiert sein. Typische Erreger sind *Koagulasepositive und -negative Staphylokokken*. Bei Trägern weicher Kontaktlinsen dominieren Gram-negative Bakterien mit *P. aeruginosa* an der Spitze. Es ist auch eine MRSA-Infektion in Betracht zu ziehen, insbesondere bei Altenheimbewohnern. Sie muss vor geplanten chirurgischen Eingriffen innerhalb des Sanierungskonzepts zur MRSA-Dekontamination behandelt werden. Die chronisch rezidivierende folliculäre Konjunktivitis ist typisch für eine Einschlusskörperchenkonjunktivitis, verursacht durch *C. trachomatis*, und erfordert eine Chlamydiendiagnostik. Häufigste Manifestation ist die Ophthalmia neonatorum, die sich klinisch von der selteneren Gonoblennorrhoe nicht unterscheidet (▣ Abb. 1.17). Letztere tritt meist 2–5 d post partum, die Chlamydienkonjunktivitis dagegen häufig erst nach der 2. Lebenswoche auf. Beim Erwachsenen ist der Verlauf nicht so schwer, aber dennoch häufig chronisch mit diskreten Hornhautinfiltrationen. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion, sexuellen Kontakt oder im Schwimmbad (sog. Schwimmbadkonjunktivitis).

Bei chronisch rezidivierender folliculärer Konjunktivitis durch *C. trachomatis* Serotypen D-K ist die systemische Antibiose indiziert, weil andernfalls die Erreger während der intrazellulären Replikation nicht erreicht werden. Außerdem können sie im Bereich des Pharynx lokalisiert sein und von dort die Infektion unterhalten. In Absprache mit dem Gynäkologen/Hausarzt ist ggf. die Mitbehandlung des Lebenspartners bzw. der Familie erforderlich, um die Infektionsquelle zu eliminieren. Mittel der Wahl ist Azithromycin oral 500 mg/d x 3 d (manche Patienten benötigen mehr als einen Behandlungszyklus) bzw. bei schlechter Compliance einmalig 1 g/d (Wirkspiegel für 14 d). Bei Kindern kann die Dosis gewichtsanangepasst reduziert werden. Ist Azithromycin nicht verfügbar, z. B. in Entwicklungsländern, oder besteht Unverträglichkeit, kommen Doxycyclin (2x100 mg/d 3 Wochen, kontraindiziert in der Gravidität), Cotrimoxazol, Tetrazykline oder Erythromycin in Frage. Wegen der z. T. beträchtlichen Nebenwirkungen ist häufig keine zuverlässige Einnahme gewährleistet. Auch Chlorothromycin, Levofloxacin und Ofloxacin (beide kontraindiziert in der Gravidität) erreichen hohe intrazelluläre Konzentrationen und sind daher wirksam. Zur Prophylaxe der Ophthalmia neonatorum ist PVP-Iod wegen der hohen Wirksamkeit gegen *C. trachomatis* Mittel der Wahl.

Weder für die akute bakterielle Konjunktivitis noch für die Chlamydienkonjunktivitis ist durch zusätzliche anti-entzündliche Therapie mit Kortikosteroiden bzw. nicht steroidalen Antiphlogistika eine Therapieverbesserung beschrieben.

Kurzcharakteristik ausgewählter Wirkstoffe (▣ Tab. 1.10):



▣ **Abb. 1.17** Durch *Chlamydien* verursachte chronisch rezidivierende folliculäre Einschlusskörperchenkonjunktivitis

Azithromycin Wirksam gegen *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *Chlamydien*, nicht gegen MRSA; Anwendung 1 % 2x/d für 3 d – zur Behandlung der trachomatösen Konjunktivitis fehlen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 1 Jahr, aber es sind keine Aspekte bekannt, die eine Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr bei dieser Indikation ausschließen; gestützt auf den internationalen Konsensus zu Erkrankungen des Auges und des Genitaltrakts, die auf Neugeborene übertragen werden können, erfordert die durch *C. trachomatis* verursachte nicht-trachomatöse Konjunktivitis sowie die durch *N. gonorrhoeae* verursachte Konjunktivitis eine systemische Behandlung. Bei Neugeborenen und Kleinkindern unter 3 Monaten kann eine durch *C. trachomatis* hervorgerufene systemische Infektion gleichzeitig mit einer Konjunktivitis bestehen. Bei dringendem Verdacht ist eine systemische Behandlung notwendig. Diese Behandlung ist nicht zur prophylaktischen Anwendung bei bakterieller Konjunktivitis bei Neugeborenen vorgesehen.

Bacitracin Mit Ausnahme von *Neisseria spp.* und *H. influenzae* nur gegen *Gram-positive Bakterien* wirksam, langsame Resistenzentwicklung ohne Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika, häufig Kontaktsensibilisierung, Anwendung nur noch in Kombination z. B. mit Neomycin und Polymyxin B.

Chloramphenicol Breitspektrumantibiotikum einschließlich *sporenlöse Anaerobier*, *Chlamydien*, *Mykoplasmen*; unwirksam gegen *Mykobakterien*, *Nocardien*, *P. aeruginosa*; bei akuter infektiöser Konjunktivitis keine therapeutische Überlegenheit zu Placebo; aufgrund des wenn auch bei lokaler Anwendung sehr geringen Risikos aplastischer Anämie, Panzytopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Agranulozytose Anwendung am Auge nur vertretbar, wenn kein anderes Antibiotikum/Antiseptikum wirksam ist.

■ Tab. 1.10 Merkmale von zur Konjunktivitisbehandlung lokal eingesetzten Antibiotika

| Antibiotikum | Gram-positiv | | | Gram-negativ | | | | Nebenwirkungen |
|----------------------------|--------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|---|
| | MSSA, MRSA | | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>Enterococcus</i> | <i>C. trachomatis</i> | |
| Azithromycin | + | R | + | + | (+) | + | + | Jucken, Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen, klebriges Gefühl im Auge, Fremdkörpergefühl, Allergie (< 0,1 %) |
| Bacitracin | + | R | + | + | R | R | R | Allergie |
| Chloramphenicol | + | R | + | + | R | + | + | Knochenmarktoxizität |
| Ciprofloxacin | + | + | + | + | + | + | (+) | Verschwommenes Sehen, Photosensibilisierung |
| Tetracycline/ Doxycyclin | + | R | + | + | + | + | + | Allergie (< 0,1 %) |
| Erythromycin | (+) | R | + | R | R | R | + | Allergie (< 1 %) |
| Fusidinsäure | + | + | (+) | R | R | R | R | Augenbrennen |
| Gentamycin/ Tobramycin | + | R | R | + | + | + | R | Keratitis, Allergie |
| Gramicidin | + | R | + | R | R | R | R | Jucken, Brennen, Rötung oder Schwellung des Lids (in Komb. mit Neomycin) |
| Levofloxacin, Moxifloxacin | + | R | + | + | + | + | + | Leichte Augenreizungen, Fremdkörpergefühl, Allergie |
| Neomycin | (+) | R | R | + | R | + | R | Allergie |
| Rifampicin | + | + | + | + | R | R | + | Allergie |
| Polymyxin B/ Colistin | R | R | R | R | + | (+) | R | Allergie |
| Trimethoprim | + | + | (+) | + | R | + | R | Allergie |

Chlortetracyclin und Oxytetracyclin Wirksam gegen die meisten Gram-negativen und Gram-positiven Kokkenbakterien, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Spirochäten*, *Leptospiren*, *Rickettsien*, *Aktinomyzeten*, *Mykoplasmen*, *Chlamydien* und *Entamoeba spp.*; Kreuzresistenz innerhalb der Tetracycline; werden bei topischer Anwendung (Salbe) nur wenig resorbiert, erreichen hohe Konzentration in Tränenflüssigkeit und Kammerwasser.

Erythromycin Wegen des schmalen Wirkungsspektrums (*Staphylococcus*, *Streptococcus spp.*, *C. trachomatis*) und Resistenzzunahme kaum noch im Einsatz.

Gentamicin und Tobramycin Wirksam gegen *Staphylococcus spp.*, Gram-negative *Enterobakterien*, *P. aeruginosa*;

wenig sensibel oder resistent sind MRSA, *Streptokokken* und Anaerobier; 3–4mal stündlich für 7–10 d; bei häufiger Anwendung Risiko von Keratitis punctata superficialis und Allergie.

Gramicidin Wirksam nur gegen *Gram-positive Kokken- und Stäbchenbakterien*, Anwendung nur noch in Kombination z. B. mit Neomycin und Polymyxin B.

Fusidinsäure Wirksam gegen *Staphylococcus spp.* (auch Penicillinase bildende und z. T. MRSA), *Streptococcus spp.* sind schwach empfindlich, Gram-negative Bakterien sind resistent.

Kanamycinsulfat Wegen geringer bzw. erregerabhängig fehlender Wirksamkeit und toxischer Risiken entbehrlich.



■ **Abb. 1.18** Durch *Herpesviren* verursachte akute Konjunktivitis

Moxifloxacin Breites Wirkungsspektrum gegen aerobe und anaerobe, Gram-negative und Gram-positive Erreger.

➤ **Moxifloxacin ist das einzige für Neugeborene zugelassene Antibiotikum!**

Neomycin Wirksam gegen Gram-negative *Bakterien*, z. T. *Staphylokokken* (aber bis zu 30 % Plasmid vermittelte Resistenz), unwirksam gegen *Streptococcus* und *Pseudomonas spp.* sowie Anaerobier; langsame Resistenzentwicklung mit Kreuzresistenz zu Kanamycin, Paromomycin, teilweise auch Streptomycin und Gentamicin; hohes Sensibilisierungsrisko mit Kreuzallergie zu anderen Aminoglycosiden; Anwendung (Salbe) häufig in Kombination mit Bacitracin.

Rifampicin Wirksam gegen multiresistente *Staphylokokken*, *Chlamydien*, *Neisserien*, atypische *Mykobakterien*; Synergismus mit Amphotericin B.

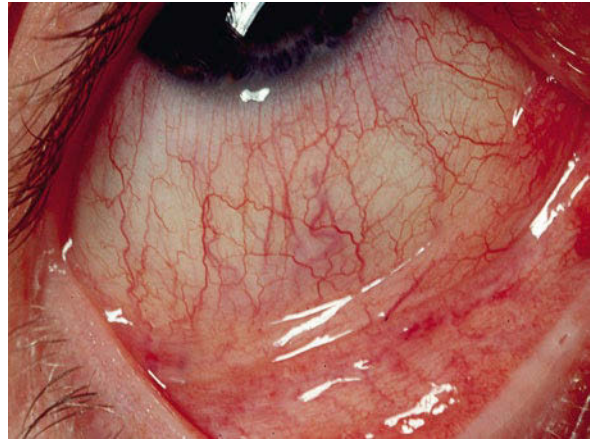
Polymyxin B und Colistin Wirksam nur gegen Gram-negative *Bakterien*, die z. T. resistent sind, z. B. *H. influenzae*, *Proteus spp.*; zur Erweiterung des Wirkungsspektrums Komb. mit Gramicidin/Neomycin oder Bacitracin/Neomycin bzw. Colistin/Erythromycin.

VVP-Iod Breitspektrumantiseptikum einschließlich *Candida spp.*, 1,25 %ig der Kombination Neomycin/Polymyxin B/Gramicidin gleichwertig, gegen *Chlamydien* wirksamer.

Trimethoprim Wirksam gegen *S. aureus* und MRSA; zur Erweiterung des Wirkungsspektrums meist in Komb. mit Polymyxin B.

Akute virale Konjunktivitis

➤ **Die Problematik der virostatischen Antiseptik besteht darin, dass die Virus replizierende Wirtszelle nur mit gleichzeitiger Zellschädigung inaktiviert**



■ **Abb. 1.19** Durch *Adenoviren* verursachte akute Konjunktivitis

werden kann und viele Virusinfektionen erst klinisch manifest werden, nachdem die Wirtszellen infolge des Virusbefalls irreversibel geschädigt sind. Eine selektive Wirkung wäre nur möglich, wenn die Viren vor Infektion der Wirtszelle zerstört werden. Da durch lokale Anwendung von Virostatika am Wirkort höhere Konzentrationen als bei systemischer Anwendung erreicht werden, und es zurzeit keine Wirkstoffe gibt, die Viren im Körper abtöten, ohne den Wirtsorganismus erheblich zu belasten, sind systemische Virostatika die letzte Therapieoption.

Als Symptome können ein- oder beidseitige Rötung, Juckreiz, Brennen, Augentränen, Fremdkörpergefühl, Lymphknotenschwellung und Blutungen auftreten (■ **Abb. 1.18**). Im Vergleich zur bakteriellen Konjunktivitis tritt eher wässriger als eitriger Ausfluss auf und die Augen sind am Morgen weniger verklebt. Eine Abgrenzung aufgrund der klinischen Zeichen ist im Allgemeinen jedoch schwierig. Als Erreger kommen *Herpes-*, *Adeno-*, *Varizella-Zoster-* (*Zoster ophthalmicus*), *Epstein-Barr-*, *Masern-*, *Rubella-*, *Molluscum-contagiosum-*, *Papilloma-* und *Influenzaviren* infrage. Unkomplizierte Bindehautentzündungen heilen meist nach ein bis zwei Wochen folgenlos ab.

