

Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

Schimmelpilzkeratitis: Epidemiologie, Behandlung und Therapieerfolge

Julia Storr

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Priv.-Doz. Dr. Kathrin Rothe

Die Dissertation wurde am 17.01.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 11.04.2024 angenommen.

Widmung

Meiner Familie

I. Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| I INHALTSVERZEICHNIS..... | 3 |
| II ZUSAMMENFASSUNG..... | 5 |
| 1. Einleitung..... | 7 |
| 1.1 Kornea..... | 7 |
| 1.2 Schimmelpilze..... | 9 |
| 1.3 Pilzkeratitis..... | 10 |
| 1.3.1 Definition..... | 10 |
| 1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren..... | 10 |
| 1.3.3 Klinisches Bild der Schimmelpilzkeratitis..... | 11 |
| 1.3.4 Therapie der Schimmelpilzkeratitis..... | 14 |
| 1.4 Fragestellung und Zielsetzung..... | 14 |
| 2. Material und Methoden..... | 16 |
| 2.1 Studientyp und Studiendesign..... | 16 |
| 2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung..... | 16 |
| 2.3 Visuserhebung..... | 17 |
| 2.4 Diagnostik..... | 18 |
| 2.4.1. Mikrobiologische Diagnostik..... | 18 |
| 2.4.2 Konfokale Mikroskopie..... | 19 |
| 2.4.3 Optische Kohärenztomografie des vorderen Augenabschnitts..... | 23 |
| 2.5 Statistische Methoden..... | 24 |
| 3. Ergebnisse..... | 25 |
| 3.1 Demografische Daten..... | 25 |
| 3.2 Symptome..... | 25 |
| 3.3 Symptombdauer..... | 26 |
| 3.4 Klinische Befunde..... | 28 |
| 3.5 Risikofaktoren..... | 30 |
| 3.6 Erregernachweis und –verteilung..... | 31 |
| 3.7 Medikamentöse Vorbehandlung..... | 33 |
| 3.8 Apparative Diagnostik..... | 34 |
| 3.9 Therapie..... | 35 |
| 3.9.1 Lokale Therapie..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 3.9.2 Systemische Therapie..... | 37 |
| 3.9.3 Chirurgische Therapie..... | 37 |
| 3.9.4 Stationäre Behandlung..... | 39 |
| 3.10 Visusentwicklung..... | 40 |
| 3.11 Komplikationen..... | 45 |
| 3.12 Resistenztestung und Minimale Hemmkonzentration..... | 46 |
| 4. Kasuistik..... | 50 |
| 4.1 Fall 1..... | 50 |
| 4.2 Fall 2..... | 53 |
| 4.3 Fall 3..... | 55 |
| 5. Diskussion..... | 58 |
| 5.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur..... | 58 |
| 5.2 Stärken und Limitationen..... | 68 |
| 5.3 Ausblick und Fazit für die Praxis..... | 69 |
| III LITERATURVERZEICHNIS..... | 70 |
| IV ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 76 |
| V ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 77 |
| VI TABELLENVERZEICHNIS..... | 79 |
| VII DANKSAGUNG..... | 80 |

II. Zusammenfassung

Die durch Schimmelpilze, am häufigsten *Fusarium*- und *Aspergillus* species, verursachte Keratitis, ist originär eine häufige Ursache für Keratitis in Entwicklungsländern. In gemäßigteren Regionen wurde ein Anstieg der Fälle von Schimmelpilzkeratitis insbesondere in Verbindung mit zunehmender Verwendung von Kontaktlinsen beobachtet. Diese Infektion ist schwer zu behandeln und kann zu schlechten Verläufen führen. Klassische klinische Befunde bei Schimmelpilzkeratitis sind Satellitenläsionen, Ulcera mit randständigen federartigen Ausläufern und, bei intraokularer Beteiligung, ein pyramidenförmiges Hypopyon.

Durch retrospektive Analyse der Krankenakten wurden alle Patienten identifiziert, die sich zwischen Dezember 2013 und Oktober 2020 mit infektiöser Keratitis in unserer Universitäts-Augenklinik vorstellten und einen Nachweis von Schimmelpilzen im Kulturmedium aus Hornhautabstrichen, Abradaten, Kontaktlinsenabstrichen oder Kontaktlinsenlösungen hatten. Klinische Zeichen, Symptome, Risikofaktoren und Ergebnisse wurden untersucht. Es wurden 25 Augen von 23 Patienten mit einem Nachweis von Schimmelpilzen identifiziert. 14 Isolate gehörten zum *Fusarium* species Komplex, fünf Isolate zeigten *Aspergillus fumigatus*. Drei Kulturen waren positiv für *Purpureocillium lilacinum*, während zwei Kulturen *Scenedosporium apiospermum* zeigten. Eine Kultur zeigte ein Wachstum von *Alternaria hordeicola*. Das durchschnittliche Alter bei der Vorstellung in der Klinik betrug 42 Jahre. Bei 70 % der Fälle handelte es sich um weibliche Patienten. 72 % der Augen hatten in der Vorgeschichte als häufigsten Risikofaktor einen Kontaktlinsengebrauch. Der zweithäufigste Risikofaktor war eine vorherige topische Steroidbehandlung, die in 48 % der Fälle vorlag. Ein Trauma war in 22 % der Fälle dokumentiert. Andere identifizierbare Risikofaktoren waren vorherige Augenoperationen und immunsuppressive systemische Erkrankungen. Die mediane Zeit vom Beginn der Symptome bis zur ersten Vorstellung betrug 6,92 Tage. Die korrekte Diagnose ab Beginn der Symptome wurde nach 13,88 Tagen gestellt, ab dem Zeitpunkt der ersten Vorstellung nach 6,96 Tagen. Die am häufigsten verwendete topische Antimykotikabehandlung war eine Kombination aus Natamycin 5 % und Voriconazol 2 % (44 %), gefolgt von einer Monotherapie mit Voriconazol 2 % in 36 % der Fälle. Zusätzlich wurde bei 56 % der Fälle orales Voriconazol verwendet. Ein entzündungshemmendes topisches Steroid wurde bei 52 % vorsichtig titriert im Verlauf angewendet. In 16 % der Fälle wurden jeweils eine perforierende Keratoplastik oder eine Amnionmembrantransplantation durchgeführt. In keinem Fall war eine Enukleation oder

Exenteratio erforderlich. Die Sehschärfe der gesamten Studienpopulation verbesserte sich von anfänglich 0,75 logMAR (SD 0,82, Median 0,40) (Min: 0; Max: 2,3) auf 0,48 logMAR (SD 0,88, Median 0,10) (Min: -0,1; Max: 3).

Im Durchschnitt dauerte die Behandlung 75,40 Tage, wobei 64 % der Fälle eine stationäre Behandlung erforderten. Die stationäre Behandlung, wo nötig, dauerte im Durchschnitt 14,44 Tage. Die Diagnose einer Schimmelpilzkeratitis ist bekanntermaßen oft schwierig und erfolgt häufig zeitverzögert. Die Ergebnisse können selbst bei intensiver und prompter Behandlung schlecht sein, auch aufgrund hoher Resistenzen gegenüber gängigen Antimykotika und fehlender Therapie- und Teststandards, sowie eingeschränkter Medikamentenverfügbarkeit. Eine mykotische Komponente sollte unbedingt in Betracht gezogen werden, wenn infektiöse Keratitiden nicht auf Antibiotika ansprechen oder Risikofaktoren wie Kontaktlinsengebrauch oder Trauma mit organischem, pflanzlichen Material vorliegen. Kenntnis der Risikofaktoren und klinischer Zeichen kann zu besseren Ergebnissen durch frühzeitige Behandlung führen. Der Zugang zu topischem Natamycin 5%, in Deutschland primär nicht im Handel, scheint günstige Ergebnisse bei Schimmelpilzkeratitiden zu erzielen. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Vorgehens mittels perforierender Keratoplastik ist ein signifikanter Prädiktor für schlechtere Visusergebnisse.

1. Einleitung

1.1 Kornea

Die Kornea als transparentes Gewebe ohne Blutgefäße liefert mit 43 Dioptrien etwa zwei Drittel der Brechkraft des Auges. Zusätzlich stellt sie zusammen mit dem Tränenfilm eine wichtige Barriere gegen Traumata und Infektionen dar. Sie übernimmt somit eine Schutzfunktion, sowie eine große Rolle bei der Lichtbrechung und Refraktion. Ohne eine klare Hornhaut kann kein optimales Bild auf der Netzhaut dargestellt werden (DelMonte and Kim, 2011).

Die Hornhaut besitzt beim Erwachsenen einen Durchmesser von 11,5-12 Millimeter und hat eine zentrale Dicke von ca. 500 μm , welche in der Peripherie zunimmt. Sie besteht aus fünf Schichten. Die äußerste Schicht stellt ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Epithel dar, das seiner Basalmembran, gebildet aus den vorderen Anteilen der Bowman'schen Membran, aufliegt. Das Epithel ist dabei ca. 50 μm dick und beinhaltet eine hohe Anzahl an Desmosomen und basalen Hemidesmosomen für eine hohe interzelluläre Verankerung und Barrierefunktion. Zusammen mit dem Tränenfilm bildet es die äußerste Barriere des Auges und spielt eine wichtige Rolle in der Abwehr von Krankheitserregern. Das korneale Epithel erneuert sich alle sieben bis zehn Tage. Die Bowman'sche Membran, welche die Grenze zwischen Epithel und Stroma, der dritten Schicht der Kornea, darstellt, ist ca. 15 μm dick und kann sich nicht regenerieren. Nach einem Trauma kommt es hier zur Defektheilung mit Narbenbildung (DelMonte and Kim, 2011; Jaeger, 1972).

Das korneale Stroma ist für 80-85 % der Dicke der Hornhaut verantwortlich. Es besteht aus Kollagenfibrillen, die gitterartig angelegt sind. Bei Wassereinlagerung quillt das Stroma auf und es kommt zu einer veränderten Lichtbrechung und Trübung der Hornhaut (Coster and Williams, 1992).

Auf das Stroma folgt die Descemetmembran, welche die Basalmembran des Endothels bildet. Es handelt sich hier um eine bei Geburt ca. 3 μm dicke Schicht, die im Laufe des Lebens an Dicke zunimmt und im Erwachsenenalter etwa 8-10 μm beträgt. Sie stellt eine wichtige Schutzschicht für das Endothel dar und heilt nach Verletzung nur unter Narbenbildung ab.

Die innerste Schicht der Hornhaut bildet das einlagige Endothel, welches aus hexagonalen Zellen besteht. Es trägt durch seine kontinuierliche Pumpfunktion zur Entquellung des Stromas bei und dient somit der Aufrechterhaltung der Transparenz der Hornhaut. Eine Hydratation von

78 % wird dabei konstant gehalten. Die Endothelzellen haben keine Mitoseaktivität. Bei Geburt besitzt der Mensch eine Zelldichte von ca. 3500 Zellen pro mm². Diese Zahl nimmt im Laufe des Lebens kontinuierlich ab. Ab ca. 500 Zellen pro mm² besteht ein erhöhtes Risiko für ein Hornhautödem (DelMonte and Kim, 2011).

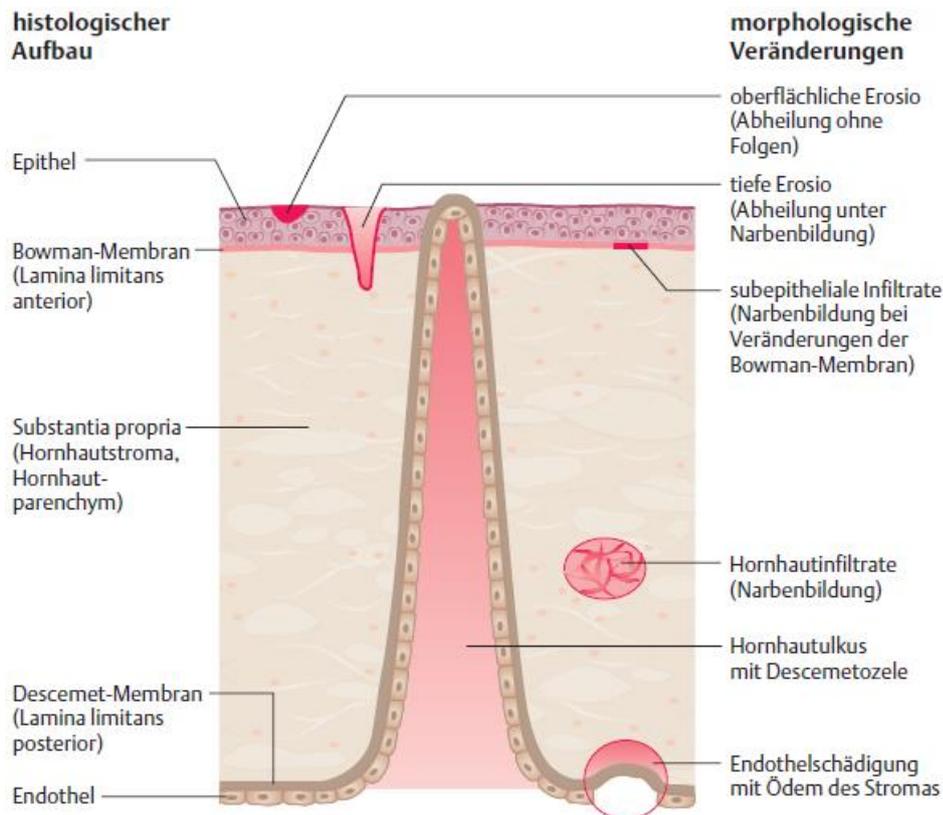


Abb. 1 Histologischer Aufbau der Hornhaut einschließlich der morphologischen Veränderungen bei entsprechenden Schädigungen (Sachsenweger, 2003)

1.2 Schimmelpilze

Zur Gruppe der humanpathogenen Pilze zählen neben den Dermatophyten und Hefepilzen auch die Schimmelpilze.