Gegen Herpesviren sind Aciclovir, Gancyclovir und Trifluridin wirksam. Glucocorticoide sind kontraindiziert. Künstliche Tränen und Augentrost-Präparate können die Beschwerden symptomatisch lindern. Bei akuter hämorrhagischer Konjunktivitis durch *Enteroviren*, insbes. *Enterovirus 70* und *Coxsackie A24v*, ist keine viroside Therapie bekannt. Gegen Herpes wirksame Wirkstoffe sind bei Keratokonjunktivitis epidemica (KCE) unwirksam, Interferone waren z. T. wirksam, z. T. unwirksam.

Aus augenärztlicher Sicht wird die Infektion durch *Adenoviren* (■ **Abb. 1.19**) gefürchtet, da sie hochinfektiös ist und bei Hornhautbeteiligung auch visusrelevante Komplikationen auftreten. Sie wird überwiegend durch *Adenovirus-*

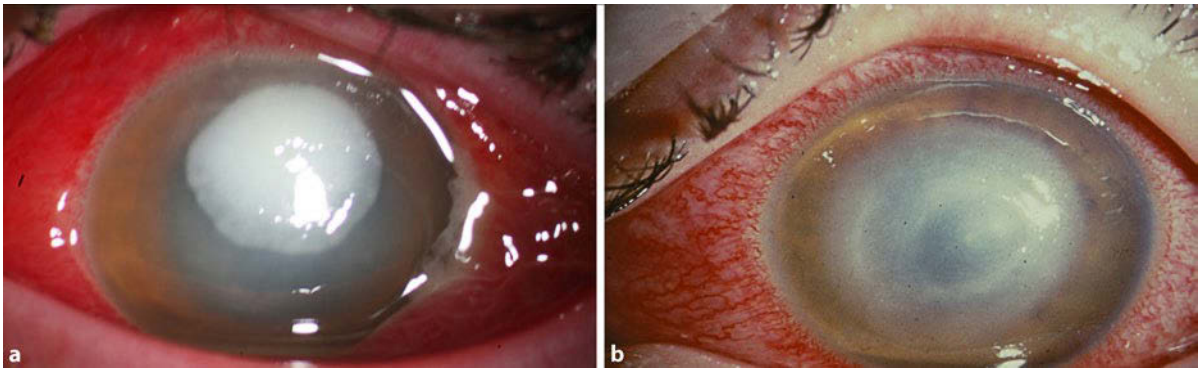


Abb. 1.20a,b Durch *P. aeruginosa* verursachte Kontaktlinsen-assoziierte Keratitis

Serotypen 8, 19 oder 37 der Subgruppe D verursacht. Für den Erregernachweis besteht seit 2001 Meldepflicht gemäß § 7 (1). Therapeutisch stehen zunächst hygienische und unterstützende Maßnahmen im Vordergrund (► Abschn. 3.2). Es gibt keine kausale Therapie. Eine antivirale Lokalthherapie mit Cidovovir war zwar wirksam, jedoch zu toxisch; Ganciclovir hat sich in *ex vivo* Studien als eingeschränkt wirksam erwiesen, eindeutige klinische Studien fehlen. In Kohortenstudien konnte mit lokal appliziertem Povidon-Iod die Erkrankungsdauer gering verkürzt werden. Problematisch ist die Therapie der Keratitis (Nummuli) (► Abschn. 1.2.1).

Therapie der Keratitis

Bakterielle ulzeröse Keratitis

Bei bakterieller ulzeröser Keratitis werden je nach Stadium topisch Breitspektrumantibiotika (► Tab. 1.10) stündlich bis viertelstündlich empfohlen. Sind tiefere Augenabschnitte mit betroffen, ist die gleichzeitige systemische Gabe erforderlich.

Bei Trägern weicher Kontaktlinsen ist das Erkrankungsrisiko für eine Kontaktlinsen-assoziierte Keratitis (► Abb. 1.20a,b) 80mal höher als beim Brillenträger.

Zur kalkulierten Therapie hat sich der Magdeburger Dreistufenplan bewährt. Bei Chlamydieninfektion ist die systemische Antibiose z. B. mit Azytromycin (500 mg/d für 3 d) indiziert.

Keratomykosen

Im Vergleich zur bakteriellen Keratitis sind Keratomykosen schwieriger zu behandeln (► Abb. 1.21a,b). Voraussetzung für die Wirkstoffauswahl ist die infektiologische Diagnosesicherung. Abhängig von der Schwere und Ätiologie sind die viertelstündliche bis stündliche (*C. albicans*) Applikation, bei fortgeleiteter Endophthalmitis die wiederholte intrakamerale bzw. intravitreale Applikation erforderlich, wobei

die systemische Gabe unterstützend wirkt. Weil Wirkstoffe mit einem Molekulargewicht (MG) > 500 die Hornhaut entweder nicht oder nur gering penetrieren, ist für diese die wiederholte abrasio corneae erforderlich.

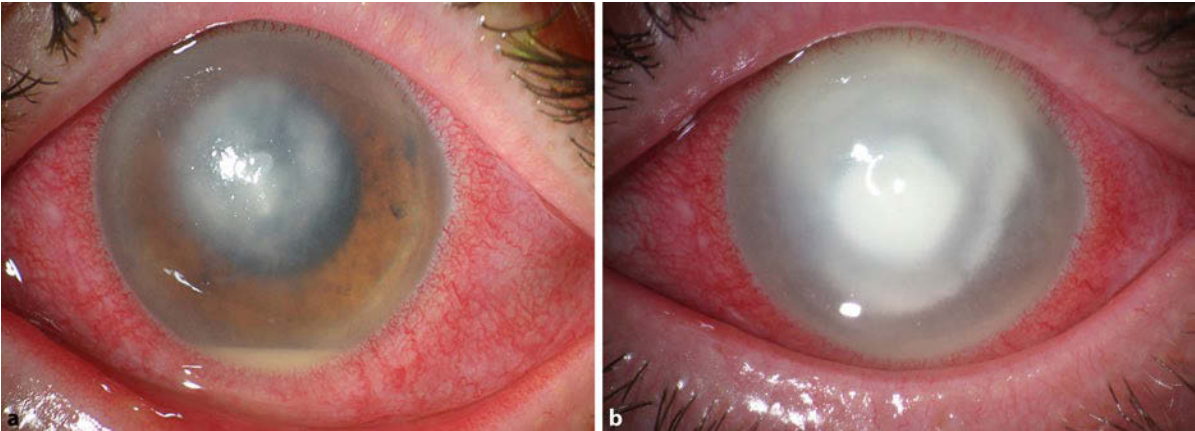
Besonderheiten der Pharmakokinetik im Kindesalter finden sich bei Jullien 2011, Vorschriften zur Herstellung von Augentropfen aus systemischen Antimykotika in Behrens-Baumann 2009.

Kurzcharakteristik ausgewählter Wirkstoffe:

Amphotericin B (MG 924) Wirksam gegen *Candida* (einige Species sind resistent), *Aspergillus* (Versagen bei *A. fumigatus*- und *F. solani* möglich, vermutlich wegen unzureichender Penetration), *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Ovadendron spp.*; unterschiedlich empfindlich sind *Curvularia*, *Alternaria*, *Wangiella* und *Cladosporium spp.*; *Paecilomyces spp.* und *P. boydii* sind oft resistent; nach iv.-Gabe (1 mg/kg KM) Übergang in Kammerwasser, subkonjunktival kein ausreichender Übergang; Augentropfen (0,2–0,7 %), in Salbenform (0,5 %) Brennen möglich; bei *Candida spp.* wirksamer als Natamycin; bei exogener Endophthalmitis war die direkte Injektion in Vorderkammer oder Glaskörper (5–10 µg/ml) (bei *Candida* einmalig, bei *Aspergillus* ggf. wiederholt) ohne Vitrektomie der parenteralen Applikation wegen höherer Konzentration und besserer Verträglichkeit überlegen; systemische Gabe wegen Nephrotoxizität kritisch; durch Kombination mit subkonj. Gabe von Fluconazol (2 %) Reduktion auf 0,2 % lokal bei höherer Wirksamkeit.

Caspofungin (MG 1094) Wirksam gegen *Candida*, *Aspergillus*, *Alternaria spp.*; unwirksam gegen *C. neoformans* und *Fusarium spp.*; lokal und intrastromal wirksam gegen *Alternaria spp.* einzeln und in Komb. mit Voriconazol intrastromal.

Chlorhexidindigluconat (MG 506) Ca. 1 µg/ml bakteriostatisch, ≥ 20 µg/ml bakteriozid mit großen Speziesdifferen-



■ **Abb. 1.21a,b** Durch *Fusarium oxysporum* verursachte schwer verlaufende Keratomykose

zen; wirksam gegen *C. albicans in vitro*; war lokal 0,2 % in randomisierter Studie Natamycin überlegen.

Fluconazol (MG 306) Viele Non-Candida-albicans-Arten und *Paecilomyces spp.* sind resistent; Mittel der 1. Wahl bei *C. albicans*; wirksam gegen *Alternaria spp.*; Tropfen oder über Nacht als Gel (2 %), auch systemisch (2mal 400 mg).

Flucytosin (MG 129) 1 mg/ml lokal bei Candidakeratitis 12–32 Wochen, wirksam auch bei Blepharokonjunktivitis; unwirksam bei *Paecilomyces spp.*; Mittel 2. oder 3. Wahl.

Natamycin (Pimaricin) (MG 666) Wirksam gegen Dermatophyten, *C. albicans*, *A. fumigatus*, *F. solani*; wirksamer als Azole, unwirksam bei *Alternaria spp.*; wirksam vor allem bei oberflächlichen Keratomykosen einschließlich *S. brevicaulis* (5 %), ist bei *Fusarium* und *Aspergillus spp.* Amphotericin B überlegen; in Kombination mit Miconazol wirksam gegen *Paecilomyces spp.*; Gleichwertigkeit der Kombination 1 % Natamycin/Nystatin ist nicht bewiesen; wurde auch in Komb. mit Chlorhexidin eingesetzt.

Nystatin (MG 926) Wirksam gegen *Candida spp.*, *B. dermatitidis*, *B. brasiliensis*, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *Geotrichum spp.*, *Aspergillus spp.*; unwirksam gegen Dermatophyten; Kreuzresistenz zu anderen Polyenen; Lokalbehandlung (100.000 IU), bei Generalisierung systemisch; gilt nicht als Mittel 1. Wahl (Reserve).

Voriconazol (MG 349) Wirksam gegen alle *Candida spp.*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Paecilomyces spp.*; Resistenzenentwicklung vereinzelt gegen Non-Candida-albicans-Arten, z. B. *C. glabrata*; nach oraler Gabe von 2mal 400 mg Kammerwasser- bzw. Glaskörperspiegel in Höhe der minimalen Hemmkonzentration (MHK90) der meisten Pilze inklusive *Aspergillus spp.*; kombinierte systemische und topische (2 %) Therapie bei *Fusarium*- und *Scedosporium*-

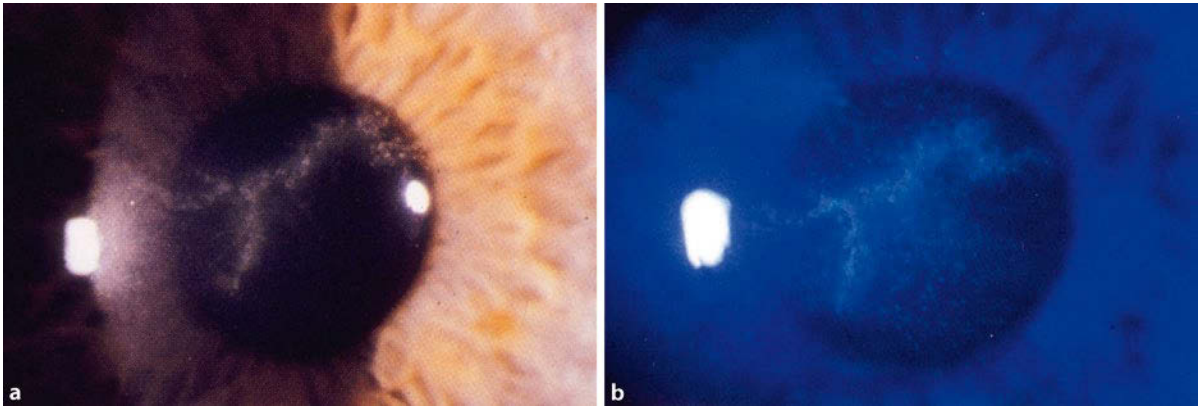
apiospermum-Keratitis; systemische Standarddosierung 2mal 200 mg oral oder 2mal 4 mg/kg KM als Kurzinfusion, kann auf 600 mg oral bzw. 2mal 6 mg/kg KM erhöht werden (sog. Hirndosierung); da das Isoenzym CYP3A4 für den Metabolismus von Voriconazol hauptverantwortlich ist, sind Interaktionen z. B. mit Ciclosporin, Tacrolimus, Warfarin bzw. Kumarin, Omeprazol zu beachten; häufigste Nebenwirkungen sind Erhöhung der Leberwerte und reversible Sehstörungen.

Wegen Resistenzenentwicklung werden ältere Azole wie Clotrimazol (MG 345), Miconazol (MG 479), Ketoconazol (MG 538) oder Itraconazol (MG 706) kaum noch verwendet, allerdings ist Miconazol offenbar als einziges wirksam gegen *Paecilomyces lilacinus*. Polihexanid ist tierexp. mäßig wirksam bei *Aspergillus*- und *Fusarium*-Keratitis, PVP-Iod ist unwirksam. Für das Auge unverträglich sind Bifonazol, Econazol, Fenticonazol, Isoconazol, Ketoconazol, Naftifin, Oxiconazol, Terbinafin und Tioconazol.