Sie gehören zu den wichtigsten opportunistischen Erregern und können eine Vielzahl von systemischen Krankheiten hervorrufen (Nenoff et al., 2014).

Schimmelpilze stellen eine heterogene Gruppe von Pilzen dar, die Hyphen (multizelluläre Filamente) bilden. Sie werden daher im englischen Sprachgebrauch auch als „filamentous fungi“ (filamentöse Fungi) beschrieben (Powers-Fletcher et al., 2016). Durch apikale Ausdehnung wachsen diese Pilze, und bilden dadurch ein Netzwerk, das auch Myzel genannt wird (Harris, 2006). Die Hyphen sind meist durch Septen unterteilt. Die Beurteilung der Verzweigung dieser Hyphen stellt eine Möglichkeit dar, diese Pilze genauer zu differenzieren (Powers-Fletcher et al., 2016).

Im Bereich der apikalen Extension können sich oft auch Sporen oder Konidien bilden, die einen Beitrag zur asexuellen Reproduktion der Pilze leisten.

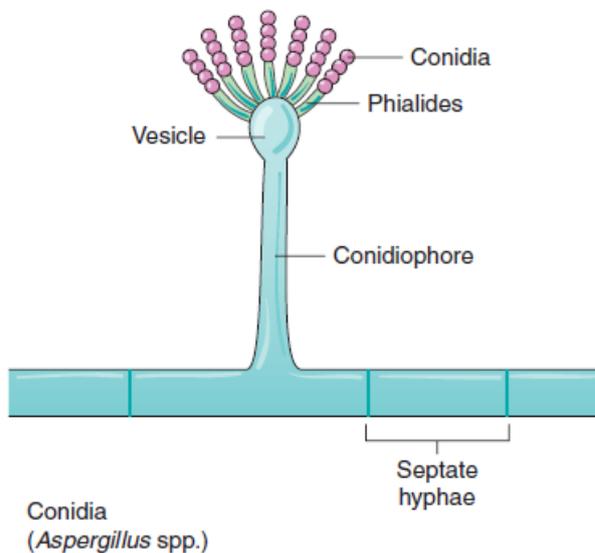


Abb. 2 Konidienbildung bei *Aspergillus* spp. (Murray et al., 2016)

Diese sogenannten Hyphomyzeten, also hyphenbildende Pilze, spielen als Saprophyten eine wichtige Rolle beim Abbau von totem organischem Material (Latgé, 1999).

Verschiedenste Unterformen von Schimmelpilzen können Infektionen bedingen. Die wichtigsten zu nennenden sind *Aspergillus* species (z.B. *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*) und

Fusarium species (z.B. F. solani complex, F. oxysporum complex; (Powers-Fletcher et al., 2016). Seltener sind Purpureocillium lilacinum und Scedosporium apiospermum.

1.3 Pilzkeratitis

1.3.1 Definition

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) definieren in ihrer Leitlinie Nummer 13 vom 17.08.2011 die Keratitis als „*alle durch Erreger ausgelösten oder immunologisch bedingten Hornhautentzündungen, einschließlich stromaler Defekte (Ulzera)*“ (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2011).

Aufgrund der zum Teil fulminanten Verläufe dieser Erkrankung bis zur Erblindung hat eine frühzeitige Erkennung der Ursache oberste Priorität. Nach Feststellung einer infektiösen Ursache steht die Erregerdiagnostik im Vordergrund. Nur so kann schnellstmöglich eine adäquate Therapie eingeleitet werden, um eine vollständige Heilung zu erreichen (Nielsen et al., 2015).

Eine infektiöse Keratitis kann bakterieller, herpetischer, oder auch mykotischer Herkunft sein. Auch Akanthamöben können als Parasitose ursächlich für eine Keratitis sein.

1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Bisher gibt es noch wenige Daten zur Inzidenz von Pilzkeratitiden. Die häufigsten Erregerarten mykotischer Keratitiden, die hier zu nennen sind, sind Hefepilze (z.B. Candida albicans) und fadenförmige bzw. filamentöse Schimmelpilze (z.B. Aspergillus fumigatus, Fusarium species, Purpureocillium lilacinum (Labbé et al., 2009; Watson et al., 2020).

Eine große überblickende Literaturrecherche über die Jahre 1946 bis 2019 zeigte eine Inzidenz der Pilzkeratitis in Europa von 0,02/100.000, dazu vergleichend in Asien 33,9/100.000 (Brown et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit sollen speziell die Schimmelpilzkeratitiden betrachtet werden. Daten zur Epidemiologie und Inzidenz gibt es in Deutschland bislang kaum.

Das deutsche Register für mykotische Keratitiden wurde in Zusammenarbeit der Universitätsaugenklinik Düsseldorf mit der DOG, sowie dem Nationalen Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) 2015 ins Leben gerufen, um eine Analyse epidemiologischer Daten zu Pilzkeratitiden zu ermöglichen. Um mehr Informationen über die eher seltene Erkrankung der mykotischen Keratitis zu erhalten, werden hier bundesweit Fälle von Pilzkeratitiden gesammelt, entweder durch direkte Meldung einer Klinik, die den Nachweis selbst gestellt hat, oder über das NRZMyk, wenn dort ein positiver Nachweis aus eingesandtem Gewebe erfolgt (Walther et al., 2017).

Bis Januar 2018 wurden dem deutschen Pilzregister Fälle von 102 Augen mit Pilzkeratitis gemeldet, davon 37 % *Fusarium species*, sowie 6 % *Aspergillus species* (Roth et al., 2019).

Grundsätzlich ist die Schimmelpilzkeratitis häufiger in tropischen und subtropischen Gebieten vertreten. Hier sieht man einen Zusammenhang zwischen Traumata mit darauffolgenden Epitheldefekten, die häufig durch pflanzliches Material verursacht werden (Cheikhrouhou et al., 2014).

Jedoch steigen auch die Zahlen der Fälle in Ländern der gemäßigten Klimazone. Hier sah man in den letzten Jahren einen Anstieg, welcher mit Kontaktlinsenverwendung assoziiert war. Besonders hervorzuheben ist hier der internationale Ausbruch von kontaktlinsenassoziierten Fusarienkeratitis im Zeitraum von 2004 bis 2006 aufgrund einer nach Erhitzung verminderten Aktivität der desinfizierenden Substanz Alexidin-Dihydrochlorid in der „ReNu with MoistureLoc“ Kontaktlinsenaufbewahrungslösung der Fa. Bausch & Lomb. Damals war es zu mehreren hundert Fällen von Fusarienkeratitis in Hong Kong, Singapur, USA und den Französischen Antillen gekommen (Bullock et al., 2016).

Als weitere Risikofaktoren sind vorhergehende Operationen, immunsuppressive Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder rheumatoide Arthritis, und immunsuppressive Medikation, sowie eine topische Steroidtherapie beschrieben. Weiterhin scheinen ein Missbrauch lokaler Anästhetika, sowie vorhergehende Herpeskeratitiden prädisponierend für eine Pilzkeratitis zu sein (Walther et al., 2017).

1.3.3 Klinisches Bild der Schimmelpilzkeratitis

Patienten, die an einer Pilzkeratitis erkranken, leiden oft an einer Visusminderung, Epiphora, Photophobie und Schmerzen. Auch eine Augenrötung wird häufig bemerkt.

Grund für die verminderte Sehkraft sind die Lokalisation des Infiltrats bzw. der Infiltrate. Ein vermehrter Vorderkammerreiz kann die Optik negativ beeinflussen, sowie auch eine etwaige Schleimbildung der Oberfläche (Mahmoudi et al., 2018).

Die Spaltlampe stellt dabei das wichtigste Untersuchungsinstrument bei der Beurteilung des klinischen Bildes dar. Hiermit können Hornhautveränderungen, Trübungen, Immunreaktionen und weitere Pathologien diagnostiziert werden (Grehn, 2012).

Klassischerweise zeigt sich eine Pilzkeratitis als prominentes Infiltrat oder Ulcus mit aufgelagertem Epithelschorf, unscharf abgegrenzten Rändern, hyphen- bzw. federartigen Ausläufern und Satelliteninfiltraten (Durand, 2017). Begleitend kann ein stromal-endothelialer Immunring auftreten. Die Infiltrate sind normalerweise grau-weißlich gefärbt, mit potentiell Epitheldefekt oder auch initial geschlossenem Epithel über einem tiefen stromalen Infiltrat (Thomas and Kaliamurthy, 2013). Korneale Epithelläsionen können durch Anfärben mittels Fluoreszein identifiziert, Perforationen durch den sogenannten Seidel-Test festgestellt bzw. ausgeschlossen werden (Lang, 2014).

Im Rahmen der Begleitreaktion kommt es häufig zu Lidödem, Bindehautinjektion und Bindehautchemose. Bei ausgeprägtem Vorderkammerreiz kann sich ein zähes Hypopyon bilden, das häufig pyramidenförmig imponiert (Behrens-Baumann, 2009).



Abb. 3 Klinisches Bild einer Schimmelpilzkeratitis (eigenes Material). Deutliche Bindehautinjektion, prominentes Infiltrat mit aufgelagertem Epithelabrieb, Vorderkammer mit Hypopyon.

Natürlich sind nicht in jedem Fall einer Pilzkeratitis alle Merkmale vertreten. Auch wenn beispielsweise das Auftreten eines irregulären Infiltratrandes die Wahrscheinlichkeit einer mykotischen Genese erhöht, sollten dennoch immer mikrobiologische Tests durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen.

In einer Studie aus dem Jahr 2005, bei der 228 Patienten mit gesicherter Pilzkeratitis, sowie 132 Patienten mit bakterieller Keratitis, auf klinische Merkmale hin analysiert wurden, betrug die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion 63 %, wenn eines der folgenden Merkmale präsent war: unscharfe Ränder, aufgelagerter Epithelschorf oder jegliche Infiltratfarbe außer gelb. Wenn alle drei Merkmale vorhanden waren, betrug die Wahrscheinlichkeit sogar 83 % (Thomas et al., 2005).

1.3.4 Therapie der Schimmelpilzkeratitis

Die Therapie der Schimmelpilzkeratitis erfordert mehr Zeit als die Behandlung von z.B. bakteriellen Keratitiden. Aufgrund der fungistatischen Wirkung der meisten Antimykotika ist von einer Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten auszugehen.

Zunächst sollte bei aggressivem Verlauf oder falls der Verdacht auf Therapie-Incompliance besteht eine stationäre Aufnahme erwogen werden. Auf das Tragen von Kontaktlinsen sollte verzichtet werden.

Im Rahmen der topischen Therapie kommen Amphotericin B, Natamycin und Voriconazol zum Einsatz. Bei schweren Verläufen kann eine zusätzliche systemische Therapie erforderlich sein, z.B. Voriconazol 400 mg zweimal täglich am ersten Tag, dann 200 mg zweimal täglich (Kanski and Bowling, 2012).

Aufgrund der geringen Empfindlichkeit von Fusarien gegen Azole, sowie der inhärenten Resistenz gegenüber Echinocandine, stellt deren Therapie eine große Herausforderung dar (Walther et al., 2017; Diekema et al., 2003).

Eine perforierende Keratoplastik (pKP) kann bei Therapieversagen im Sinne eines herdsanierenden Exzisionsversuchs bisweilen indiziert sein (Kovalchuk et al., 2022).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Aufgrund von multiplen Resistenzen gegen die meisten Antimykotika stellt die Behandlung der Fusarienkeratitis eine große Herausforderung dar (Manikandan et al., 2019). Selbst unter langer und intensiver Behandlungsdauer mit zum Teil chirurgischer Intervention kommt es häufig zu ungünstigen Verläufen. Eine deutlich reduzierte Sehkraft, notwendige pKP oder sogar Enukleationen sind keine seltenen Ergebnisse (Lübke et al., 2017) (Eddy et al., 2012). In der Literatur zeigt sich teils in 65 % der Fälle eine pKP notwendig, in 9 % der betroffenen Augen gar eine Enukleation (Roth et al., 2019).