Akanthamöbenkeratitis

Die Akanthamöben-Keratitis (► **Abschn. 3.5**) ist eine relativ seltene, aber schwer verlaufende, meist einseitig auftretende, sich progredient entwickelte Keratitisform mit Abszedierung (■ **Abb. 1.22a,b**). Besonders gefährdet sind Träger weicher Kontaktlinsen.

Polihexanid (MG 2300–3600) Breitbandantiseptikum; wirksam gegen Zysten und Trophozoiten, min. zystizide Konz. (MCC) bei 8, 24 bzw. 48 h Einwirkzeit 9,4, 5,6 bzw. 2,4 µg/ml, wie Chlorhexidin in vitro innerhalb 3 h amöbozid; Mittel der 1. Wahl; ist wegen besserer lokaler Verträglichkeit, geringerer Zytotoxizität und fehlender Resistenzenentwicklung Chlorhexidin überlegen; lokal wirksam als Einzelwirkstoff sowie in Kombination mit 0,1 % Propamidin (MG 317), 0,1 % Hexamidin (MG 345) oder mit Neomycin; beschrieben sind therapieresistente Formen, insbesondere bei zu spätem Behandlungsbeginn und tiefer Stromainfek-



■ **Abb. 1.22a,b** Akanthamöbenkeratitis mit Pseudodentritika Keratopathie

tion, aufgrund primärer Resistenz ohne Zusammenhang zur *in vitro* Empfindlichkeit. Im Neuen Rezeptur-Formularium des Deutschen Arzneimittel-Codex sind Rezepturen für Polihexanid-Augentropfen 0,02 % und -Augenbad 0,04 % angegeben.

Chlorhexidindigluconat (MG 506) MCC bei 8, 24 bzw. 48 h 24,3, 10 bzw. 7 µg/ml; lokal 0,02 % oder 0,006 %.

Viruskeratitis

Häufigste Erreger sind *Adenoviren* (vor allem die Serotypen 8, 19 und 37), *H. simplex*- und *Varizella-Zoster-Viren*, seltener *Zytomegalie*- (vor allem bei Immunsuppression und HIV), *Röteln- und Masernviren*.

Keratokonjunktivitis epidemica (KCE)

Die KCE beginnt typischerweise mit einseitigem Fremdkörpergefühl, das sich innerhalb weniger Stunden oder Tage zu beidseitiger Binde- und Hornhautentzündung mit starker Chemosis, Tränenräufeln, Lichtscheue, Lidbeteiligung und cornealen subepithelialen Infiltraten entwickelt (■ **Abb. 1.23**). Meist finden sich eine exsudative Konjunktivitis sowie präaurikuläre Lymphknotenschwellungen. Mit dem Abklingen der akuten Symptomatik entwickelt sich in etwa 20 % als chronische Verlaufsform die Keratitis nummularis mit münzförmigen Infiltraten direkt unterhalb des Hornhautepithels mit damit verbundener Sehverschlechterung.

Die üblichen Virostatika sind bei der KCE unwirksam. Nur Povidon-Iod führte bei guter Verträglichkeit zu geringer Reduktion der Krankheitsdauer sowie etwas reduzierter Nummulhäufigkeit, sodass Povidon-Iod trotz Fehlens kontrollierter Studien eine Therapiealternative darstellt. N-Chlortaurin 1 % führte in einer kleinen doppelblinden Phase-2-Studie nur bei Patienten mit schweren Verläufen zu einem signifikant besseren Verlauf, wobei die Entstehung von Nummuli nicht verhindert werden konnte.

Lokale Steroide werden kontrovers diskutiert, da sie nach dem Absetzen zu Rezidiven führen können und

vermutlich auch die kontagiöse Phase verlängern. Nebenwirkungen, wie Oberflächenstörung des Auges, Katarakt und Augendruckanstieg, sind bei Langzeitanwendung zu bedenken. Andererseits kann eine erhebliche subjektive und objektive (visusrelevante!) Besserung mit vorzugsweise oberflächenwirksamen Steroiden (Loteprednol, Fluormetholon) erreicht werden (Preferred practice pattern der AAO <http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines>). Alternativ hat sich die lokale Gabe von Ciclosporin A 2 % Augentropfen als effektiv und sicher erwiesen, wenn sich bei nummulibedingter Visusminderung innerhalb von 6 Wochen keine Tendenz zur spontanen Besserung zeigt. Für Kinder und Patienten, die diese Konzentration nicht tolerieren, können 1 %ige Tropfen angewendet werden.

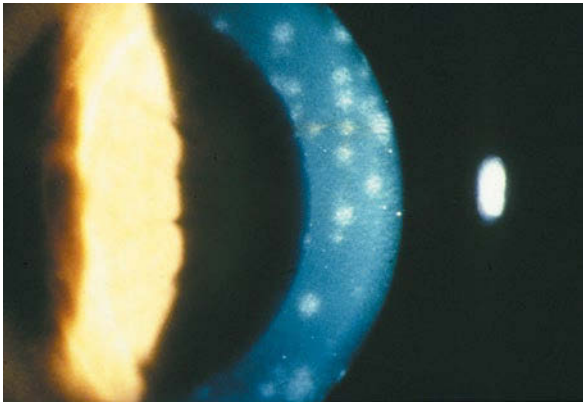
Eine Behandlungsoption im Spätverlauf (>6 Monate) ist die chirurgische Laserabtragung der Nummuli sowie die topische Behandlung mit Mitomycin-C in Verbindung mit photorefraktiver Keratektomie. Sialinsäure enthaltende Moleküle und multivalente Sialinsäurekonstrukte auf der Basis von 10,12-Pentacosadiynoicinsäure schützen vor der Infektion durch Adhäsionshemmung.

H. simplex-Keratitis (HSK)

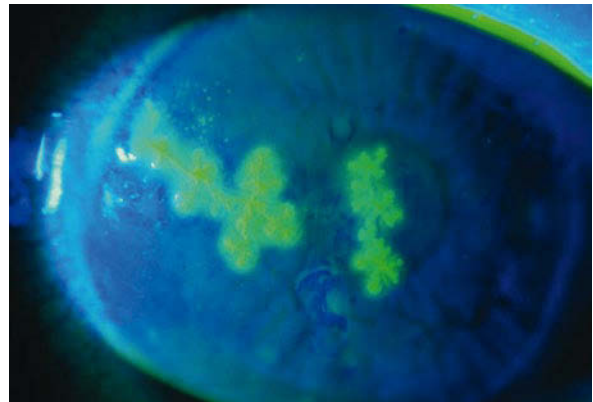
Die HSK manifestiert sich im Allgemeinen als endogenes Rezidiv einer latenten Trigeminusinfektion epithelial (Keratitis dendritica, ■ **Abb. 1.24**) oder stromal. Bei letzterer Verlaufsform werden der nicht nekrotisierende und der nekrotisierende Typ (■ **Abb. 1.25a,b**) sowie ein Mischtyp unterschieden.

Bei der Keratitis dendritica ist die topische Applikation ausreichend. Wirksam sind Aciclovir (ACV), Ganciclovir und Trifluridin (s. u.), wobei es gegen ACV resistente Stämme gibt. Die Applikation von Trifluridin (TFT) oder ACV führt nicht zu erhöhter bakterieller Infektionsrate. Idoxuridin, Iododexoytidine und Adenin-Arabinosid sind aufgrund ihrer Toxizität obsolet.

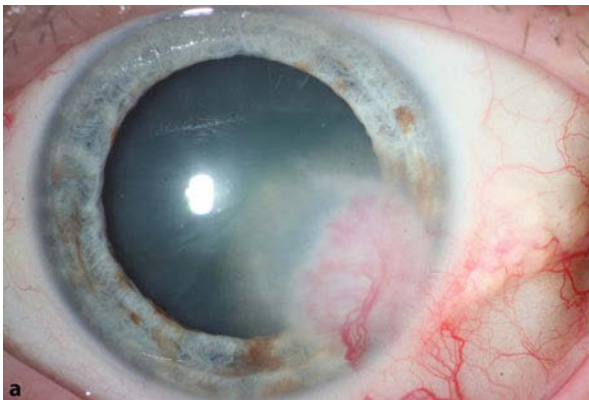
Bei der tiefen stromalen Herpes simplex-Keratitis muss das Virostatikum in die Tiefe penetrieren. Da TFT nicht



■ Abb. 1.23 Durch Adenoviren verursachte Keratitis nummularis



■ Abb. 1.24 Durch *H. simplex* verursachte Keratitis dendritica



■ Abb. 1.25a,b Durch *H. simplex* verursachte nekrotisierende Herpeskeratitis

■ Tab. 1.11 Therapieschema zur Behandlung der *H. simplex*-Keratitis

| Indikation | ACV | | GCV topisch | TFT topisch | Steroide | |
|----------------------------------|--|-------------------------|-------------|--|----------------------|--|
| | Topisch | Systemisch | | | Topisch | systemisch |
| Epitheliale HSK | 5×/d | – | Alternativ | Bei Therapieversagen nach ACV oder GCV | – | – |
| Stromale Interstitielle HSK | 5×/d | – | | – | Anfangs z. B. 3–5×/d | – |
| Stromale ulzerierende HSK | 5×/d | 5 × 400 mg/d | | – | – | Nach Keratoplastik z. B. 80 mg Prednisolon |
| Endotheliitis mit K. disciformis | 5×/d | 5 × 400 mg/d anfangs | | – | z. B. 5×/d | – |
| Rezidivprophylaxe | 5×/d | 2 × 400 mg/ über Monate | | – | – | – |
| Metaherpetische HSK | Nur künstliche Tränen, Vit. A, Eigenserum usw. | | | | | |

durch das Epithel in das Stroma gelangt, ist ACV Mittel der ersten Wahl. Zugleich muss die überschießende Immunantwort durch topische Kortikosteroide gehemmt werden (■ Tab. 1.11). Bei der Kombinationstherapie müssen die Steroide langsam, z. B. über 10 Wochen, reduziert werden. Gelegentlich ist eine niedrig dosierte Steroidgabe (z. B. 1 Tr. jeden 2. Tag) langfristig oder permanent notwendig. Bei Nichtansprechen kann topisch Ciclosporin A 2 %ig (oder 0,05 %), gelöst in künstlichen Tränen oder in Erdnussöl, gegeben werden. Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht, besonders bei nekrotisierender HSK, in der Amniontransplantation. ACV oral führt langfristig (> 12 Monate) zu deutlicher Reduzierung der HSK-Rezidivrate. Bei ACV-resistenten HSV-Stämmen muss auf Thymidinkinase unabhängige Medikamente (z. B. Foscarnet 3 × 40 mg/kg KM/d) umgestellt werden. Da Rezidive häufig nach Augenoperationen auftreten, ist die ACV-Prophylaxe (2 × 400 mg ACV/d) bei entsprechender Anamnese sinnvoll. Das gilt besonders für Hornhauttransplantationen. Da die meisten Rezidive innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftreten, wird ACV mindestens für diesen Zeitraum empfohlen. Auch mit topischen antiviralen Mitteln konnte die Rezidivrate reduziert werden.

Varicella zoster (VZV)-Keratitis

Therapie mit Acyclovir systemisch (800 mg 5×/Tag für 10 d), alternativ Valaciclovir (1 g 3×/d oral mind. 7 d) bzw. Famciclovir (500 mg 3×/d oral mind. 7 d).

Kurzcharakteristik ausgewählter virostatischer Wirkstoffe:

Aciclovir (ACV) Wirksam gegen *HSV-1*, *HSV-2*, *Varicella Zoster Virus (VZV)*, *Epstein-Barr-Virus*, unwirksam gegen eher seltene Thymidinkinase negative Viren, RNA- und Adenoviren; Resistenzentwicklung im Anstieg, meist bei Immungeschwächten mit der Folge rezidivierender *HSV-1* Keratitis; Mittel der ersten Wahl bei *HSV*-Keratitis; ist aufgrund der Bioverfügbarkeit im kornealem Stroma und Vorderkammer (analog wie Gancyclovir) sowie der geringen Toxizität, da es intakte nicht infizierte Zellen praktisch nicht beeinflusst, TFT überlegen. Bei *VZV*-Keratitis war in der akuten Phase lokales Aciclovir der systemischen Gabe deutlich unterlegen; bei *Epstein-Barr-Virus*-Keratitis ist lokale Anwendung in Komb. mit lokalen Steroiden wirksam; in Kombination mit Interferon bessere Therapieergebnisse. Anwendung bei Keratitis dendritica 3 % 5×/d. Nachteilig ist bei Formulierung als Augensalbe die Visusbeeinträchtigung und dadurch reduzierte Compliance. Bei Komplikationen tieferer Abschnitte und foudroyantem Verlauf oral 5×/d 800 mg mind. 3 Wochen, bei stromaler und/oder epithelialer Variante 5×/400 mg mind. 3 Wochen; trotz guter Verträglichkeit sind korneale Epithelopathie und punktförmige superfizielle Keratitis möglich.

Acyclovir, Brivudin, Ganciclovir und TFT sind vergleichbar wirksam gegen *HSV*, Idoxuridin und Vidarabin sind geringer wirksam.

BromovinyIdeoxyuridin (BVDU) BVDU (0,1 % Augentropfen 5×/d) ist 500- bis 1000fach wirksamer als ACV, erfasst allerdings nicht *HSV-2*, d. h. etwa 5 % der HSK-Fälle. Allergie möglich.

N-Chlortaurin In vitro wirksam gegen *Herpes- und Adenoviren*.

Foscarnet Es ist gut verträglich und blockiert die virus-spezifische DNA-Polymerase, sodass auch ACV-resistente Viren erfasst werden.

Cidofovir War in klinischer Pilotstudie im Akutstadium zur Prävention der schweren Keratitis nummularis geeignet. Wegen der hohen Lokaltoxizität wurde dieser Ansatz bislang nicht weiter verfolgt.

Ganciclovir Wirkmechanismus und Wirksamkeit (5×/d) sind vergleichbar mit ACV. 0,15 % wässriges Gel war bei akuter ulceröser Herpeskeratitis bei gleicher Wirksamkeit besser verträglich als 3 % ACV. Die Formulierung als Carboxer erlaubt eine lange Kontaktzeit und erleichtert die Aufnahme. Tierexperimentell penetriert es in Hornhaut und Kammerwasser.

PVP-Iod (MG I-254) Breitspektrumantiseptikum einschließlich *C. trachomatis*, *HSV-1*, *HSV-2*, *Adeno- und Coxsackieviren*, 10 % mittels Tupferapplikation oder 5 % als Tropfen gut verträglich, in prospektiver, interventioneller, nicht kontrollierter Studie 2 % 4×/d für 7 d bei KCE klinische Besserung, die Kombination 0,4 % PVP-Iod mit 0,1 % Dexamethason übertraf im Kaninchenmodell Cidofovir und Tobramycin/Dexamethason und in Phase-II-Prüfung (4×/d für mind. 5 d) sign. Reduktion des Adenovirustiters und klinische Besserung.

Trifluridin (TFT) TFT hemmt die Thymidylat-Synthetase sowohl von *HSV* als auch von nicht infizierten Zellen und ist daher relativ (epithel-)toxisch; mögliche Nebenwirkungen sind Keratinisation der Lidkanten und Verschluss der Tränenpünktchen; daher sollte ACV bevorzugt werden.

Valaciclovir Es wird nach oraler Einnahme (3 × 1 g/d) zu ACV transformiert, wobei die Bioverfügbarkeit 3–5mal höher ist als bei oralem ACV. Die Verträglichkeit ist gut, sodass es bei Personen, die topisches ACV nicht tolerieren (z. B. Kinder, Parkinsonkranke), unter Berücksichtigung der hohen Kosten eine Alternative ist.

Ausblick

In Anbetracht der für die meisten Antiseptika fehlenden Resistenzentwicklung erscheint es auf Grund des breiten Wirkungsspektrums insbesondere für PVP-Iod und Polihexanid aussichtsreich, die therapeutische Effektivität vertieft zu untersuchen. Für PVP-Iod sind insbesondere liposomale Formulierungen, für Polihexanid Phosphatidylbasierte Emulsionen aussichtsreich, weil in diesen Zubereitungen bei ausreichender antimikrobieller Wirksamkeit die Zytotoxizität noch weiter reduziert wird. Auch Antibiotika sind in liposomaler Form wirksamer.

1.2.2 Antientzündliche und Immunmodulatorische Therapie bei Konjunktivitis und Keratitis (engl. *Anti-inflammatory agents, immune modulation, immunomodulatory, keratitis, conjunctivitis*)

P. Steven

Entzündungen des vorderen Augensegmentes gehen zu meist mit einer Schädigung der Augenoberfläche einher. Dies betrifft zum einen chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie Trockenes Auge, okuläre Allergie, Blepharitis, Sjögren-Syndrom, okuläre Graft-vs.-Host Erkrankung, u. a., aber auch akute entzündliche Erkrankungen, wie die stromale oder endotheliale Herpes-Keratitis.

Da im Rahmen der einzelnen Erkrankungen teilweise unterschiedliche „Arme“ des Immunsystems bevorzugt aktiviert werden, ist die Therapie dementsprechend komplex und sollte individuell abgestimmt werden. Grundsätzlich sind folgende Entzündungs-assoziierte Mechanismen denkbar, die einer anti-entzündlichen Therapie als Ansatz dienen können (■ Tab. 1.12, ► Abschn. 1.1.2):

1. Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen
2. Aktivierung autoreaktiver T-Zellen
3. Ausschüttung pro-entzündlicher Faktoren (Interleukine, Chemokine, etc.)
4. Lymph- und Hämangiogenese
5. Anflutung und Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen
6. Bildung immunregulatorischer T-Zellen
7. Expression von Chemokin- und Homingrezeptoren

Im Folgenden werden bereits verfügbare und in unmittelbarer klinischer Erprobung befindliche Therapeutika einzeln und entsprechend ihrem Einfluss auf die genannten Mechanismen beschrieben.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR hemmen spezifisch oder nicht-spezifisch die Cyclooxygenase und dadurch die Synthese pro-entzündlicher

Prostaglandine. Das Wirkspektrum in Bezug auf die Entzündungskaskade ist damit schmäler als bei den Kortikosteroiden. Für Entzündungen und Entzündungs-assoziierte Schmerzen des Auges, z. B. Trockenes Auge, Allergie, Uveitis, Episkleritis, Skleritis, etc. werden NSAR oral-systemisch oder topisch jedoch verabreicht. Eine Langzeitanwendung von NSAR wird aufgrund beschriebener schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Kortikosteroide

Kortikosteroide werden seit langem zur Behandlung von Entzündungen der Augenoberfläche eingesetzt und haben ihre Wirksamkeit in zahlreichen klinischen Studien auch gegenüber nicht-steroidalen Antiphlogistika bewiesen. Zu beachten ist, dass eine Langzeitanwendung über Wochen bis Monate allerdings häufig mit einem Anstieg des Augendruckes eine Kataraktogenese und mit einer Infektionsgefahr einhergeht. Einige Substanzen, wie z. B. Rimexolon (Vexol®, Alcon) oder Loteprednol Etabonat (Lotemax®, Bausch & Lomb), haben ein reduziertes Nebenwirkungsprofil, müssen jedoch teilweise aufgrund eines schmalen Indikationsspektrums im Rahmen einer Off-Label Therapie appliziert werden.

Kortikosteroide sind insgesamt äußerst potente Wirkstoffe, die in zahlreiche Entzündungsmechanismen eingreifen. Über den Kortikoidrezeptor und durch Eingriff in den sog. NFκB-Pathway wird die Bildung von Zytokinen und Chemokinen vermindert. Weiterhin kommt es zu einer Verringerung der Expression von Homing-Rezeptoren und damit zu einer verringerten Anflutung von Entzündungszellen und weiterhin zu einer Apoptoseinduktion von aktivierten T-Zellen. Derzeit werden topische Steroide zumeist nur kurzfristig eingesetzt, um die Entzündungskomponente auf breiter Fläche schnell zu reduzieren. Ausnahmen sind hier Langzeitanwendungen als lokale Immunsuppressiva nach perforierender oder lamellärer Keratoplastik.

Calcineurin-Inhibitoren

Entzündungen der Augenoberfläche weisen häufig eine T-Zell Antwort als zentralen Immunmechanismus auf. Insofern liegt es nahe, Therapeutika zu verwenden, die speziell diesen Arm der Immunreaktion hemmen. Als klassischer Vertreter der Substanzgruppe der Calcineurin-Inhibitoren vermittelt Ciclosporin A seine Wirkung speziell über den T-Zell-Rezeptor und über eine Calcineurin-Inhibition im Zytoplasma von T-Zellen. Mehrere klinische Studien belegen die Wirksamkeit von Ciclosporin A beim Trockenen Auge, okulärer Allergie, posteriorer Blepharitis, okulärer Graft-vs.-Host Erkrankung etc. während einer Applikationsdauer von bis zu mehreren Monaten. Obwohl Ciclosporin A bei einer systemischen Gabe schwere Nebenwirkungen, wie Blutbildveränderungen, Nephrotoxizität etc., hervor-

rufen kann, wurden diese bei der topischen Gabe bislang nicht beschrieben. In Deutschland ist topisches Ciclosporin A aktuell nur in einer Öl-basierten Herstellung erhältlich, die ärztlich rezeptiert werden muss, jedoch keine „Off-Label“ Therapie darstellt. Als Alternative zum Ciclosporin A wurden auch andere T-Zell spezifische Inhibitoren, wie Tacrolimus bereits klinisch oder Sirolimus und Everolimus experimentell, topisch zur Immunsuppression an der Augenoberfläche angewendet.

Antibiotika

Antibiotika, wie Tetrazykline oder Makrolide, wirken nicht nur antimikrobiell, sondern auch anti-entzündlich. Der Wirkmechanismus bezieht sich dabei auf eine Reduktion der Aktivierung von B-Zellen und eine Inhibition von Matrixmetalloproteinasen (MMP) und Kollagenasen. Vor allem letztere führen bei Entzündungen zu einer Antigen-unabhängigen Gewebestruktur und sind durch Steroide oder Ciclosporin A nicht zu inhibieren. Makrolide greifen außerdem in den NFκB Signalweg ein und können hierdurch die Sekretion von pro-inflammatorischen Faktoren reduzieren. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Inhibition von bakteriellen Lipasen und die dadurch bedingte Reduktion schädigender freier Fettsäuren und Fettsäurederivaten. Systemische Tetrazykline werden über Wochen bis Monate zumeist zur Behandlung von Blepharitiden und Meibomitiden eingesetzt. Makrolide können auch topisch als Azithromycin appliziert werden und haben im Tiermodell eine signifikante Reduktion der Leukozyteninfiltration, sowie eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen und pro-entzündlichen Zytokinen in der Hornhaut gezeigt.

Omega-3 und -6 Fettsäuren

Omega-3- und -6-Fettsäuren sind essentielle, ungesättigte Fettsäuren, die über die Nahrung zugeführt werden müssen, da sie vom Körper nicht selbst synthetisiert werden können. Beide Fettsäuren können zu Prostaglandin E1/E3 und Leukotrien B5 verstoffwechselt werden, die eine antientzündliche Wirkung entfalten können. Die orale Einnahme von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren über einen Zeitraum von mehreren Wochen konnte in der klinischen Anwendung beim Trockenen Auge eine assoziierte Entzündung der Augenoberfläche und Krankheitsbedingte Symptome signifikant reduzieren.

Aktuelle tierexperimentelle Daten zeigen zudem, dass topisch appliziertes Resolvin E1, ein Omega-3-Fettsäure Metabolit mit ausgeprägter immunmodulatorischer und anti-inflammatorischer Wirkung ebenfalls eine klinische signifikante Wirkung aufweist.

Serumaugentropfen

Serumaugentropfen enthalten außer wundheilungsfördernden auch zahlreiche antientzündliche Faktoren wie

IL-1 Rezeptorantagonisten und MMP-Inhibitoren. Die wundheilungsfördernden Moleküle wie TGFβ, FGF, PDGF, etc. führen außerdem zu einer Reduktion von Epithelzell-Apoptosen und damit indirekt zu einer Entzündungsinhibition. Da die Herstellung und Applikation von Serumaugentropfen gemäß den gesetzlichen Bestimmungen eine Herstellungserlaubnis voraussetzt, ist die ambulante Bereitstellung dieser Therapie bislang in Deutschland nur auf wenige Zentren beschränkt.

Inhibition der Lymph- und Hämangiogenese als neue Therapieoptionen

Bei chronischen Entzündungen der Augenoberfläche, wie beim Trockenen Auge, rezidivierenden Herpeskeratitiden und gemäß aktueller bislang unpublizierter Forschungsergebnissen auch bei der okulären Allergie, werden Lymph- und z. T. Blutgefäße in der Hornhaut gebildet, über die aktivierte Antigen-präsentierende Zellen (APCs) in regionale Lymphknoten migrieren und dort eine autoreaktive Immunantwort induzieren. Eine Inhibition der Angiogenese, insbesondere der Lymphgefäße, würde im Gegensatz zu den oben beschriebenen Optionen die Entzündungsreaktion auf Seite der Antigenpräsentation und damit an einer zentralen Schaltstelle vor Aktivierung autoreaktiver T-Zellen angreifen. Kortikosteroiden inhibieren eine corneale Lymphangiogenese wahrscheinlich indirekt mittels einer Reduktion pro-inflammatorischer Makrophagen in der Hornhaut, wohingegen der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab bei topischer Applikation die entzündungs-assoziierte corneale Lymphangiogenese durch eine Bindung an VEGF-A inhibiert. Aktuell sind verschiedene andere Substanzen (z. B. das anti-sense Oligonukleotid GS101) innerhalb klinischer Studien in Erprobung, die erste sehr vielversprechende Ergebnisse zeigen.

Biologika

Biologika sind Substanzen, die in lebenden Organismen hergestellt werden und ihre Wirksamkeit sehr spezifisch gegen bestimmte biologische Strukturen richten (z. B. Rezeptoren, Wachstumsfaktoren).