Ziel dieser Arbeit ist es daher die Wirksamkeit verschiedener antimykotischer Therapieansätze bei mikrobiologisch gesicherter Schimmelpilzkeratitis zu vergleichen und eine Empfehlung zur Therapie zu erstellen.

Ebenfalls zu untersuchen ist die Auswirkung einer additiven lokalen Steroidtherapie auf den Visus zum Ende der Behandlung. Einige Patienten erhielten zusätzlich zur topischen Therapie eine systemische antimykotische Medikamentengabe. Auch dies soll ausgewertet werden.

Eine weitere Analyse erfolgt zur chirurgischen bzw. invasiven Therapie und der Frage, ob sich diesbezüglich ein besseres Ergebnis erzielen ließ.

Zuletzt stellt sich die Frage, ob der Zeitpunkt des Therapiebeginns nach korrekter Diagnosestellung und die Symptombdauer relevant für das funktionelle Endergebnis sind.

2. Material und Methoden

2.1 Studientyp und Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv morphologische und funktionelle Daten von Augen mit Schimmelpilzkeratitis, die mittels unterschiedlicher Therapien behandelt wurden, über die jeweilige Behandlungsdauer analysiert. Die jeweiligen Auswertungszeitpunkte erfolgten ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung, sowie zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung. Die Ethikkommission der technischen Universität München hat den Ethikantrag der vorliegenden Arbeit geprüft und keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben. Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Eingeschlossen in diesen monozentrischen Untersuchungen sind 25 Augen von 23 Patienten mit Schimmelpilzkeratitis aus einem Zeitraum von acht Jahren. Die Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

Die Patientenauswahl dieser retrospektiven Analyse erfolgte zunächst über eine Ermittlung aller Nachweise mykotischer Erreger aus Material, welches von Patienten der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München gewonnen und an die Abteilung für Mikrobiologie und Bakteriologie des Klinikums Rechts der Isar eingesandt wurde. Betrachtet wurde hierbei der Zeitraum von Dezember 2013 bis Oktober 2020.

Von den 62 ermittelten Patienten wurden zunächst die Patienten ausgeschlossen, deren Erreger aus dem Hefepilzspektrum stammten, da nur Patienten mit Schimmelpilznachweis eingeschlossen werden sollten. Es verblieben 39 Patienten.

Anschließend wurde anhand von Labornachweisen, Arztbriefen und Patientenakten ausgearbeitet, welche Patienten das klinische Bild einer Keratitis zeigten und antimykotisch behandelt wurden.

Drei Patienten wurden aufgrund einer endogenen Endophthalmitis ohne Hornhautbeteiligung ausgeschlossen. Ein Patient wurde mit einer Dakryozystitis diagnostiziert, der Abstrich stammte aus dem Tränenweg. Dieser Patient hatte keine Keratitis und wurde ebenfalls ausgeschlossen. Bei elf Patienten wurde der Schimmelpilznachweis als Begleitkontamination gewertet. Diese Patienten erhielten keine antimykotische Therapie und erreichten unter alleiniger antibiotischer Therapie eine soweit dem Verlauf entnehmbar gute Genesung. Oft war der Schimmelpilznachweis erst verzögert nach Abschluss der Behandlung vorliegend. Eine weitere Patientin war nur einmal in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar vorstellig geworden und wurde telefonisch über den Erregernachweis informiert. Sie erhielt postalisch ein Rezept für Antimykotika, nahm aber keine Verlaufskontrollen wahr. Es verblieben 23 Patienten mit Schimmelpilzkeratitis, erfolgtem Erregernachweis und mit mehreren Verlaufskontrollen in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar. Bei zwei dieser Patienten waren beide Augen betroffen, so dass insgesamt 25 Augen in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Anhand der Patientenakten wurden zu diesen Patienten verschiedene Parameter dokumentiert und analysiert: Name (pseudonymisiert), Geburtsdatum, Wohnort, Geschlecht, das betroffene Auge, Behandlungsdaten, sowie Informationen zum Therapieverlauf.

Untersucht wurden die Akten auf Risikofaktoren und Risikoerkrankungen: Verletzungen mit organischem Material, Kontaktlinsenverwendung mit Unterscheidung zwischen weichen und formstabilen Kontaktlinsen, vorhergehende Augenoperationen, vorhergehende Keratitiden jeglicher Genese, Traumata, sowie topische oder systemische Steroidtherapie.

2.3 Visuserhebung

Die Visuswerte bei Vorstellung in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar werden nach der europäischen Norm DIN EN ISO 8596 erhoben. Genormte Projektoren bilden Sehzeichen im Abstand von 2,5 m vom Patienten ab, die er abzulesen hat. Zur statistischen Auswertung wurden diese Werte in logMAR umgerechnet. Die nicht-numerischen Bezeichnungen Amaurose, Lichtscheinwahrnehmung, Handbewegung und Fingerzählen erhielten Zahlenwerte.

Der Endvisus bei unserem Patientenkollektiv wird definiert als Visus zum Zeitpunkt des Therapieendes. Dies kann insbesondere bei mykotischen Keratitiden je nach Heilungsverlauf

nach Wochen, Monaten oder gar Jahren erreicht sein. Ein festes Zeitintervall zu definieren scheint hier nicht sinnvoll, da bei schweren Verläufen nach z.B. drei Monaten häufig noch kein Ende der Behandlung in Aussicht steht.

Als Therapieende bezeichnet man den Zeitpunkt, an dem nach klinischen Gesichtspunkten kein Anhalt für Aktivität bzw. Infektion mehr besteht und die medikamentöse Therapie beendet werden kann.

2.4 Diagnostik

2.4.1. Mikrobiologische Diagnostik

Zur Sicherung der Diagnose werden in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München grundsätzlich bei jeder Keratitis Proben an die Abteilung für Mikrobiologie und Bakteriologie des Klinikums rechts der Isar zur Erregerbestimmung eingeschendet.

Dies können bei positiver Kontaktlinsenanamnese ergänzend auch der Kontaktlinsenbehälter sein, die Kontaktlinsenreinigungs- und Aufbewahrungslösung, sowie die Kontaktlinsen selbst. Weitere Probenmaterialien sind Hornhautabradate, Hornhautabstriche und Bindehautabstriche.

Die Methode, die neben der mikroskopischen Untersuchung als Goldstandard für die Erregerdiagnostik bei mykotischen Keratitiden gilt, ist nach wie vor die Anzucht aus biologischem Material durch Anlage einer Pilzkultur (Thomas and Kaliamurthy, 2013; Wu et al., 2016). Geeignet als Nährböden zur Anzucht von Pilzen sind am häufigsten Sabouraud-Dextrose-Agar mit Bebrütung bei 22-25°C, sowie Blut-Agar mit Bebrütung bei 37°C. So werden hochspezifische, aber wenig sensitive (Sensitivität 50 %) Ergebnisse erreicht (Mahmoudi et al., 2018). Das Anzüchten auf Sabouraud-Dextrose-Agar stellt weiterhin den Goldstandard dar (Maharana et al., 2016; Winiarczyk et al., 2021).

Der Nachteil von Pilzkulturen besteht in der langen Anzuchtzeit. In der Regel dauert es mehrere Tage bis Wochen, bis ein Pilzorganismus auf dem Nährboden wächst. Sollte es sich außerdem um tiefe stromale Infiltrate handeln, ist ein Nachweis durch einen Abstrich der Oberfläche

ebenfalls erschwert. Ein Vorteil hingegen liegt in der eher kostengünstigen Anwendung des Verfahrens, sowie der einfachen Handhabung (Mahmoudi et al., 2018).

Zusätzlich zur Anwendung als diagnostisches Instrument haben Ray und Kollegen in einer Studie von 2017 gezeigt, dass eine positive Pilzkultur an Tag 6 eine frühe Vorhersage zum Behandlungsergebnis liefern kann. Patienten mit positiver Kultur am 6. Tag nach Behandlungsbeginn hatten nach drei Monaten eine signifikant schlechtere bestkorrigierte Sehschärfe, im Verlauf als Visus bezeichnet, eine größere Narbe, sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Hornhautperforation. Außerdem war häufiger eine pKP notwendig (Ray et al., 2017).

Ein schnellerer Nachweis kann durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen. Die PCR ist ein sensitiver und spezifischer Test, der Ergebnisse schon nach vier bis acht Stunden liefern kann, wohingegen im Vergleich hierzu die Kulturenanzucht mit zwei bis sieben Tagen deutlich länger dauert. Die PCR ist jedoch teurer und als diagnostisches Werkzeug für die Erkennung von Pilzkeratitiden noch nicht so weit verbreitet. Weiterhin kann es durch Artefakte oder das Amplifizieren von nicht-pathogener DNA zu Überdiagnosen führen (Maharana et al., 2016; Wu et al., 2016). Die Sensitivität ist mit ca. 93 % hoch, die Spezifität jedoch geringer als in Kulturen (24-100 %). Ein ergänzender Einsatz der PCR zur Kultur ist daher ideal (Behrens-Baumann et al., 2015).

2.4.2 Konfokale Mikroskopie

Eine frühzeitige Erregerbestimmung ist bei der Behandlung der Schimmelpilzkeratitis von höchster Bedeutung, um die negativen Folgen für das Sehvermögen so gering wie möglich zu halten. Aufgrund der langen Anzuchtzeit bei Pilzkulturen empfiehlt sich zur weiteren Diagnostik die Methode der konfokalen Mikroskopie. Hierbei kann in Echtzeit ein zellulärer Nachweis von Pilzhyphen erfolgen.

Verwendet wird in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München das HRT II mit Rostock Cornea Module (RCM) für konfokale Scanning-Laser-Mikroskopie (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Bei dieser direkten Kontaktmikroskopie entsteht durch einen Laser der Wellenlänge von 670 nm ein

zweidimensionales Bild von 384x384 Pixel von einem 400x400 µm großen Areal (Zhivov et al., 2009).

Die in-vivo konfokale Mikroskopie (IVCM) bietet dabei grundsätzlich eine schnelle und nicht invasive Methode zur Diagnosefindung. Allerdings haben Hau und Kollegen in einer 2010 veröffentlichten Studie gezeigt, dass die diagnostische Präzision von der Erfahrung des durchführenden Beobachters abhängig ist. Durch wenig Erfahrung kann es zu möglichen Verwechslungen der Hyphen mit anderen Strukturen wie z.B. Artefakten oder kornealen Nervenfasern kommen (Ong et al., 2016). Stromale Nerven sind mit 25-50 µm dabei dicker als Hyphen (3-5 µm) (Labbé et al., 2009). Schimmelpilze haben charakteristische lineare Verzweigungen, die sich in einem Winkel von 45° (Aspergillus) oder 90° (Fusarien) anordnen, wodurch ein geübter Untersucher sogar eine genauere Erregerbestimmung durchführen kann (Hau et al., 2010). Problematisch ist dabei bei kleinen Läsionen bisweilen der vergleichsweise kleine Bildausschnitt in Kombination mit der Verdeckung der untersuchten Hornhaut durch den kontaktmikroskopischen Ansatz, sowie die häufig schmerzbedingt reduzierte Patientencompliance.

Es können mittels IVCM Bilder aller Schichten der Hornhaut erstellt werden, von Epithel, Bowman-Membran, allen stromalen Schichten bis zum Endothel, so dass auch tiefer liegende Infiltrate, die durch einen Abstrich oder ein Abradat nicht erreichbar sind, dargestellt werden können (Mahmoudi et al., 2018).