„Small-Molecules“ Als vielversprechende Therapie wird die Applikation von sog. Small-Molecule Antagonisten aktuell in klinischen Studien erprobt. Small-Molecules sind Stoffe mit einem Gewicht <500 Dalton, die im Gegensatz zu anderen Substanzen die Zellmembran in Targetgeweben leichter durchdringen sollen. Ein neues Small-Molecule ist das Lifitegrast® (SARcode Bioscience), das die Interaktion des Leukozytenfunktions-assoziierten Faktors LFA-1 mit dem Adhäsionsmolekül ICAM-1 inhibiert und so die T-Zell Aktivierung, Proliferation, Migration und Chemokin Sekretion hemmen soll. Interessanterweise hemmt Lifitegrast dabei nicht nur die Migration der Leukozyten in die

Tab. 1.12 Wirkmechanismen pharmakologischer Therapeutika

| Wirkstoffgruppe/Therapieverfahren | Beispiele | Wirkmechanismus |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Nicht-steroidale Antirheumatika | Diclofenac | COX-Hemmung, Reduktion von Prostaglandinen |
| Kortikosteroide | Dexamethason | Hemmung von Zytokinen und Chemokinen, Reduktion von Adhäsionsmolekülen, Reduktion der Leukozyteninfiltration |
| Calcineurin-Inhibitoren | Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus | T-Zell Inhibition |
| Antibiotika | Tetrazykline, Makrolide | MMP-Inhibition, Reduktion von Adhäsionsmolekülen, Reduktion der Leukozyteninfiltration |
| Omega-3/6 Fettsäuren | | Verstoffwechselung zu anti-entzündlichen Prostaglandinen und Leukotrienen |
| Serumaugentropfen | | MMP-Inhibition, Hemmung der Entzündung durch IL-1 Rezeptorantagonisten, Apoptosereduktion |
| Anti-Lymph und Anti-Hämangiogenese | Bevacizumab, GS101 | Bindung an VEGF-Rezeptoren oder Insulinrezeptorsubstrat-1 |
| Biologika | Lifitegrast | Inhibition der LFA-1/ICAM-1 Interaktion |
| | Mycofenolat Mofetil | Hemmung der Lymphozytenproliferation durch Pyrimidin-Synthese Hemmung |
| | Adenosin-Rezeptor Agonisten | Inhibition aktivierter B-Zellen und autoreaktiver T-Zellen |
| Induktion regulatorischer T-Zellen | IL-2, TGF- β , Rapamycin | Induktion regulatorischer T-Zellen |
| Amnionmembrantransplantation | | Anti-entzündliche Wirkung durch enthaltene IL-10, IL-1 Rezeptorantagonisten, etc. |

entzündeten Gewebe, sondern zudem die Antigenpräsentation durch APCs.

Mycofenolat-Mofetil (MMF) Mycophenolat-Mofetil ist ein Mycophenolsäureester und hemmt über einen Eingriff in die Pyrimidin Synthese die Proliferation von Lymphozyten. Anwendung findet es insbesondere bei Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes. Da topisch appliziertes MMF im Tiermodell praktisch nur in die Augenoberfläche und die vorderen Augensegmente penetriert, ist eine Anwendung im Rahmen von Entzündungen der Augenoberfläche und der Vorderkammer naheliegend.

Adenosin-Rezeptor-Agonist (IB-MECA, CF101) Oral eingenommene Adenosin-Rezeptor-Agonisten wie IB-MECA binden an einen Adenosin-Rezeptor, inhibieren die Proteinkinase B- oder NF κ B-abhängig aktivierte B-Zellen sowie eine Proliferation autoreaktiver T-Zellen im Tiermodell der Uveitis. Ein topischer Therapieansatz im Rahmen eines Trockenen Auges befindet sich noch in der klinischen Testphase (Clinical Trial No. NCT01235234)

Induktion regulatorischer T-Zellen

Regulatorische T-Zellen (Tregs) nehmen einen wichtigen Platz in der körpereigenen Immunregulation ein. Eine Zu-

nahme oder Induktion von Tregs wird als therapeutisch nutzbare Option zur Verminderung autoreaktiver Entzündung diskutiert. Erste präklinische Studien beweisen dabei, dass die Infusion von Tregs Autoimmunerkrankungen, wie Diabetes Typ 1, Rheumatoide Arthritis, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen etc., verhindert und Abstoßungsreaktionen nach Knochenmark-, Inselzellen und Hauttransplantationen verzögert oder sogar aufhält. In Bezug auf Entzündungen des vorderen Augenabschnitts gibt es bislang keine experimentellen Daten, allerdings konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine Kombination von IL-2, TGF- β und Rapamycin Tregs induzieren konnte und damit einer möglichen therapeutischen Anwendung zur Verfügung steht.

Amnionmembrantransplantation

In schweren Fällen von Entzündungen des vorderen Augensegments werden kryokonservierte Amnionmembranen auf die Augenoberfläche transplantiert. Die Membranen enthalten eine Vielzahl an anti-entzündlichen und wachstumsfördernden Faktoren, wie IL-10, IL-1 Rezeptor Antagonisten oder Nerven Wachstumsfaktor (NGF) und supprimieren so die lokale Entzündung des unterliegenden Empfängergewebes. Die Reaktion bezieht auch die Inhibition aktivierter T-Zellen mit ein, die ebenfalls in Folge der Amnionmembrantransplantation supprimiert werden.

1.3 Chirurgische Maßnahmen bei entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts (VAA)

1.3.1 Photodynamische Therapie (PDT) bei infektiöser Keratitis (engl. *surgery, inflammatory disease, anterior eye segment*)

N. Szentmáry, B. Seitz

Die photodynamische Therapie (PDT) wird seit etwa zehn Jahren in vielen medizinischen Disziplinen eingesetzt. Das Prinzip der PDT beruht darauf, dass ein Photosensibilisator nach Reaktion mit Licht einer bestimmten Wellenlänge freie Sauerstoffradikale erzeugt, die durch oxidative Schäden Zellen (eukaryontische Zellen, Bakterienmembranen etc.) aufbrechen und so eine Nekrose – oder, bei Wirkung auf die Mitochondrienmembran – eine Apoptose induzieren können (Abb. 1.26). Es resultiert typischerweise eine rasche Reduktion der Entzündungsparameter.

Bei der „klassischen PDT“ an der Makula werden als Photosensibilisatoren überwiegend (z. B. Verteporfin) Porphyrine eingesetzt, die bei Bestrahlung mit rotem Licht einer Wellenlänge von 690 nm aktiviert werden (Tab. 1.13).

Crosslinking (CXL) wird bereits seit 2006 in der Augenheilkunde eingesetzt. Durch CXL wird eine Quervernetzung der Kollagenfasern der Kornea erreicht, was die Progression des Keratokonus oder einer iatrogenen Keratektasie aufhalten kann. Bei CXL wird als Photosensibilisator Riboflavin eingesetzt, das durch UVA-Licht der Wellenlänge 370 nm aktiviert wird (Tab. 1.13).

Aufgrund des rapiden Anstiegs der Resistenzbildung gegen Antibiotika sind alternative Therapiemöglichkeiten bei infektiösen Keratitiden gefordert. Photodynamische Therapie (PDT) oder photodynamische Inaktivierung (PDI) kann eine mögliche Therapie der infektiösen Keratitis darstellen.

Riboflavin-UVA-Crosslinking

Bereits 2009 zeigten Micelli Ferrari et al., dass CXL ein potentielles Therapieverfahren bei bakterieller Keratitis ist. Die Anzahl von klinischen Studien, die Riboflavin-UVA-Crosslinking als wirksame Therapieoption bei therapieresistenten und auch therapiesensiblen bakteriellen Keratitiden beschreiben, ist derzeit steigend. Durch Crosslinking konnten durch *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mikrokokkus*, *Korynebakterien*, *Propionibakterien* oder *atypische Mycobakterien* verursachte Keratitiden saniert werden. Weiterhin beschrieben Makdoui et al. in ihrer Arbeit eine Vernarbung von Hornhautinfiltraten nach Crosslin-

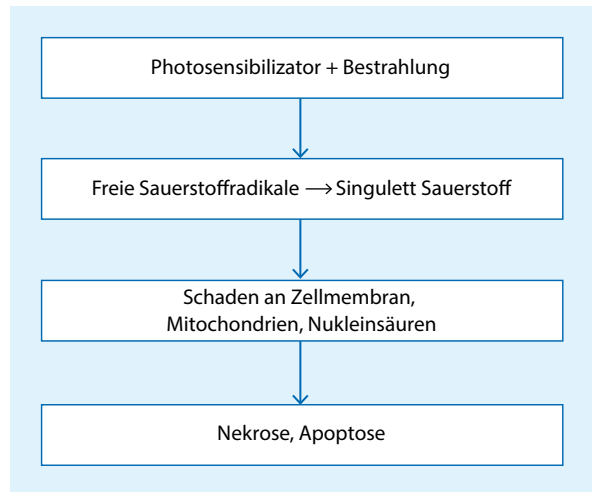


Abb. 1.26 Therapeutisches Prinzip der Photodynamischer Therapie

Tab. 1.13 Varianten der Photodynamischen Therapie (PDT) in der Augenheilkunde

| Photosensibilisator | Bestrahlung |
|---------------------------|-------------|
| Riboflavin (Crosslinking) | 370 nm |
| Verteporfin | 690 nm |
| Chlorin e6 | 670 nm |

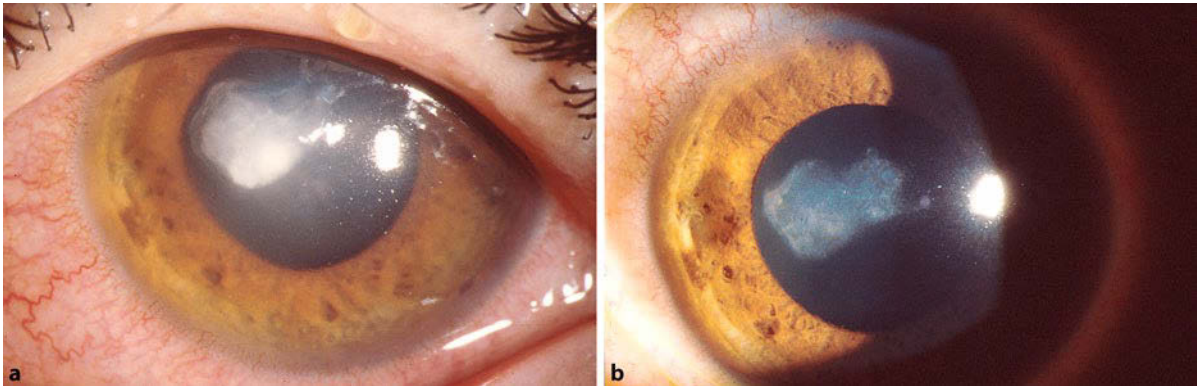
king, ohne dass zusätzlich topische Antibiotika angewendet wurden (Abb. 1.27). Khan et al. berichteten über die Wirksamkeit von adjuvantischem Crosslinking als Therapie der Akanthamoebenkeratitis bei drei Patienten.

Weiterhin publizierten Iseli et al. und Müller et al., dass CXL als zusätzliche Therapieoption bei einem einschmelzenden Hornhautulkus Erfolg zeigte.

Der Einfluss von CXL Therapie bei Mikroorganismen wurde in mehreren *in vitro* Studien analysiert. Die Arbeitsgruppe um Ashley Behrens zeigte in ihrer Studie, dass die Kombination von UVA und Riboflavin bei Crosslinking schädigende Eigenschaften gegen Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus pneumoniae in vitro* hat (Tab. 1.14). Es zeigte sich, dass nicht die Zellmembran geschädigt wird, sondern die Nukleinsäure.

Makdoui et al. berichteten, dass Riboflavin-UVA Crosslinking *Akanthamöben in vitro* abtötet und dass sich die Abtötungsrate nicht signifikant unterscheidet, wenn nur UVA Licht ohne Riboflavin verwendet wird.

Nebenwirkungen auf gesundes umliegendes Gewebe grenzen das Anwendungsspektrum des CXL ein. Wollensak et al. analysierten den Effekt von Crosslinking auf humane Keratozytenkulturen. Es zeigte sich ein zytotoxischer Effekt von Riboflavin und UVA-Strahlung ab einer Flächenleistungsdichte von 0,5 mW/cm². Diese Flächen-



■ **Abb. 1.27a,b** *Staphylococcus-aureus*-Keratitis mit Hornhautinfiltrat vor (a) und mit Hornhautnarbe 14 Tage nach (b) Einsetzen lokaler antibiotischer Therapie

■ **Tab. 1.14** Konzentrationen des Photosensibilizators

| | Chlorin e6 + 670 nm (13 min) | Riboflavin + 370 nm (30 min) |
|------------------------|------------------------------|--|
| Keratozyten | | |
| Viabilität | ↓ 100 nM (human) | nicht bekannt |
| α-smooth actin | ↓ 250 nM (human) | nicht bekannt |
| Proliferation | ↓ 250 nM (human) | nicht bekannt |
| Apoptose | ↑ 500 nM (human) | ↑ 500 μM (ab 0,5 mW/cm ²) (Schwein) |
| Endothelzellen | | |
| Viabilität | ↓ 150 nM (human) | nicht bekannt |
| Apoptose | ↑ 250 nM (human) | ↑ 500 μM (ab 0,35 mW/cm ²) (Schwein) |
| Mikroorganismen | | |
| Bakterien CFU/GIZ | ↓ 64 μM | ↓ 2 mM |
| Pilze CFU/ GIZ | ↓ 32 μM | nicht bekannt (2 mM ineffektive) |
| Protozoen | nicht bekannt | ↓ 0 (nur Bestrahlung!) |

CFU = colony forming unit (koloniebildende Einheit); GIZ = growth inhibition zone (wachstumshemmende Zone)

leistungsdichte wird bei einer Bestrahlung der Hornhaut mit 3 mW/cm² in einer Tiefe von 300 μm erreicht. Reichl et al. beschrieben, dass die Schäden an Keratozyten mit der Höhe der Bestrahlungsenergie durch CXL ansteigen: Die Prozentzahl der Zellen, die apoptotisch oder nekrotisch sind, wird zunehmen. Ein zytotoxischer Effekt auf das Hornhautendothel ist nach Wollensak et al. ab einer Hornhautdicke von unter 400 μm zu erwarten.

In vivo durchgeführte, konfokalmikroskopische Studien zeigen nach CXL-Behandlung ähnliche Ergebnisse wie die *in vitro* Studien: Die Keratozytendichte sinkt direkt nach der CXL Therapie. Immunohistochemische Studien zeigen, dass 5 bis 30 Monate nach CXL in den Keratozyten eine erhöhte Präsenz von antiapoptotischem survivin und proapoptotischem bax nachgewiesen wurde sowie auch eine erniedrigte Keratozytendichte.

Die Grenzen der Zytotoxizität bei humanen Keratozyten und Mikroorganismen sind bei dem Photosensibilisator Riboflavin und bei der im klinischen Alltag verwendeten UVA im mikromolaren Bereich bei Keratozyten (0,025 % Riboflavin) und im millimolaren Bereich bei Mikroorganismen (2 mM, was der therapeutisch eingesetzten Konzentration von 0,1 % entspricht) (■ [Tab. 1.14](#)).

Porphyrin (Chlorin e6)-rotes Licht-PDI

In früheren experimentellen Studien haben wir bereits die Wirkung des Photosensibilizators Chlorine e6 (Ce6) auf humane Keratozyten und Endothelzellen in der Zellkultur nach einer 13-minütigen 670 nm Bestrahlung getestet. Dabei konnten wir einen Anstieg der Apoptoserate ab 250 nM, eine erniedrigte Vitalität ab 100 nM bei Keratozyten und ab 150 nM bei Endothelzellen nachweisen (■ [Tab. 1.14](#)).

Bei einer Konzentration des Photosensibilisators von 32 μM konnte bei 16 *Candida albicans* Isolaten eine Abtötung von 99,99 % nachgewiesen werden, bei einer Konzentration von > 64 μM bei 20 *Staphylococcus aureus* Isolaten und bei einer Konzentration von > 128 μM bei 20 *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten (■ Tab. 1.14).

Interessanterweise hat die Photodynamische Therapie (PDT) auch Einfluss auf die Aktivierung von Keratozyten. Es konnte eine Reduktion von *alpha-smooth muscle actin* positiven Keratozyten ab 250 nM Chlorin e6 Konzentration *in vitro* nachgewiesen werden. Mit ähnlichen Effekten könnte auch CXL als PDT die inflammatorische Antwort und Aktivierung von Keratozyten bei der infektiösen Keratitis verändern.

Um den Schaden an humanen Zellen zu reduzieren und die Zytotoxizität an Mikroorganismen zu erhöhen, bietet sich ein mit einem Photosensibilisator gekoppelter Antikörper an, der spezifisch an Mikroorganismen bindet. Diese modifizierten Photosensibilisatoren könnten Mikroorganismen effizienter schädigen, als direkt eingesetzte Photosensibilisatoren und so einen geringeren zytotoxischen Effekte auf die eukaryonten Zellen zeigen. Die Entwicklung von spezifischen Photosensibilisatoren mit gekoppelten Antikörpern könnte ein Weg der Zukunft sein.

Zusammenfassend stellt die Riboflavin-UVA Photodynamische Therapie in Hinblick auf die erhöhte Resistenzbildung gegenüber topischer Antibiotika bei infektiöser Keratitis eine mögliche adjuvante Therapieoption dar. CXL bewirkt durch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen eine Schädigung der Zellmembranen von Bakterien, Pilzen und Protozoen und fördert so deren Abtötung. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die PDI keinesfalls schon als eine probate Therapie der infektiösen Keratitis bezeichnet werden. Ob und wann PDI als adjuvante Standardtherapie bei Keratitis zugelassen werden kann, bleibt noch abzuwarten. Vor- und Nachteile sowie die Grenzen der PDI bei infektiöser Keratitis müssen in experimentellen und klinischen Studien evaluiert werden. Bis dahin bleibt sie eine alternative Therapieoption für die therapieresistente Keratitis als potentieller Off-label Einsatz in Sinne eines individuellen Heilversuchs.

Literatur

Literatur zu Abschn. 1.1.1

- Behring E, Kitasato S (1890) Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch Med Wochenschr 16:1113–4
- Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, Wiggert B, Chader GJ, Rozenszajn LA, Lando Z, Nussenblatt RB (1988) A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. J Immunol 140:1490–1495
- Chiang Y, Bassi L, Javitt J (1992) Federal budgetary costs of blindness. Milbank Q 70:319–340
- Cunningham ET Jr. (2010) Exogenous factors influencing endogenous inflammation: what can patients do to improve control of their own uveitis? Br J Ophthalmol 94:813–814
- Ehrlich P, Morgenroth J (1904) Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 1:430–451
- Elschnig A (1910) Studien zur sympathischen Ophthalmie. Die antigene Wirkung des Augenpigmentes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 76:509–46
- Ebbell B (1939) Die altägyptische Chirurgie. Die chirurgischen Abschnitte des Papyrus. E. Smith and Papyrus Ebers. Oslo, Dybwad, 1939. In: Hirschberg J (Hrsg) The History of Ophthalmology, Bd. 1. Wayenborgh, Bonn
- Von Goldmann H, Witmer R (1954) Antikörper im Kammerwasser. Ophthalmologica 127:323
- Gordon D (1956) Prednisone and prednisolone in ocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol; 41: 593–600. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature; 256:495–497
- Leistikow L (1880) Über Bakterien bei den venerischen Krankheiten. Charité Ann 7:750–754
- MacKenzie W (1830) A Practical Treatise on the Diseases of the Eye. Longman, Rees, Orme, Brown & Green, London, S 422–457
- Medawar PB (1944) The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. J Anat 78:176–199
- Newell FW, Krill AE (1967) Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). Trans Ophthalmol Soc UK 87:499–511
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH (1983) Treatment of intraocular inflammation with Cyclosporine A. Lancet 1:235–238
- Ortho Multicenter Transplant Study Group (1985) A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. N Engl J Med 8(313):337–42
- Streilein JW (1996) Ocular immune privilege and the Faustian dilemma. The Proctor lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 37:1940–42
- Von Szily A (1914) Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde. Enke, Stuttgart
- Wessely K (1911) Ueber anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut (Experimentelle Erzeugung einer parenchymatösen Keratitis durch artfremdes Serum). Muench Med Wochenschr 58:1713–4
- Wong VG, Hersh EM (1965) Methotrexate in the therapy of cyclitis. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 69:279–293

Literatur zu Abschn. 1.1.2

- Bals R (2000) Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. Respir Res 1(3):141–50
- Berthelot JM et al (2013) Regulatory B cells play a key role in immune system balance. Joint Bone Spine 80(1):18–22
- Bock F et al (2013) Novel anti(lymph)angiogenic treatment strategies for corneal and ocular surface diseases. Prog Retin Eye Res, 2013

- Brandtzaeg P (2010) Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. *Immunol Invest* 39(4–5):303–55
- Brauer L et al (2007) Detection of surfactant proteins A and D in human tear fluid and the human lacrimal system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(9):3945–53
- Bron AJ, Seal DV (1986) The defences of the ocular surface. *Trans Ophthalmol Soc U K* 105(1):18–25
- Buning J et al (2006) Antigen targeting to MHC class II-enriched late endosomes in colonic epithelial cells: trafficking of luminal antigens studied in vivo in Crohn's colitis patients. *FASEB J* 20(2):359–61
- Cunningham AC et al (1997) A comparison of the antigen-presenting capabilities of class II MHC-expressing human lung epithelial and endothelial cells. *Immunology* 91(3):458–63
- Dartt DA (2002) Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Prog Retin Eye Res* 21(6):555–76
- Donshik PC, Ballow M (1983) Tear immunoglobulins in giant papillary conjunctivitis induced by contact lenses. *Am J Ophthalmol* 96(4):460–6
- Garreis F, Gottschalt M, Paulsen FP (2010) Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface. *Dev Ophthalmol* 45:16–22
- Gehlsen U, Huttmann G, Steven P (2010) In vivo multidimensional real-time imaging of the conjunctival immune system. *Dev Ophthalmol* 45:40–8
- Guzman-Arangué A, Argüeso P (2010) Structure and biological roles of mucin-type O-glycans at the ocular surface. *Ocul Surf* 8(1):8–17
- Jump RL, Levine AD (2002) Murine Peyer's patches favor development of an IL-10-secreting, regulatory T cell population. *J Immunol* 168(12):6113–9
- Li J, Shen J, Beuerman RW (2007) Expression of toll-like receptors in human limbal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 13:813–22
- Osterlind G (1944) An investigation into the presence of lymphatic tissue in the human conjunctiva, and its biological and clinical importance. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 23:1–79
- Paulsen FP, Berry MS (2006) Mucins and TFF peptides of the tear film and lacrimal apparatus. *Prog Histochem Cytochem* 41(1):1–53
- Paulsen FP et al (2008) Intestinal trefoil factor/TFF3 promotes re-epithelialization of corneal wounds. *J Biol Chem* 283(19):13418–27
- Siebelmann S et al. (2010) Development and antigen-related modulation of conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT), in World Ophthalmology Congress 2010: Berlin
- Steven P, Cursiefen C (2012) Anti-inflammatory treatment in dry eye disease. *Klin Monbl Augenheilkd* 229(5):500–5
- Steven P, Gebert A (2009) Conjunctiva-associated lymphoid tissue – current knowledge, animal models and experimental prospects. *Ophthalmic Res* 42(1):2–8
- Steven P et al (2004) Distribution of TFF peptides in corneal disease and pterygium. *Peptides* 25(5):819–25
- Tewary P et al (2010) Granulysin activates antigen-presenting cells through TLR4 and acts as an immune alarmin. *Blood* 116(18):3465–74
- Wright JR (2004) Host defense functions of pulmonary surfactant. *Biol Neonate* 85(4):326–32
- Yu FS, Hazlett LD (2006) Toll-like receptors and the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(4):1255–63
- Literatur zu Abschn. 1.1.4**
- Abe T, Nakajima A, Matsunaga M, Sakuragi S, Komatsu M (1999) Decreased tear Lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. *Br J Ophthalmol* 83:684–7
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) in Zusammenarbeit mit der deutschsprachigen Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Gesellschaft zur Verhütung von Viruskrankheiten (DfV) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG). S2-Leitlinie „Mikrobiologische Diagnostik bei Infektionen des Auges“, AWMF-Register Nr. 067/008, erstellt: 07/2011; nächste Überprüfung: 05/2016. URL: www.awmf.org
- Behrens-Baumann W (2007) Chlamydienkrankungen des Auges – Eine kurze Übersicht. *Ophthalmologie* 2007; 104:28–34
- Behrens-Baumann W (2010) Zur klinischen Diagnose der Pilzkeratitis. *Z prakt Augenheilkd* 31:577–580
- Boukes RJ, Boonstra A, Breebaart AC, Reits D, Glasius E, Luyendyk L, Kijlstra A (1987) Analysis of human tear protein profiles using high performance liquid chromatography (HPLC). *Doc Ophthalmol* 67:105–13
- Carter JD, Hudson AP (2009) Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 35:21–44
- Daniel E, Duriasamy M, Ebenezer GJ, ShobhanaJob CK (2004) Elevated free tear lactoferrin levels in leprosy are associated with Type 2 reactions. *Indian J Ophthalmol* 2004; 52:51–6
- Epling J (2012) Bacterial conjunctivitis. *Clin Evid* 2012; pii: 0704
- Flagagan JL, Willcox MDP (2009) Role of lactoferrin in the tear film. *Biochemistry* 2009; 91:35–43
- Garg P (2012) Fungal, Mycobacterial, and Nocardia infections and the eye: an update. *Eye (Lond)* 2012; 26:245–51
- Kijlstra A, Jeurissen SH, Koning KM (1993) Lactoferrin levels in normal human tears. *Br J Ophthalmol* 67:199–202
- Liekfeld A, Schweig F, Jaekel C, Wernecke KD, Hartmann C, Pleyer U (2000) Intraocular antibody production in intraocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238:222–7
- Mackie IA, Seal DV (1984) Diagnostic implications of tear protein profiles. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:321–4
- Pleyer U, Behrens-Baumann W (2007) Bakterielle Keratitis – Aktuelle Aspekte zur Diagnostik. *Ophthalmologie* 2007; 104:9–14
- Robert PY, Liekfeld A, Metzner S, Ranger-Rogez S, Adenis JP, Denis F, Hartmann C, Pleyer U (2006) Specific antibody production in herpes keratitis: intraocular inflammation and corneal neovascularisation as predicting factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:210–5
- Sonntag HG (2002) Sampling and transport of specimens for microbial diagnosis of ocular infections. *Dev Ophthalmol* 2002; 33:362–7
- Tsung PK, Hong BS, Holly FJ, Gordon W Jr (1983) Decrease of lactoferrin concentration in the tears of myotonic muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta* 1983; 134:213–9
- Literatur zu Abschn. 1.1.5**
- Brasnu E, Bourcier T, Dupas B, Degorge S, Rodallec T, Laroche L et al (2007) In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 91:588–91
- Guthoff RF, Zhivov A, Stachs O (2009) In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea – a major review. *Clin Experiment Ophthalmol* 37:100–17
- Hassell JR, Birk DE (2010) The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res* 91:326–35
- Hovakimyan M, Guthoff R, Reichard M, Wree A, Nolte I, Stachs O (2001) In vivo confocal laser-scanning microscopy to characterize wound repair in rabbit corneas after collagen cross-linking. *Clin Experiment Ophthalmol* 39:899–909
- Hovakimyan M, Guthoff RF, Stachs O (2012) Collagen cross-linking: current status and future directions. *J Ophthalmol* (2012):406850
- Hassell JR, Birk DE (2010) The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res* 91:326–35
- Knappe S, Stachs O, Zhivov A, Hovakimyan M, Guthoff R (2011) Results of confocal microscopy examinations after collagen cross-linking with