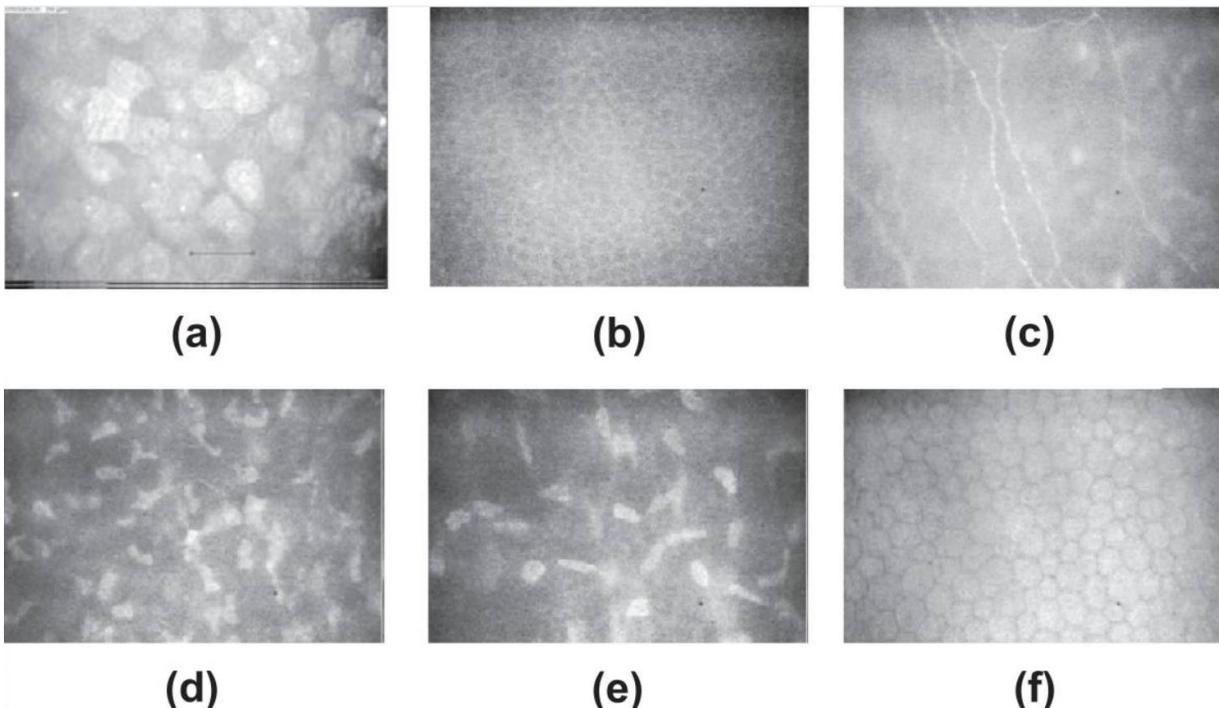


Abb. 4 Konfokale mikroskopische Bilder der Hornhautschichten (a) Superficialzellen (b) Basalmembran (c) Bowman-Membran (d) anteriores Stroma (e) posteriores Stroma (f) Endothel (Tavakoli et al., 2008)

Die Abbildung von hyperreflektiven, verzweigten Strukturen im Sinne von Hyphen kann auch bei der Erregerdifferenzierung bei Mischinfektionen hilfreich sein. Babu und Murthy konnten 2007 mittels IVCM eine gemischte Akanthamöben- und Pilzkeratitis diagnostizieren und die Behandlung einleiten, bevor ein kultureller Nachweis vorlag. (Babu and Murthy, 2007).

Zusätzlich zur Diagnosebestimmung kann die in-vivo konfokale Mikroskopie potentiell nützlich sein, um die Wirksamkeit der antimykotischen Therapie zu beurteilen (Labbé et al., 2009).

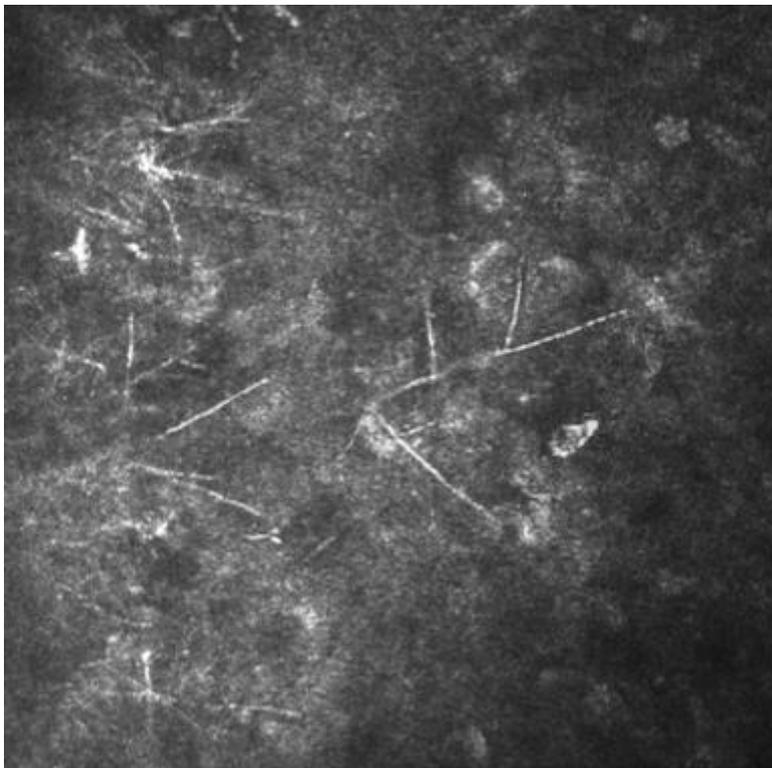


Abb. 5 Hyphen von *Scedosporium apiospermum* in der konfokalen Mikroskopie (eigenes Bildmaterial)

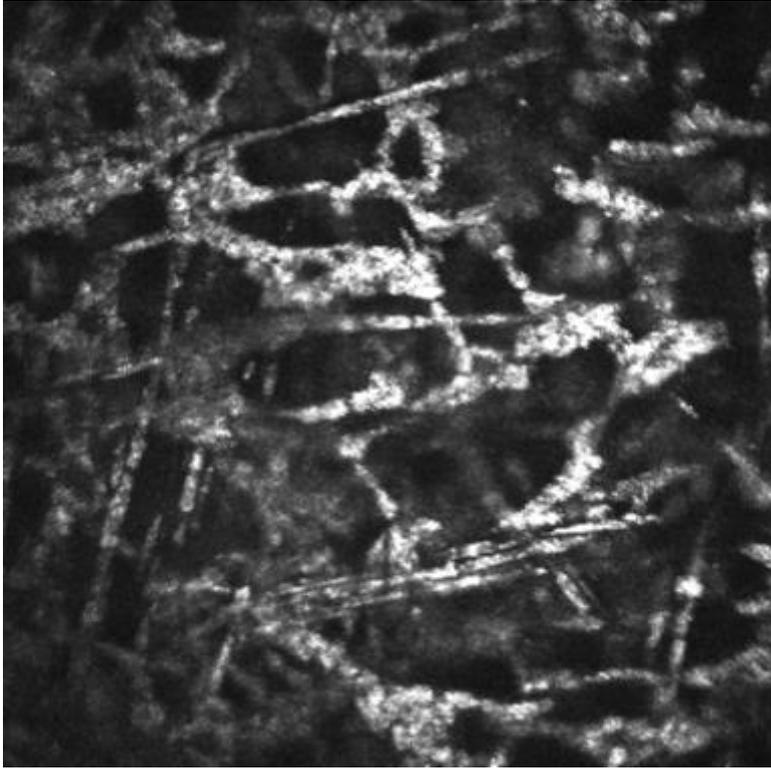


Abb. 6 Hyphen von *Fusarium solani* in der konfokalen Mikroskopie (eigenes Bildmaterial)

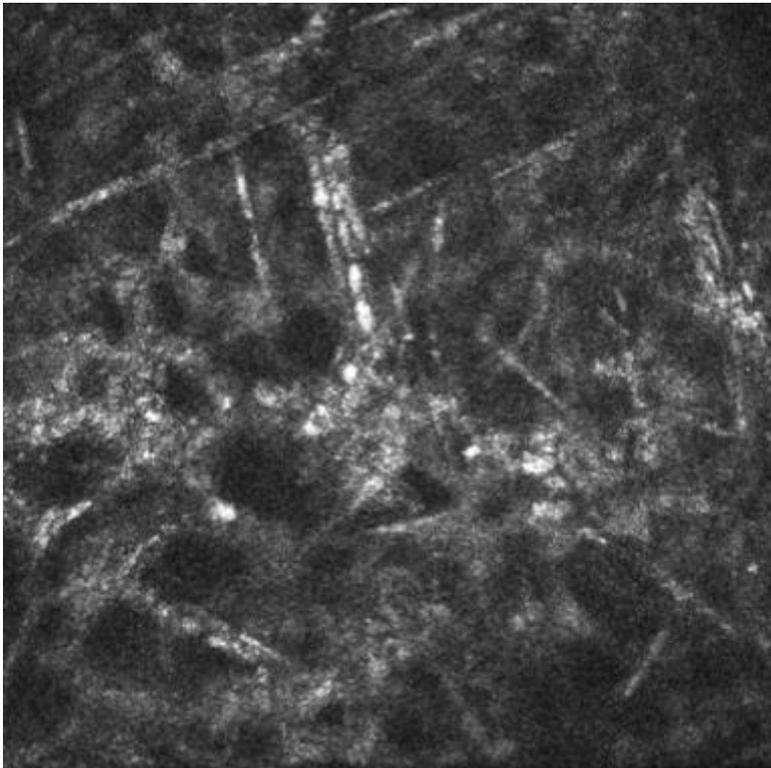


Abb. 7 Hyphen von *Fusarium petroliphilum* in der konfokalen Mikroskopie (eigenes Bildmaterial)

2.4.3 Optische Kohärenztomografie des vorderen Augenabschnitts

Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) kann kontaktlos und nicht invasiv biologisches Material dargestellt werden. Infrarotlicht dringt in Gewebe ein und wird reflektiert oder gestreut. Das reflektierte Licht wird gemessen und zur Bildgebung genutzt. Es kann ein Tiefenschnittbild, auch B-Scan genannt, durch Zusammensetzen der Messungen benachbarter Punkte erzeugt werden (Heindl and Siebelmann, 2022).

Seit einiger Zeit kann die optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (VA-OCT) als Instrument der quantitativen Analyse bei Keratitiden angewandt werden. Gemessen wird die Infiltrattiefe, die Infiltratbreite, sowie die Hornhautdicke. Dies dient als Hilfsmittel zur Verlaufskontrolle bezüglich Aktivität und Therapieansprechen (Sharma et al., 2018).

Die zwei am häufigsten verwendeten VA-OCTs sind die time-domain (TD) OCT und spectral-domain (SD) OCT. Die SD-OCT bietet mit einer Wellenlänge von 840 nm und schneller Scangeschwindigkeit eine höhere Auflösung als die TD-OCT und ist demnach besser geeignet zur Darstellung von kornealen Infiltraten. Die Tiefe und Länge der Scans sind bei der SD-OCT mit 2x8 mm kleiner verglichen mit der TD-OCT (6x16mm).

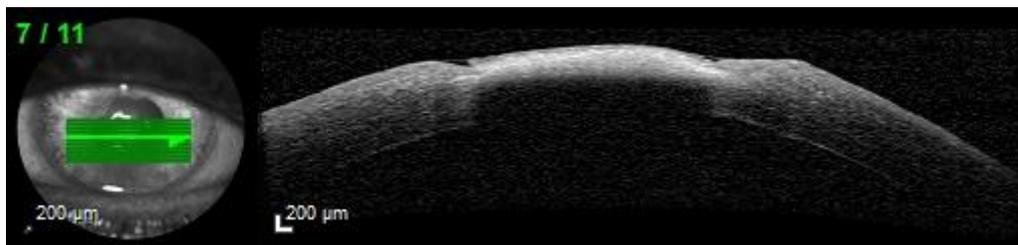
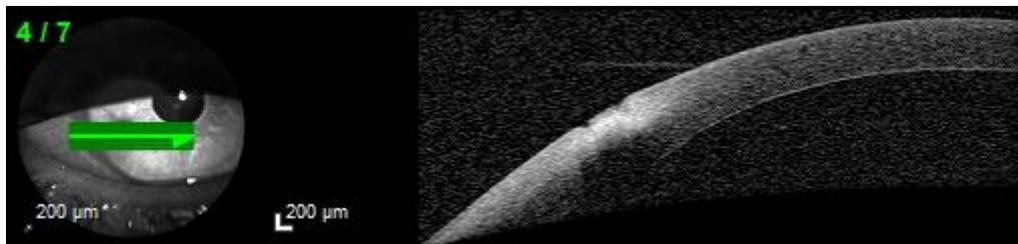


Abb. 8 VA-OCT von drei Patienten mit Schimmelpilzkeratitis (eigenes Bildmaterial). a) und c) *Aspergillus fumigatus* Infiltrate mit zum Teil aufgelagertem Epithelabrieb und umgebendem Epitheldefekt. b) *Fusarium spp.* Infiltrat mit begleitendem Ulcus.