- riboflavin and UVA light in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmologica* 225:95–104
- Labbe A, Liang H, Martin C, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C (2006) Comparative anatomy of laboratory animal corneas with a new-generation high-resolution in vivo confocal microscope. *CurrEye Res* 31:501–9
- Labbe A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M et al (2009) Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *OculSurf* 7:41–52
- Li J, Jester JV, Cavanagh HD, Black TD, Petroll WM (2000) On-line 3-dimensional confocal imaging in vivo. *Invest OphthalmolVisSci* 41:2945–53
- Masters BR, Bohnke M (2001) Three-dimensional confocal microscopy of the human cornea in vivo. *Ophthalmic Res* 33:125–35
- Masters BR, Bohnke M (2002) Three-dimensional confocal microscopy of the living human eye. *AnnuRevBiomedEng* 4:69–91
- Masters BR, Farmer MA (1993) Three-dimensional confocal microscopy and visualization of the in situ cornea. *ComputMedImaging Graph* 17:211–9
- Messmer EM (2012) In vivo confocal microscopy – correlation to histology. *KlinMonblAugenheilkd* 229:696–704
- Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, Kampik A (2006) In vivo confocal microscopy of normal conjunctiva and conjunctivitis. *Cornea* 25:781–8
- Patel DV, McGhee CN (2006) Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest OphthalmolVisSci* 47:1348–51
- Patel DV, McGhee CN (2007) Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. *ClinExperimentOphthalmol* 35:71–88
- Petroll WM, Yu A, Li J, Jester JV, Cavanagh HD, Black T (2002) A prototype two-detector confocal microscope for in vivo corneal imaging. *Scanning* 24:163–70
- Reichard M, Hovakimyan M, Wree A, Meyer-Lindenberg A, Nolte I, Junghans C et al (2010) Comparative in vivo confocal microscopic study of the cornea anatomy of different laboratory animals. *CurrEye Res* 35:1072–80
- Scarpa F, Fiorin D, Ruggeri A. In vivo three-dimensional reconstruction of the cornea from confocal microscopy images. *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.* 2007;2007:747–50
- Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Stave J, Guthoff R (2007) In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of the epithelial nerve structure in the human cornea. *Graefes ArchClinExpOphthalmol* 245:569–75
- Zhivov A, Blum M, Guthoff R, Stachs O (2010) Real-time mapping of the subepithelial nerve plexus by in vivo confocal laser scanning microscopy. *BrJOphthalmol* 94:1133–5
- Zhivov A, Guthoff RF, Stachs O (2010) In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside and back again. *BrJOphthalmol* 94:1557–8
- Zhivov A, Guthoff R, Stachs O (2009) On-line mapping of corneal structures with in vivo laser scanning microscopy. *KlinMonblAugenheilkd* 226:980–3
- Zhivov A, Stachs O, Kraak R, Guthoff R (2008) Cellular laser microscopy of corneal ulcer and infiltrate. *KlinMonblAugenheilkd* 225:86–90
- Zhivov A, Stachs O, Kraak R, Stave J, Guthoff RF (2006) In vivo confocal microscopy of the ocular surface. *OculSurf* 4:81–93
- Zhivov A, Stachs O, Stave J, Guthoff RF (2009) In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of corneal surface and epithelium. *BrJOphthalmol* 93:667–72
- Literatur zu Abschn. 1.2.1**
- Alevi D, Barsam A, Kruh J et al (2012) Photorefractive keratectomy with mitomycin-C for the combined treatment of myopia and subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *J Cataract Refract Surg* 38(6):1028–1033
- American Academy of Ophthalmology (2008) Preferred Practice Patterns. *Conjunctivitis*; 1–30
- Aplander K, Marttila M, Manner S et al (2011) Molecular wipes: application to epidemic keratoconjunctivitis. *J Med Chem* 2011; 54(19):6670–6675
- Assadian O, Kramer A (2008) Antiseptik. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Thieme, Stuttgart, S 208–254
- Assadian O, Kramer A (2011) Antiseptik. In: Kramer A, Assadian O, Exner M, Hübner NO, Simon A (Hrsg) *Krankenhaus- und Praxishygiene*. Elsevier, München, S 15–20
- Azuara-Blanco A, Sadiq AS, Hussain M et al (1997) Successful medical treatment of acanthamoeba keratitis. *Int Ophthalmol* 21:223–227
- Behrens-Baumann W (2002) Topical Antimycotic Drugs. *Dev Ophthalmol* 33:263–280
- Behrens-Baumann W (2007) Chlamydienerkrankungen des Auges. *Ophthalmologie* 104:28–34
- Behrens-Baumann W (2009) Diagnostik und Therapie der Keratomykose. *Ophthalmol* 106:471–481
- Behrens-Baumann W (2010) Herpes-simplex-Keratitis. Ein kurzer Überblick zur aktuellen Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227:388–392
- Behrens-Baumann W (2010), <http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/kaue/Dreistufenplan2010.pdf>
- Behrens-Baumann W, Kramer A (2002) Anti-infectives against amebic keratitis. *Der Ophthalmologe* 33:297–303
- Benevento WJ, Murray P, Reed CA et al (1990) The sensitivity of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and herpes simplex type II to disinfection with povidone-iodine. *Am J Ophthalmol* 109(3):329–333
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2011) Leitlinie Nr. 12 Bakterielle Konjunktivitis, http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-12-Bakterielle_Konjunktivitis.pdf
15. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2011) Leitlinie Nr. 13 Keratitis. <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-13-Keratitis.pdf>
- Böhringer D, Birnbaum F, Reinhard T (2008) Cyclosporin-A-Augentropfen bei Nummuli nach Adenovirus-Keratokonjunktivitis. *Ophthalmologie* 105:592–594
- Clement C, Capriotti JA, Kumar M et al (2011) Clinical and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(1):339–344
- Croxtall JD (2011) Ganciclovir ophthalmic gel 0.15 %: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers). *Drugs* 71(5):603–610
- Debbasch C, Chaumeil C, Quesnot S et al (1998) A study on the activity of antiseptics and antibiotic on two isolates of acanthamoeba from corneal ulcerations. *J Franc Ophthalmol* 21:577–582
- Donoso R, Mura JJ, Lopez M (2002) Acanthamoeba keratitis treated with propamidine and polyhexamethyl biguanide. *Revista Med Chile* 130:396–401
- Duguid IGM, Dart JKG, Morlet N et al (1997) Outcome of acanthamoeba keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. *Ophthalmol* 104:1587–1592

- Elder MJ, Kilvington S, Dart JKG (1994) A clinicopathological study of in-vitro sensitivity testing and acanthamoeba-keratitis. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 35:1059–1064
- EN 14561 (2006) Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Keimträgerversuch zur Prüfung der bakteriziden Wirkung für Instrumente im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 2)
- EN 14561 (2006) Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Keimträgerversuch zur Prüfung der bakteriziden Wirkung für Instrumente im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 2)
- Erb C, Schlote T (2010) *Medikamentöse Augentherapie*. Thieme, Stuttgart
- Fiscella RG, Moshifar M, Messick CR et al (1997) Polyhexamethylene biguanide (phmb) in the treatment of experimental fusarium keratomycosis. *Cornea* 16:447–449
- Geerling G, Baatz J, Harder D et al (2002) Local Tolerance. *Dev Ophthalmol* 33:32–56
- Gilbert P, Moore LE (2005) Cationic antiseptics: Diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol* 99:703–715
- Gray TB, Gross KA, Cursons RTM et al (1994) Acanthamoeba-keratitis – a sobering case and a promising new treatment. *Austral New Zeal J Ophthalmol* 22:73–76
- Gray TB, Kilvington S, Dart JKG (1996) Amoebicidal, efficacy of hexamidine, compared with phmb chlorhexidine, propamidine and paromomycin. *Investig Ophthalmol Visual Sci* 37:4050–4050
- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H et al (2005) Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial. *Ophthalmologie* 102(11):1043–1050
- Hansmann F, Kramer A, Ohgke H et al (2004) Polyhexamethylbiguanid (PHMB) zur präoperativen Antisepsis bei Cataract Operation. *Ophthalmologie* 101:377–383
- Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS et al (2002) The effects of cidofovir 1 % with and without Cyclosporin A 1 % as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 109:845–850
- Hübner NO, Kramer A (2010) Review on the efficacy, safety and clinical applications of polihexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol* 23:17–27
- Hurtado-Sarrio M, Duch-Samper A, Cisneros-Lanuza A et al (2010) Successful topical application of caspofungin in the treatment of fungal keratitis refractory to voriconazole. *Arch Ophthalmol* 128(7):941–942
- Hutter H (1990) Epidemic keratoconjunctivitis: treatment results during an epidemic. *Klin Monbl Augenheilkd* 197:214–217
- Isenberg SJ, Apt L, Campeas D (2002) Ocular applications of povidone-iodine. *Dermatol* 204(1):92–95
- Isenberg SJ, Apt L, Valenton M et al (2002) A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol* 134(5):681–688
- Jeong HJ, Lee SJ, Kim JH et al (2007) Acanthamoeba: Keratopathogenicity of isolates from domestic tap water in Korea. *Exp parasitol* 117:357–367
- Jullien V (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal drugs in children. *Arch Pediatr* 18(1):42–47
- Kalteis T, Luring C, Schaumburger J et al (2003) Gewebetoxizität lokaler Antiseptika. *Z Orthop Grenzgeb* 141:233–238
- Kawakami H, Inuzuka H, Mochizuki K et al (2012) Clinical manifestations, treatment and outcome of ocular infections caused by *Paecilomyces* species. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 116(7):613–622
- Kramer A, Adrian V, Rudolph P et al (1998) Explant test with skin and peritoneum of the neonatal rat as a predictive test of tolerance of local anti-infective agents in wounds and body cavities. *Chirurg* 1998; 69(8):840–845
- Kramer A, Aspöck C, Assadian O et al (2002) Prophylaxis against Ophthalmia Neonatorum. *Dev Ophthalmol* 33:223–232
- Kramer A, Assadian O, Below H et al (2013) Wound antiseptics today – an overview. In: Willy C (Hrsg) *Antiseptics in Surgery – Update 2013*. Lindqvist, Berlin, S 85–111
- Kramer A, Behrens-Baumann W (1997) Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology. *Ophthalmologica* 211(1):68–76
- Kramer A, Behrens-Baumann W (2002) Antisepsis versus antimicrobial chemotherapy and indications for eye antisepsis. *Dev Ophthalmol* 33:14–27
- Kramer A, Höh H, Roth HW et al (2002) Häufigkeit, Ursachen und Prävention der Kontaktlinsen-assoziierten infektiösen Keratitis. *Hyg Med* 11:439–449
- Kramer A, Nürnberg W, Assadian O et al (2008) Lokal angewandte Antibiotika. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Thieme, Stuttgart, S 856–870
- Kramer A, Reichwagen S, Heldt P et al (2008) Oxidantien. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Thieme, Stuttgart, S 713–745
- Kramer A, Reichwagen S, Widulle H et al (2008) Chlorhexidindiacetat, Chlorhexidindihydrochlorid, Chlorhexidindigluconat. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Thieme, Stuttgart, S 793–798
- Kramer A, Wilhelm F (2002) Antimikrobielle Maßnahmen zur Vorbereitung von Hornhauttransplantaten. In: Wilhelm F, Duncker GW, Bredehorn T (Hrsg) *Augenbanken*. Walter de Gruyter, Berlin, S 52–56
- Lanker Klossner B, Widmer HR, Frey F (1997) Nondevelopment of resistance by bacteria during hospital use of povidone-iodine. *Dermatol* 195(2):10–13
- Larkin DFP, Kilvington S, Dart JKG (1992) Treatment of acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmol* 99:185–191
- Lee JE, Hahn TW, Oum BS et al (2007) Acanthamoeba keratitis related to orthokeratology. *Int Ophthalmol* 27(1):45–49
- Lim N, Goh D, Bunce C et al (2008) Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 145:130–135
- Lindquist TD (1998) Treatment of acanthamoeba keratitis. *Cornea* 17:11–16
- Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM et al (2010) Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis. *Cutan Ocul Toxicol* 29(3):193–197
- Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM (2010) Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (combination therapy) versus topical amphotericin B (monotherapy) in treatment of keratomycosis. *J Ocul Pharmacol Ther* 26(3):281–285
- Malecha MA (2004) Fungal keratitis caused by *Scopulariopsis brevicaulis* treated successfully with natamycin. *Cornea* 23(2):201–203
- Maurice DM (1960) The Permeability of the Cornea. In: Duke-Elder SS, Perkins E (Hrsg) *The Transparency of the Cornea*. Blackwell, Oxford, S 67–71
- Messmer EM (2012) Bakterielle Konjunktivitis – Update zu Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229(5):529–533
- Meyer-Rüsenberg B, Loderstädt U, Richard G et al (2011) Keratokonjunktivitis epidemica: Infektionslage und aktuelle Hinweise zu Prophylaxe. *Dt Arztebl Int* 08(27):475–480
- Müller G, Koburger T, Kramer A (2013) Interaction of polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) with phosphatidylcholine contain-