2.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung und Erstellung der Grafiken wurde IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0.0, SPSS Inc.) und Excel (Version 16.73, Microsoft) verwendet. Die Visuswerte (Dezimalvisus) wurden in ihr LogMAR Äquivalent konvertiert, wobei kleinere Zahlen hierbei einem besseren Visus entsprechen. Zur Ermittlung der Visusveränderung wurde die Differenz aus dem Endvisus und dem Ausgangsvisus berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Median und Spannweite angegeben. Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeiten (absolute Zahlen) und Prozentwerten (%) angegeben. Korrelationen zwischen zwei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Variablen wurden mittels Spearman Korrelation, der Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurde mittels Pearson Korrelation berechnet. Abhängig von den Charakteristiken der zu testenden Variablen wurden zweiseitige t-Tests, Chi-Quadrat Tests oder Mann-Whitney U-Tests, durchgeführt. Ergebnisse mit p-Werten $< 0,05$ (zweiseitig) bei einem 95 % Konfidenzintervall wurden als statistisch signifikant betrachtet. Primärer Endpunkt war der Endvisus und die Visusveränderung.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Eingeschlossen wurden 23 Patienten bzw. 25 Augen, da bei zwei der Patienten beide Augen behandelt wurden. Betroffen waren sieben männliche (30 %) und 16 weibliche (70 %) Patienten. Das Medianalter betrug 42 Jahre mit einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 75 Jahren. Der Mittelwert betrug 41,2 Jahre. Das rechte Auge war in 44 % betroffen (n = 11), das linke Auge in 56 % (n = 14).

13 der Patienten (57 %) wohnten in der Stadt, 10 Patienten (43 %) stammten aus ländlichen Gegenden.

3.2 Symptome

Anamnestisch waren bei jedem der 23 Patienten subjektive Beschwerden zu erheben. 74 % der betroffenen Patienten (n = 17) gaben okuläre Schmerzen an. Schmerzen waren somit die am häufigsten genannte Beschwerde. Nur zwei von 23 Patienten (9 %) nannten eine Visusminderung. In absteigender Reihenfolge am häufigsten wurden Schmerzen von 74 %, Rötung von 30 %, Fremdkörpergefühl von 26 %, Lichtempfindlichkeit von 22 %, Epiphora von 17 % und eine Visusminderung von 9 % der Patienten angegeben.

| Subjektive Beschwerden | |
|------------------------|-------|
| Schmerzen | 17/25 |
| Rötung | 7/25 |
| Fremdkörpergefühl | 6/25 |
| Lichtempfindlichkeit | 5/25 |
| Epiphora | 4/25 |
| Visusminderung | 2/25 |

Tab. 1 Subjektive Befunde bei Schimmelpilzbefall. Am häufigsten wurden Schmerzen angegeben (n = 17).

3.3 Symptombdauer

Zeitintervall von Beginn der Symptome bis Diagnosestellung

Es vergingen im Mittel 13,88 Tage (SD 17,50) vom Beginn der Beschwerden bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Abbildung 9 zeigt einen Box-Whisker-Plot mit den Werten Median 7 (Min: 1; Max: 79; Q: 5/7/16).

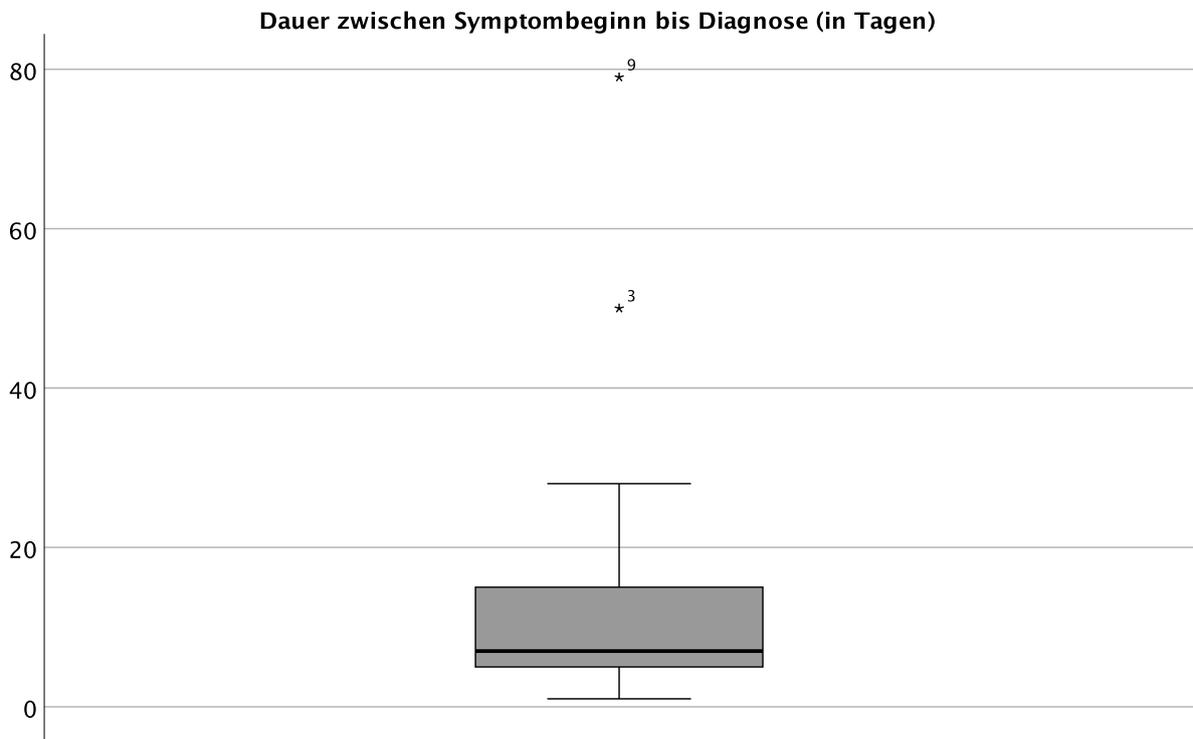


Abb. 9 Zeitintervall von Symptombeginn bis Diagnosestellung. Der Median lag bei 7 Tagen (Min: 1; Max: 79; Q: 5/7/16).

Zeitintervall von Beginn der Symptome bis Erstvorstellung

Im Mittel dauerte es 6,92 Tage (SD 7,08) bis sich Patienten nach Symptombeginn in unserer Klinik vorstellten (Min: 1; Max: 21; Q: 1/4/7,75).

Je länger die Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung betrug, desto schlechter war der Endvisus ($r = 0,58$, $p > 0,005$). Je länger die Dauer vom Symptombeginn bis zur

Diagnosestellung betrug, desto niedriger war die Visusverbesserung ($r = 0,41$, $p > 0,05$).

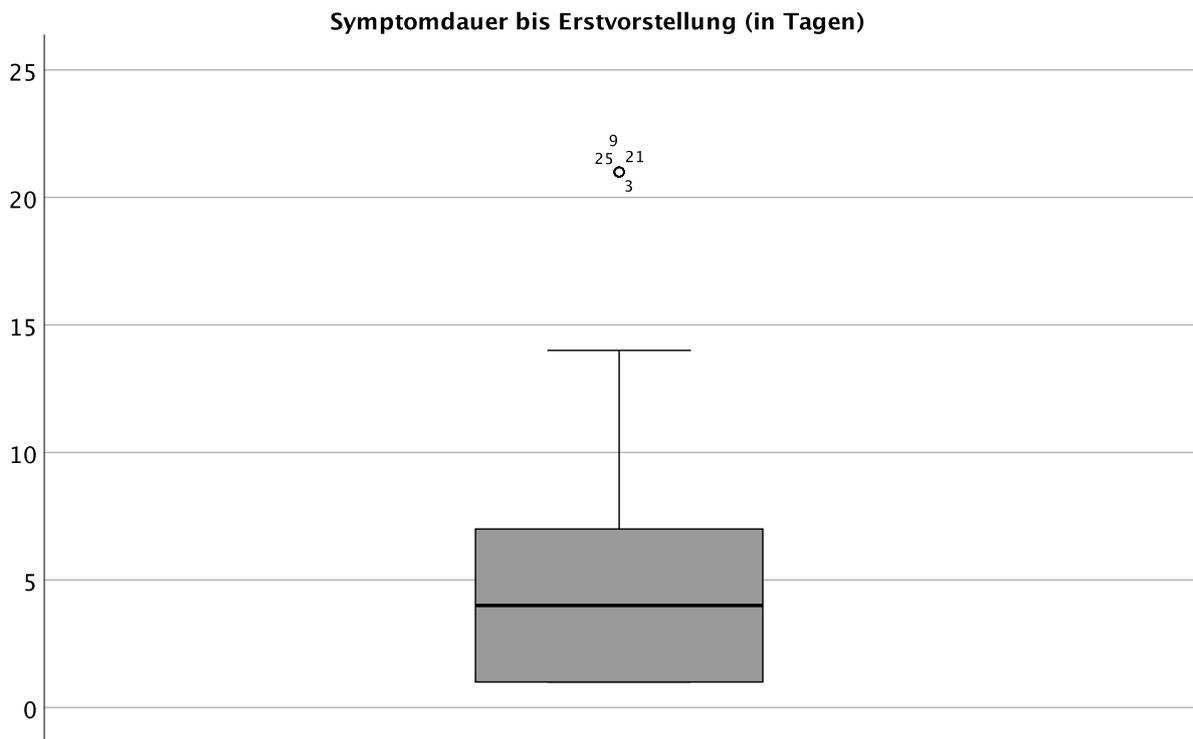


Abb. 10 Zeitintervall von Symptombeginn bis Erstvorstellung. Der Median lag bei 4 Tagen. (Min: 1; Max: 21; Q: 1/4/7,75).

Zeitintervall von Datum der Erstvorstellung bis Diagnose

Von der Erstvorstellung bis zu Diagnose Schimmelpilzkeratitis vergingen im Mittel 6,96 Tage (SD 12,28) (Min: 0; Max: 58; Q: 0/4/8,5).

Je länger die Dauer von der Erstvorstellung bis Diagnosestellung betrug, desto schlechter war der Endvisus ($r = 0,61$, $p > 0,005$). Je länger die Dauer von der Erstvorstellung bis Diagnosestellung betrug, desto niedriger war die Visusverbesserung ($r = 0,44$, $p > 0,05$).

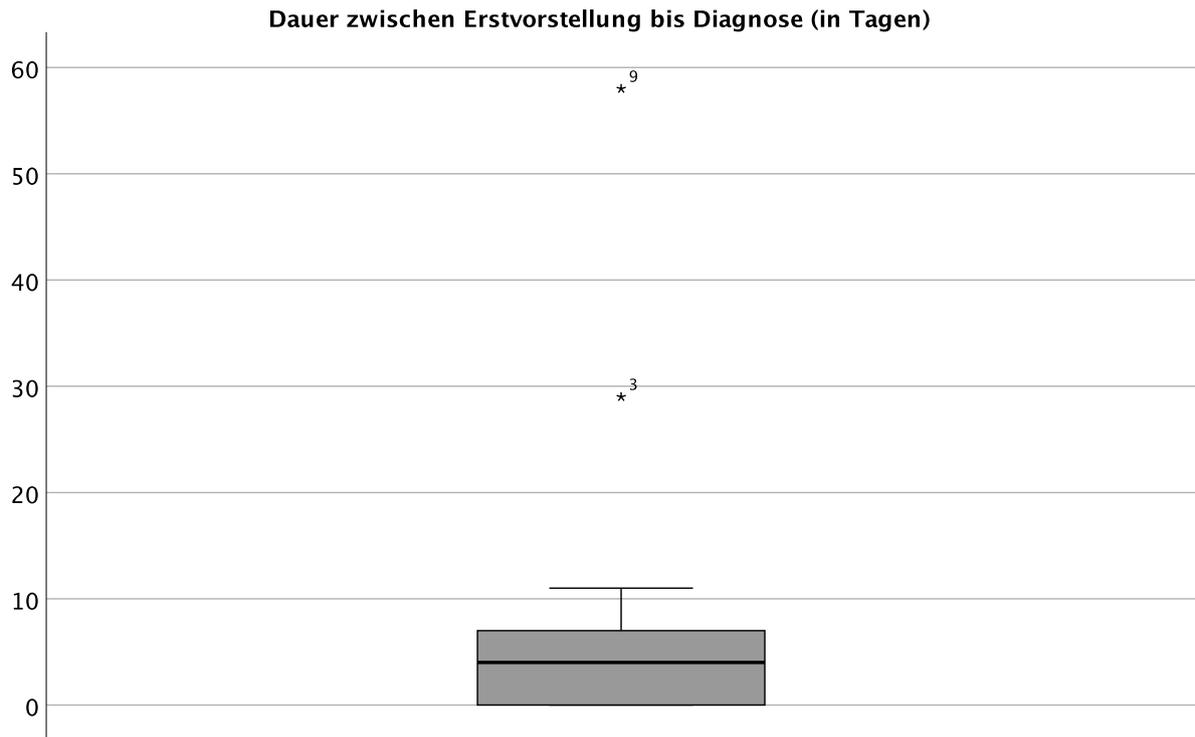


Abb. 11 Zeitintervall von Erstvorstellung bis Diagnose. Der Median lag bei 4 Tagen (Min: 0; Max: 58; Q: 0/4/8,5).

3.4 Klinische Befunde

Tabelle 2 gibt Auskunft über die klinischen Befunde der betroffenen Patienten. Bei keinem Patienten konnte bei Erstvorstellung eine Hornhautperforation nachgewiesen werden. Bei 21 Augen zeigte sich ein das Infiltrat umgebender Epitheldefekt (84 %). In sechs Augen (n = 6, 21 %) zeigte sich ein Hypopyon.

Mit einem Anteil von 56 % (n = 14) waren Infiltrate am häufigsten in zentraler Lokalisation nachzuweisen. Die zweithäufigste Lokalisation war mit 32 % (n = 8) die mittlere Peripherie. Die kleinste Gruppe stellten die Augen mit peripheren Infiltraten (n = 3, 12 %).

| Klinische Befunde | |
|--------------------------------------|--------|
| Zentrale Lokalisation der Infiltrate | 14/25 |
| Anzahl der Infiltrate | 1-6/25 |
| Hypopyon | 6/25 |
| Epitheldefekt | 21/25 |
| Perforation | 0/25 |

Tab. 2 Klinisches Bild der Schimmelpilzkeratitis. Die Tabelle nennt die häufigsten Erscheinungsbilder der Keratitis; bei 84 % der Augen trat ein Epitheldefekt auf (n = 21).

Der Erreger der zentralen Infiltrate war bei neun Augen (64,3 %) *Fusarium* spp. Darauf folgten mit zwei Augen (14,3 %) jeweils *Aspergillus* spp. und *Scedosporium apiospermum*. *Purpureocillium lilacinum* wurde bei einem Auge im zentralen Infiltrat (7,1 %) nachgewiesen.

Eine Übersicht über die Anzahl der Infiltrate gibt Abbildung 12. Die größte Gruppe wird gestellt durch Augen mit einem einzelnen Infiltrat (n = 18, 72 %), gefolgt von Augen mit zwei Infiltraten (n = 5, 20 %). Mit jeweils einem Anteil 4 % (n = 1) waren Augen mit vier bzw. sechs Infiltraten am wenigsten vertreten. Der Mittelwert der Anzahl der Infiltrate betrug 1,52 (SD 1,16), der Median 1,0 mit einer Spannweite von 1-6.

Zusammenfassend ließ sich bei 72 % der Augen (n = 18) nur ein Infiltrat nachweisen, bei 28 % Augen (n = 7) mindestens zwei Infiltrate.

Im Hinblick auf die Lokalisation der Infiltrate zeigte sich bei Augen mit zentralem gegenüber Augen mit mittel- oder peripherem Infiltrat kein signifikanter Unterschied in der Visusverbesserung ($p > 0,05$).

Es zeigte sich bei Augen mit zentralem Infiltrat ein signifikant schlechterer Ausgangsvisus (n = 14) mit 1,15 logMAR gegenüber Augen mit mittel- oder peripherem Infiltrat mit 0,24 logMAR (n = 11, $p < 0,01$).

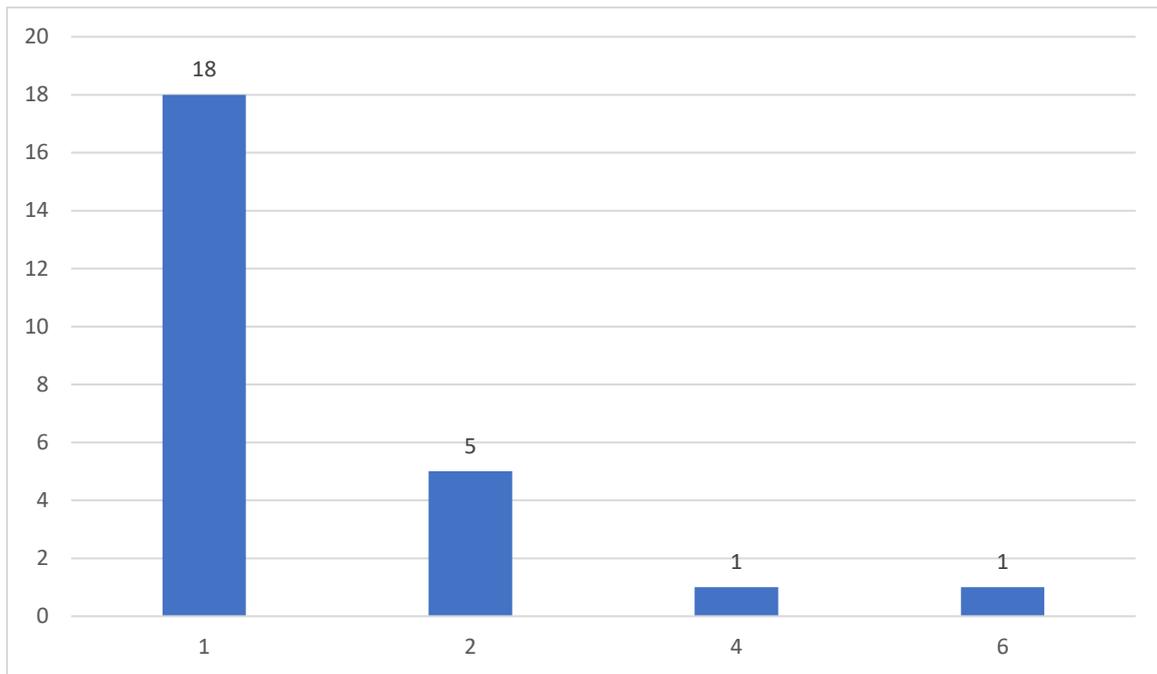


Abb. 12 Übersicht über die Anzahl der Infiltrate. Am häufigsten trat nur ein Infiltrat auf (n = 18, 72 %).

3.5 Risikofaktoren

Bei nur einem von 23 Patienten (4 %) konnte kein in der Literatur dokumentierter Risikofaktor oder eine Risikoerkrankung laut Aktenlage eruiert werden.

Sieben Patienten (30 %) gaben an, keine Kontaktlinsen verwendet zu haben. Hingegen trugen 16 Patienten (70 %) regelmäßig Kontaktlinsen, hierunter auch die Patienten, bei denen beide Auge betroffen waren. Achtzehn Augen (72 %) waren somit von einer positiven Kontaktlinsenanamnese betroffen. Verwendet wurden ausschließlich weiche Kontaktlinsen, keine formstabilen.

Drei von 23 Patienten (13 %) gaben an, an einer relevanten systemischen Vorerkrankung zu leiden. Bei einem Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt, einer litt an Neurodermitis und bei einem Patienten war vor einigen Jahren ein Herpes Zoster aufgetreten.

Vorhergehende Augenoperationen konnten bei zwei Patienten (9 %) festgestellt werden. Einer davon hatte aufgrund einer perforierenden Verletzung vor Jahren eine pKP erhalten. Bei einem Patienten war eine Laser in situ Keratomileusis (LASIK) erfolgt.

Bei fünf Patienten (22 %) war ein Trauma mit organischem Material zu eruieren. Vier Patienten (17 %) gaben an, bereits in der Vergangenheit an einer Keratitis erkrankt gewesen zu sein.

Zwölf von 25 Augen (48 %) hatten anamnestisch eine Steroidtherapie erhalten, ein Patient davon systemisch, die übrigen eine topische Applikation.

| Risikofaktoren | |
|--------------------------------------|-------|
| Z.n. Augenoperation | 2/25 |
| Z.n. Keratitis | 4/25 |
| Z.n. Trauma mit organischem Material | 5/25 |
| Z.n. Steroidtherapie | 12/25 |
| Kontaktlinsenträger | 18/25 |
| Diabetes mellitus | 1/25 |
| Neurodermitis | 1/25 |
| Z.n. Herpes Zoster | 1/25 |
| Keine Risikofaktoren | 1/25 |

Tab. 3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Schimmelpilzkeratitis. Am häufigsten fand sich Kontaktlinsennutzung in der Anamnese n = 18 (72 %).

3.6 Erregernachweis und -verteilung

Am häufigsten konnten die jeweiligen Erreger aus den Kontaktlinsenbehältern nachgewiesen werden (n = 11, 44 %).

Nachfolgend zeigte sich für neun Augen (36 %) ein Hornhautabradat positiv für die Schimmelpilzkultur. Bei fünf Augen (20 %) war ein Erregernachweis bereits durch einen Hornhautabstrich möglich.

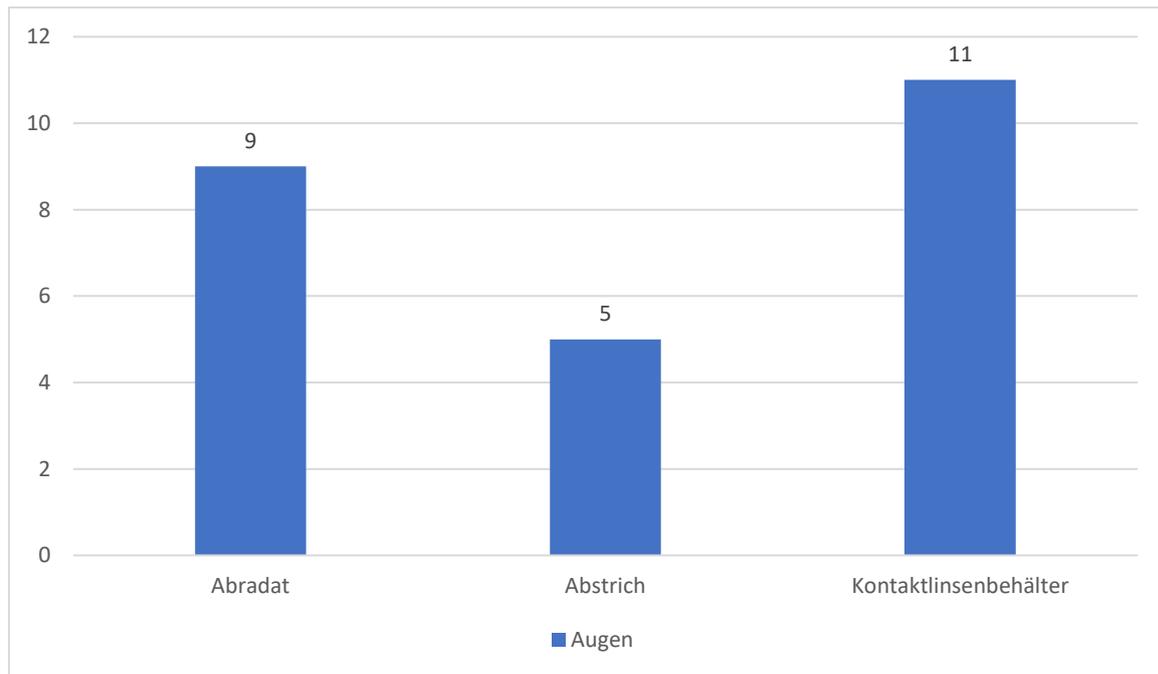


Abb. 13 Materialnachweise von Schimmelpilzen. Ort des Erregernachweises nach positiver Kultur aus Probe.

Abbildung 14 gibt Auskunft über die jeweils nachgewiesenen und isolierten Keime. Am häufigsten wurde *Fusarium species* nachgewiesen ($n = 14$ Augen, 56 %). Mit einem Anteil von 20 % ($n = 5$) war *Aspergillus fumigatus* am zweithäufigsten vertreten. Darauf folgten mit 12 % ($n = 3$) *Purpureocillium lilacinum* und mit 8% *Scedosporium apiospermum* ($n = 2$). Die kleinste Gruppe bildete mit 4 % ($n = 1$) *Alternaria hordeicola*.

Die genauere Spezifizierung der Fusarien zeigte ein breites Spektrum an Erregern. Bei zwei Augen konnte keine weitere Erregerdifferenzierung erfolgen. Am häufigsten ließ sich *Fusarium oxysporum* nachweisen ($n = 4$, 16 %). Es folgten mit jeweils 12 % ($n = 3$) *Fusarium solani* und *Fusarium dimerum*. Bei zwei Augen (8 %) konnte *Fusarium napiforme* kultiviert werden. Den Abschluss bildeten *Fusarium falciforme* und *Fusarium petroliphilum* mit jeweils 4 % ($n = 1$). Bei zwei Augen (8 %) wurden sowohl *Fusarium napiforme*, als auch *Fusarium oxysporum* nachgewiesen.