- ning o/w emulsion and consequences for microbicidal efficacy and cytotoxicity. *Chem Biol Interact* 201:58–64
- Müller G, Kramer A, Schmitt J et al (2011) Reduced cytotoxicity of polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB) by egg phosphatidylcholine while maintaining antimicrobial efficacy. *Chem Biol Interact* 190(2–3):171–178
- Murdoch D, Gray TB, Cursons R et al (1998) Acanthamoeba keratitis in new zealand, including two cases with in vivo resistance to polyhexamethylene biguanide. *Austral New Zeal J Ophthalmol* 26:231–236
- Nagl M, Larcher C, Gottardi W (1998) Activity of N-chlorotaurine against herpes simplex- and adenoviruses. *Antiviral Res* 38:25–30
- Neoh CF, Leung L, Vajpayee RB et al (2011) Treatment of Alternaria keratitis with intrastromal and topical caspofungin in combination with intrastromal, topical, and oral voriconazole. *Ann Pharmacother* 45(5):24
- Panda A, Ahuja R, Biswas NR et al (2003) Role of 0.02 % polyhexamethylene biguanide and 1 % povidone iodine in experimental aspergillus keratitis. *Cornea* 22:138–141
- Pelletier JS, Stewart K, Trattler W et al (2009) A combination povidone-iodine 0.4 %/dexamethasone 0.1 % ophthalmic suspension in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Adv Ther* 26(8):776–783
- Perez-Santonja JJ, Kilvington S, Hughes R et al (2003) Persistently culture positive acanthamoeba keratitis – in vivo resistance and in vitro sensitivity. *Ophthalmol* 110:1593–1600
- Pitten FA, Werner HP, Kramer A (2003) A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics. *J Hosp Inf* 55:108–115
- Pleyer U (2002) Viral Ocular Infections. *Dev Ophthalmol* 33:281–296
- Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion. Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Aktualisierung Januar 2008; <http://www.daig-net.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20postexpositionellen%20Prophylaxe%20der%20HIV-Infektion.pdf>
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F et al (2010) A prospective study demonstrating the effect of 5 % povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol* 73(2):125–128
- Rahman MR, Johnson GJ, Husain R et al (1998) Randomised trial of 0.2 % chlorhexidine gluconate and 2.5 % natamycin for fungal keratitis in Bangladesh. *Br J Ophthalmol* 82(8):919–925
- Reichwagen S, Kramer A (2008) Lokale Antimykotika. In: Kramer A, Assadian O (Hrsg) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Thieme, Stuttgart, S 878–883
- Reinhard T, Hansen LL, Pache M et al (2005) Antiinfektive medikamentöse Therapie in der Augenheilkunde – Teil 2: Virale Infektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222(2):81–89
- Richter R, Below H, Kadow I et al (2006) Effect of topical 1.25 % PVP-iodine eyedrops used for prophylaxis of ophthalmia neonatorum in healthy term newborns on renal iodine excretion and TSH level. *J Pediatr* 148(3):401–403
- Seal D (2003) Treatment of acanthamoeba keratitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 1:205–208
- Sheikh A, Hurwitz B (2001) Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 51:473–477
- Speaker MG, Menikoff JA (1991) Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmol* 98(12):1769–1775
- Stock I, Henrichfreise B (2012) Infektionen mit Chlamydia trachomatis. *Med Monatsschr Pharm* 35(6):209–222
- Taylor JB, Fintelman RE, Jeng BH (2011) Subconjunctival injections and povidone-iodine washings for the treatment of giant fornix syndrome. *Cornea* 30(4):479–480
- Teuchner B, Nagl M, Schidlbauer A et al (2005) Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in epidemic keratoconjunctivitis – a double-blind, randomized, phase-2 clinical trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 21:157–165
- Trinavat A, Atchaneeyasakul LO (2012) Treatment of epidemic keratoconjunctivitis with 2 % povidone-iodine: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 28(1):53–58
- Touvron G, Denis D, Doat M et al (2009) Successful treatment of resistant Fusarium solani keratitis with liposomal amphotericin B. *J Fr Ophthalmol* 32(10):721–726
- Tu EY (2009) Alternaria keratitis: clinical presentation and resolution with topical fluconazole or intrastromal voriconazole and topical caspofungin. *Cornea* 28(1):116–119
- Vogt PM, Reimer K, Hauser J et al (2006) PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel – a novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts. *Burns* 32(6):698–705
- Walochnik J, Duchene M, Eibl H (2003) Treatment of acanthamoeba keratitis: Standard, problems, and new approaches. *Wien Klin Wschr* 115:10–17
- Wilhelmus KR (2008) Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* (1) pCD002898
- Wilhelmus KR (2010) Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* (12) pCD002898
- Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW et al (1994) Herpetic eye disease study. *Ophthalmol* 1994; 101:1883–1896
- Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R et al (2000) Virucidal and chlamydical activities of eye drops with povidone-iodine liposome complex. *Ophthalmic Res* 32(2–3):118–125
- Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R et al (2002) Virucidal activity and cytotoxicity of the liposomal formulation of povidone-iodine. *Antiviral Res* 54(2):89–97

Literatur zu Abschn. 1.2.2

- Aragona P et al (2005) Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(12):4474–9
- Avunduk AM et al (2003) The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 136(4):593–602
- Barabino S et al (2003) Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 22(2):97–101
- Barnes PJ (2006) Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 27(2):413–26
- Baspinar Y et al (2008) Corneal permeation studies of everolimus micromulsion. *J Ocul Pharmacol Ther* 24(4):399–402
- Bertelmann E et al (2003) Transcorneal-paracorneal penetration route for topical application of drugs to the eye. *Mycophenolate mofetil as a model substance*. *Ophthalmologie* 100(9):696–701
- Bock F et al (2008) Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(2):281–4
- Bock F et al (2007) Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(6):2545–52
- Canonica GW et al (1997) Molecular events in allergic inflammation: experimental models and possible modulation. *Allergy* 52(34):25–30
- Cursiefen C et al (2004) VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 113(7):1040–50
- Cursiefen C et al (2011) Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J Exp Med* 208(5):1083–92

- De Bosscher K et al (1997) Glucocorticoid-mediated repression of nuclear factor-kappaB-dependent transcription involves direct interference with transactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25):13504–9
- De Paiva CS et al (2006) Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 83(3):526–35
- De Paiva CS et al (2012) Resolvin E1 (RX-10001) Reduces Corneal Epithelial Barrier Disruption and Protects Against Goblet Cell Loss in a Murine Model of Dry Eye. *Cornea*. 2012 Nov;31(11):1299-303 doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f789e
- Dietrich T et al (2008) Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy : cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Ophthalmologe*. 2008 Nov;105(11):1036-8, 1040-2. doi: 10.1007/s00347-008-1692-4
- Donnenfeld E, Pflugfelder SC (2009) Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 54(3):321–38
- Dougherty JM et al (1991) The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32(11):2970–5
- Dursun D et al (2001) Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 132(1):8–13
- Fox RI et al (1984) Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 27(4):459–61
- Goyal S et al (2010) Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? *Arch Ophthalmol* 128(7):819–24
- Hos D et al (2011) Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 129(4):445–52
- Jhunjhunwala S et al. (2012) Controlled release formulations of IL-2, TGF-beta1 and rapamycin for the induction of regulatory T cells. *J Control Release*, 2012
- Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 55(2):108–33
- Kuzin II et al (2001) Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int Immunol* 13(7):921–31
- Lohr J, Knoechel B, Abbas AK (2006) Regulatory T cells in the periphery. *Immunol Rev* 212:149–62
- Marsh P, Pflugfelder SC (1999) Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 106(4):811–6
- Meller D et al (2011) Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Dtsch Arztebl Int* 108(14):243–8
- Olsen TW et al (1994) Rapamycin inhibits corneal allograft rejection and neovascularization. *Arch Ophthalmol* 112(11):1471–5
- Pflugfelder SC et al (2004) A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5 % %, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 138(3):444–57
- Pucci N et al (2010) Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23(3):865–71
- Regenfuss B et al (2009) Topical inhibition of angiogenesis at the cornea. Safety and efficacy. *Ophthalmologe* 106(5):399–406
- Roncarolo MG, Battaglia M (2007) Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol* 7(8):585–98
- Sadrai Z et al (2011) Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(5):2525–31
- Sall K et al (2000) Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 107(4):631–9
- Steven P et al (2013) Immune Reactions after DMEK, DSAEK and DALK. *Klin Monbl Augenheilkd* 494–499
- Sun Y, Zhang R, Gadek T R, O'Neill C A, and Pearlman E (2013) Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). *J Ocul Pharmacol Ther* 29 (4):395–402
- Thomassen H et al (2011) The effect of long-term storage on the biological and histological properties of cryopreserved amniotic membrane. *Curr Eye Res* 36(3):247–55
- Tsubota K et al (1999) Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 83(4):390–5
- Tzu JH et al (2012) Topical calcineurin inhibitors in the treatment of steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 31(6):649–54
- Ueta M et al (2002) Immunosuppressive properties of human amniotic membrane for mixed lymphocyte reaction. *Clin Exp Immunol* 129(3):464–70
- Utine CA, Stern M, Akpek EK (2010) Clinical Review:Topical Ophthalmic Use of Cyclosporin A. *Ocular Immunology and Inflammation* 18(5):352–361
- Weisbach V et al (2007) HIV and hepatitis B/C infections in patients donating blood for use as autologous serum eye drops. *Br J Ophthalmol* 91(12):1724–5

Literatur zu Abschn. 1.3.1

- Al-Sabai N, Koppen C, Tassignon MJ (2010) UVA/riboflavin crosslinking as treatment for corneal melting. *Bull Soc Belg Ophthalmol* 2010; 315:13–7
- Anwar HM, El-Danasoury AM, Hashem AN (2011) Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1277–80
- Cursiefen C (2009) Corneal crosslinking: „Safe and effective?“. *Ophthalmologe* 106:164–5
- Demidova TN, Hamblin MR (2004) Photodynamic therapy targeted to pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17:245–54
- Embleton ML, Nair SP, Cookson BD, Wilson M (2004) Antibody-directed photodynamic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Drug Resistance* 2004; 10:92–97
- Fuchs SM, Fluhr JW, Bankova L, Tittelbach J, Hoffmann G, Elsner P (2004) Photodynamic therapy (PDT) and waterfiltered infrared A (wIRA) in patients with recalcitrant common hand and foot warts. *Ger Med Sci (Doc08)*
- Grobe GM, Reichl S (2011) Examining the suitability of riboflavin/UVA treatment for strengthening the stromal bioequivalent of the human cornea construct. *Curr Eye Res* 2011; 36:217–31
- Hovakimyan M, Guthoff RF, Stachs O (2012) Collagen cross-linking: Current status and future directions. *J Ophthalmol* (ID 406850, in press)
- Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T (2008) Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea* 2008; 27:590–4
- Kashiwabuchi RT, Carvalho FR, Khan YA, Hirai F, Campos MS, McDonnell PJ (2013) Assessment of fungal viability after long-wave ultraviolet light irradiation combined with riboflavin administration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 (2):521-527
- Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, Flikier D, Behrens A (2011) Riboflavin and ultraviolet light A therapy as an adjuvant treatment for medically refractive *Acanthamoeba keratitis*: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011; 118:324–31
- Kymionis GD, Kamkariya VP, Georgios A, Kontakadis GA (2012) Combined treatment with flap amputation, phototherapeutic kerate-

ctomy, and collagen crosslinking in severe intractable post-LASIK atypical mycobacterial infection with corneal melt. *J Cat Refract Surg* 2012; 38:713–15

- Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, and Crafoord S (2012) UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250 (1):95–102
- Makdoui K, Backman A, Mortensen J, Magnuson A, and Crafoord S (2013) Comparison of UVA- and UVA/riboflavin-induced growth inhibition of *Acanthamoeba castellanii*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251 (2):509–514
- Martins SA, Combs JC, Noguera G, Camacho W, Wittmann P, Walther R, Cano M, Dick J, Behrens A (2008) Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3402–8
- Messmer EM, Meyer P, Herwig MC, Loeffler KU, Schirra F, Seitz B, Thiel M, Reinhard T, Kampik A, and Auw-Haedrich C (2013) Morphological and immunohistochemical changes after corneal cross-linking. *Cornea* 32 (2):111–117
- Micelli Ferrari T, Leozappa M, Lorusso M, Epifani E, Micelli Ferrari L (2009) *Escherichia coli* keratitis treated with ultraviolet A/riboflavin corneal crosslinking: a case report. *Eur J Ophthalmol* 19:295–7
- Morén H, Malmjö M, Mortensen J, Ohrström A (2010) Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. *Cornea* 2010; 29:102–4
- Müller L, Thiel MA, Kipfer-Kauer AI, Kaufmann C (2012) Corneal cross-linking as a supplementary treatment option in melting keratitis: a case series. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229:411–415
- Szentmáry N, Goebels S, Bischoff M, Seitz B (2012) Photodynamische Therapie bei infektiöser Keratitis. *Ophthalmologie* 2012; 109:165–70
- Szentmáry N, Stachon T, Wang J, Eppig T, Langenbacher A, Seitz B (2012) Photodynamic inactivation (PDI) triggers expression of haemopoietic stem cell marker CD34 of keratocytes. ARVO Kongress, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012, Poster Nr. 1078/A114
- von Felbert V, Hoffmann G, Hoff-Lesch S, Abuzahra F, Renn CN, Braathen LR, Merk HF (2010) Photodynamic therapy of multiple actinic keratoses: Reduced pain through use of visible light plus water-filtered infrared-A (wIRA) compared to light from light-emitting diodes. *Br J Dermatol* 2010; 163:607–15
- Wang J, Stachon T, Eppig T, Langenbacher A, Seitz B and Szentmary N (2013) Impact of photodynamic inactivation (PDI) using the photosensitizer chlorin e6 on viability, apoptosis, and proliferation of human keratocytes in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251 (12):2725–2731
- Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R (2003) Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 2003; 35:324–8
- Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T (2004) Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye* 18:718–22