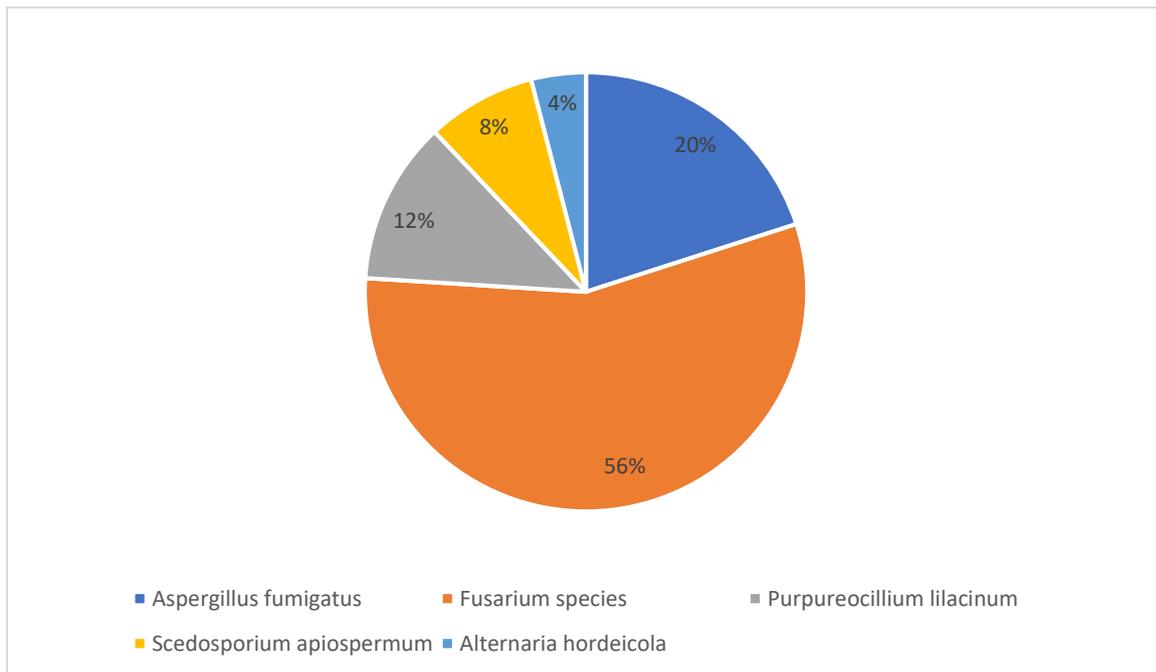


Abb. 14 Übersicht über die Anzahl und Verteilung an identifizierten Erregern. Fusarium spp. (n = 14), Aspergillus fumigatus (n = 5), Purpureocillium lilacinum (n = 3), Scedosporium apiospermum (n = 2), Alternaria hordeicola (n = 1)

3.7 Medikamentöse Vorbehandlung

Alle betroffenen Augen wurden aufgrund ihrer Keratitis bereits medikamentös anbehandelt. Nur vier von 25 Augen (16 %) waren jedoch zum Zeitpunkt der Vorstellung antimykotisch abgedeckt durch Voriconazol Augentropfen (AT). 24 Augen (96 %) erhielten eine lokale Antibiose, darunter Fluorchinolone (Floxal AT, Oftaquix AT, Vigamox AT), Aminoglykoside und Peptid-Antibiotika (Polyspectran AT), Makrolide (Azyter AT) und Glykopeptide (Vancomycin AT). Weiterhin wurden vier von 25 Augen (16 %) antiherpetisch anbehandelt mittels Zovirax (Aciclovir) oder Virgan (Ganciclovir) Gel. Bei einem Auge (4 %) war eine additive desinfizierende Therapie mit Desomedine (Hexamidin-diisethionat 0,1%) AT erfolgt, bei nicht auszuschließender Akanthamöbenbeteiligung.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung konnte bei 48 % der Augen (n = 12) eine vorangegangene bzw. laufende Steroidtherapie vermerkt werden. Einer dieser Patienten gab eine orale Prednisolontherapie an.

Die Visusverbesserung war bei Augen ohne Kortisontherapie vor der antimykotischen Therapie signifikant höher als bei Augen, die bereits vor der antimykotischen Therapie eine topische Kortisontherapie erhalten hatten ($p < 0,005$). Bei Augen mit vorheriger Kortisontherapie (n =

12, 48 %) verschlechterte sich der Visus von im Mittel 0,44 logMAR auf 0,77 logMAR im Verlauf. Bei Augen ohne vorherige Kortisontherapie (n = 13, 52 %) verbesserte sich der Visus von 1,0 logMAR auf 0,22 logMAR im Verlauf.

Augen mit vorheriger Kortisontherapie hatten einen besseren Ausgangsvisus (n = 12, 0,44 logMAR) als Augen ohne vorherige Kortisontherapie (n = 13, 1,03 logMAR). Dies war jedoch nicht signifikant (p = 0,07).

Die größte Gruppe bildeten Augen, die eine kombinierte Medikation aus Antibiotikum und Steroid erhielten (n = 9, 36 %). Darauf folgten acht Augen (32 %), die nur ein Antibiotikum verabreicht bekamen (Abb. 15).

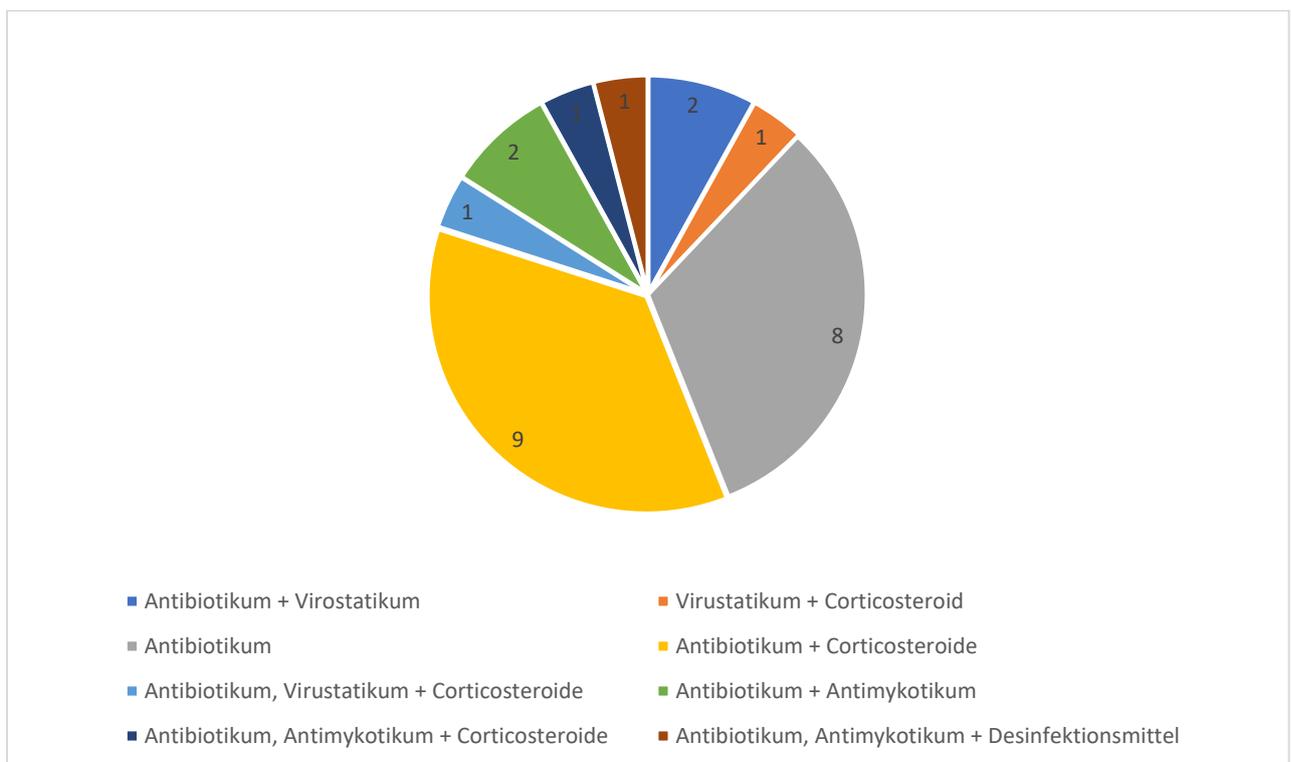


Abb. 15 Medikation bei Erstvorstellung. Häufigste Vorbehandlung mittels Kombinationspräparat aus Antibiotikum und Steroid (36 %), sehr selten Antimykotikum (16 %)

3.8 Apparative Diagnostik

Bei den eingeschlossenen Augen erfolgte nach Verfügbarkeit in unserem Haus und individueller Eignung (Compliance, Läsionsgröße, Blepharospasmus) bei 16 % (n = 4) die Durchführung einer konfokalen Mikroskopie. Bei 48 % der Augen (n = 12) wurde eine optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts durchgeführt.

| Diagnostik | |
|-----------------------|-------|
| Konfokale Mikroskopie | 4/25 |
| Vorderabschnitts-OCT | 12/25 |

Tab. 4 Verteilung der angewandten apparativen Diagnostik. VA-OCT (n = 12), konfokale Mikroskopie (n = 4)

3.9 Therapie

Die gesamte Therapiedauer belief sich im Mittel auf 75,40 Tage (SD 60,08) (Min: 7; Max: 232; Q: 26/71/101). Diese ist in Abb. 16 dargestellt.

Je schlechter der Ausgangsvisus, desto länger war die Behandlungsdauer ($r = 0,400$, $p > 0,05$).

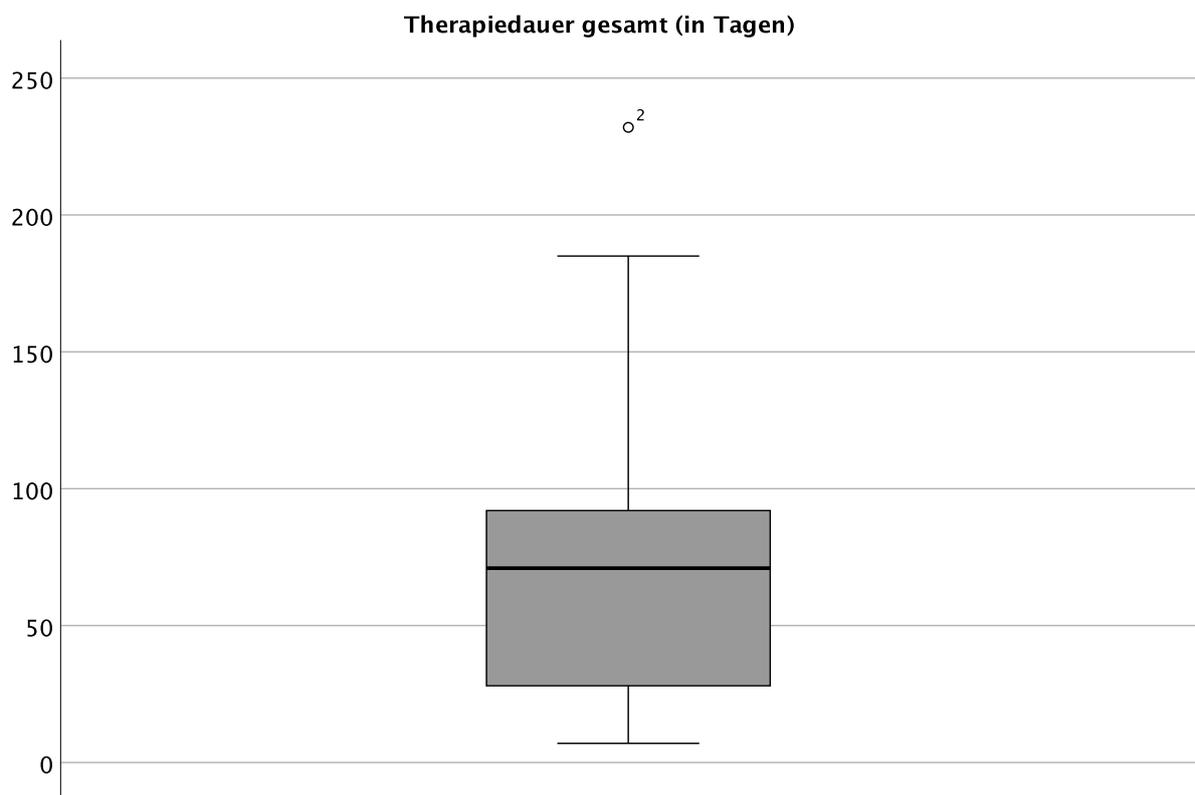


Abb. 16 Behandlungsdauer gesamt. Der Median lag bei 71 Tagen (Min: 7; Max: 232; Q: 26/71/101) Therapiedauer.

3.9.1 Lokale Therapie

Die Art der in dieser Arbeit angewandten topischen Therapie lässt sich in sechs verschiedene Gruppen einteilen. Die größte Gruppe, bestehend aus 11 Augen (44 %), erhielt eine Kombinationstherapie aus Voriconazol 2 % AT und Natamycin 5 % AT. Die zweitgrößte Gruppe, mit 9 Augen (36 %), wurde mit einer Monotherapie mit Voriconazol 2 % AT therapiert. Darauf folgen mit zwei Augen (8 %) diejenigen, die mit einer Dreifachkombination aus Voriconazol 2 % AT, Natamycin 5 % AT und Amphotericin B 0,5 % AT behandelt wurden. Die drei kleinsten Gruppen, bestehend aus jeweils einem Auge (4 %), stellen die Augen, die eine Monotherapie mit Natamycin 5 % AT oder Amphotericin B 0,5 % AT oder eine Kombinationstherapie aus Voriconazol 2 % AT und Amphotericin B erhielten.

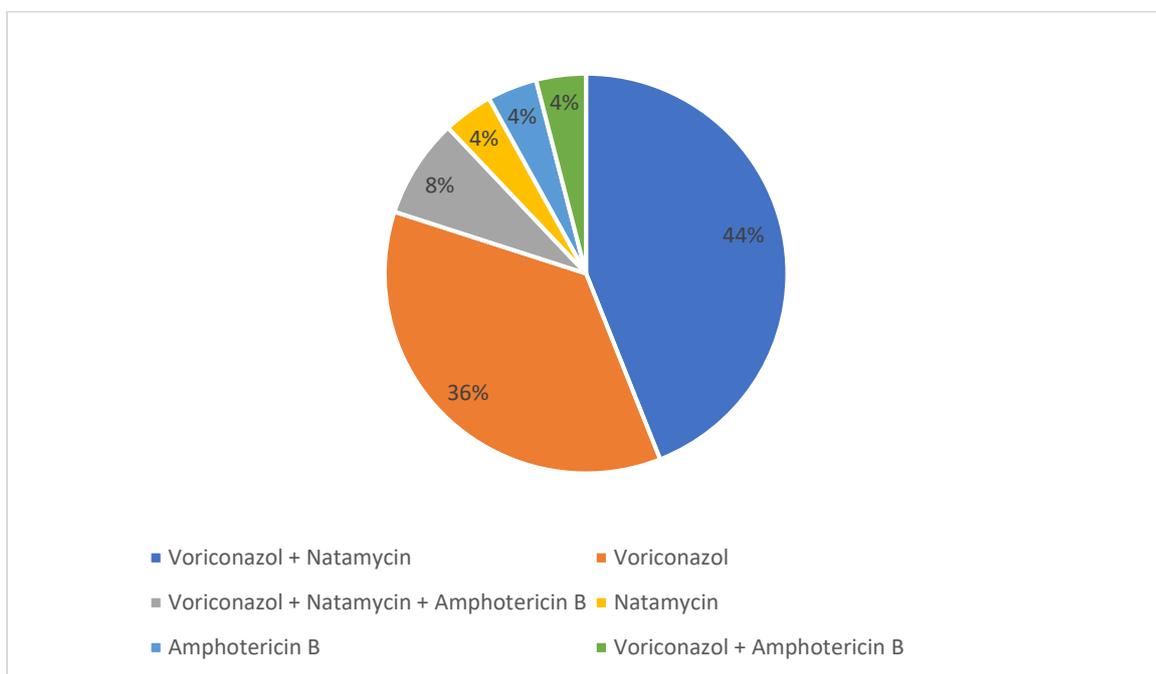


Abb. 17 Übersicht über die verwendeten Therapieansätze. Der Großteil wurde mit einer Monotherapie mit Voriconazol 2 % AT oder in Kombination mit Natamycin 5 % AT behandelt.

Topisches Steroid supportiv

13 Augen (52 %) wurden im Verlauf mit einer niedrig dosierten additiven antiinflammatorischen topischen Steroidtherapie behandelt. Zum Einsatz kamen Monodex AT, Dexagel Augengel (jeweils Dexamethason) oder Inflanefran AT (Prednisolonacetat).

Zwölf Augen (48 %) erhielten keine Therapie mit lokalem Steroid.

Im Mittel wurde die Steroidtherapie 8,62 Tage (SD 8,6) nach Beginn der antimykotischen Therapie begonnen (Min: 1; Max: 31; Q: 2,5/6/12).

Der Ausgangsvisus war bei Augen, bei denen eine nach Beginn der antimykotischen Therapie eine topische antiinflammatorische Therapie eingesetzt wurde, schlechter (n = 13, 0,85 logMAR), als bei Augen bei welchen darauf verzichtet wurde (n = 12, 0,64 logMAR). Der Endvisus war hingegen bei Augen, bei denen eine topische antiinflammatorische Therapie eingesetzt wurde, besser (n = 13, 0,41 logMAR), als bei Augen bei welchen darauf verzichtet wurde (n = 12, 0,57 logMAR).

Allerdings waren die Visusunterschiede nicht signifikant und es zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Visusverbesserung durch eine topische antiinflammatorische Therapie ($p > 0,05$).

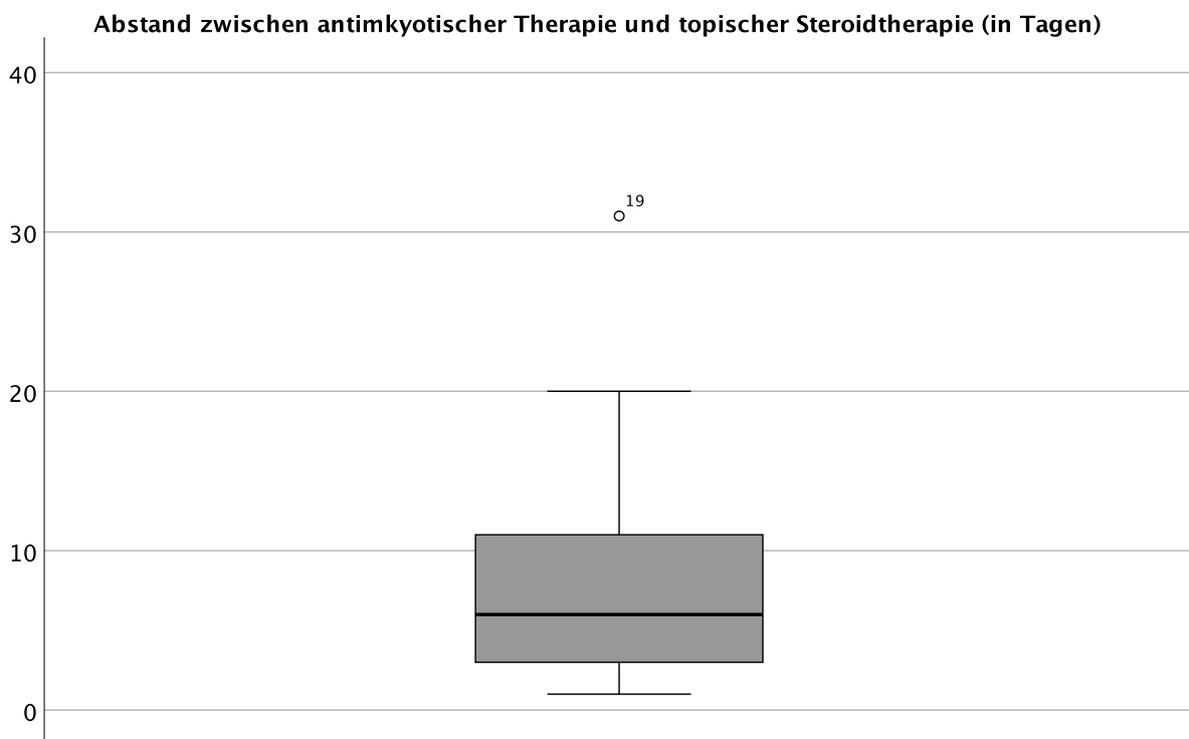


Abb. 18 Zeitintervall zwischen Antimykotikagabe und Steroidbeginn. Der Median lag bei 6 Tagen (Min: 1; Max: 31; Q: 2,5/6/12).

3.9.2 Systemische Therapie

Eine additive systemische Therapie mit Voriconazol 400 mg per os einmal täglich wurde bei 14 Augen (56 %) eingeleitet. Bei einer Patientin wurde die Therapie auf 600 mg täglich erhöht, nach Serumspiegelbestimmung über die klinische Chemie.

Im Mittel wurde die systemische antimykotische Therapie 37,43 Tage (SD 35,04) durchgeführt, wobei der Median bei 25 Tagen lag. Abbildung 19 zeigt die Verteilung mittels Box-Whisker-Plot (Min: 7; Max: 122; Q: 13/25/59).

Bei Augen mit zusätzlicher systemischer Therapie gegenüber Augen ohne systemische Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Visusverbesserung ($p > 0,05$).

Jedoch war bei Augen mit systemischer Therapie sowohl der mittlere Ausgangsvisus ($n = 14$, 0,83 logMAR) als auch der Endvisus ($n = 15$, 0,63 logMAR) schlechter als bei Augen ohne systemische Therapie ($n = 11$, 0,65 logMAR bzw. 0,30 logMAR).

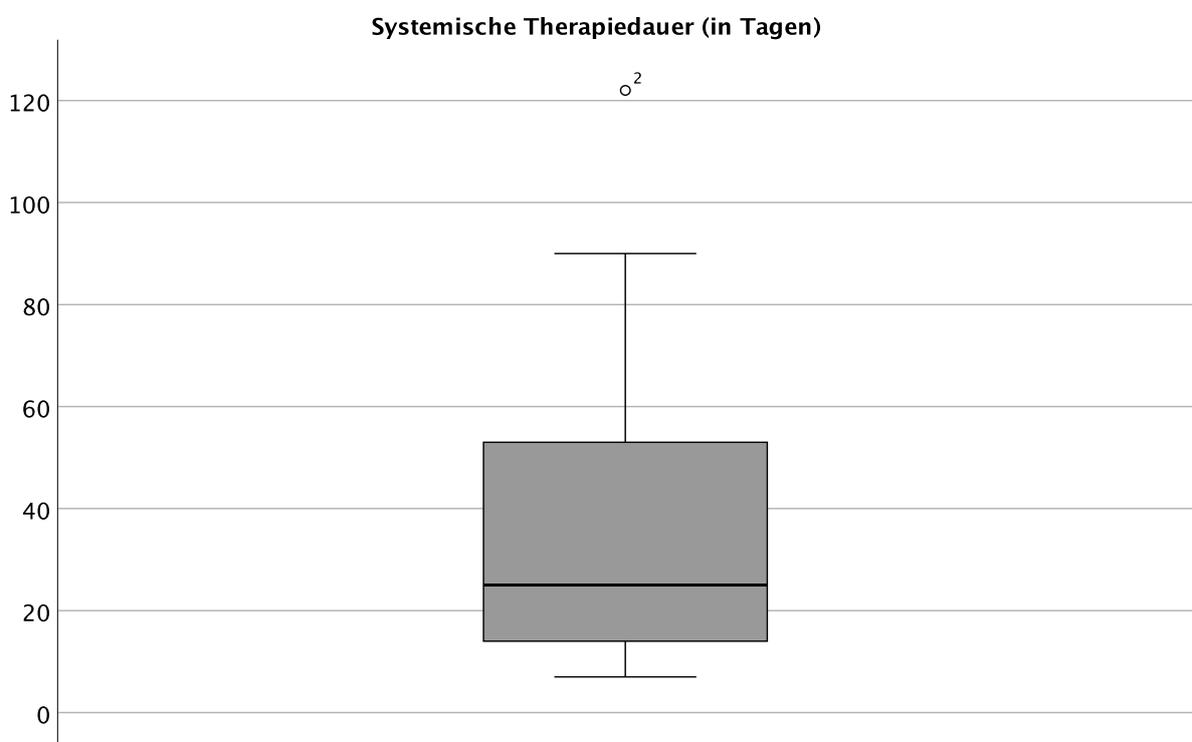


Abb. 19 Dauer der oralen Voriconazoltherapie. Der Median lag bei 25 Tagen (Min: 7; Max: 122; Q: 13/25/59).

3.9.3 Chirurgische Therapie

Zu den chirurgischen therapeutischen Eingriffen zählen neben Abrasio, Amnionmembrantransplantation (Amnion-Tx) und pKP auch die minimal-invasive Vorderkammerspülung mit Amphotericin B, sowie das Crosslinking (CXL). Jeweils vier von 25 Augen (16 %) wurden mittels Vorderkammerspülung und CXL therapiert, drei dieser Augen erhielten beide Eingriffe.

Eine Abrasio zur Materialgewinnung für einen Erregernachweis erfolgte bei zwölf Augen (48 %).

Jeweils vier von 25 Augen (16 %) wurden operativ mit einer Amnion-Tx oder einer pKP versorgt. Eines der betroffenen Augen wurde mit einem Amnion-Tx versorgt, bevor es zu einer pKP kam.

Augen, bei denen eine pKP durchgeführt wurde, hatten einen signifikant geringeren Endvisus ($n = 4$, Visusverschlechterung um 1,03 logMAR) als Augen, bei denen keine pKP durchgeführt wurde ($n = 21$, Visusverbesserung um 0,51 logMAR, $p > 0,05$).

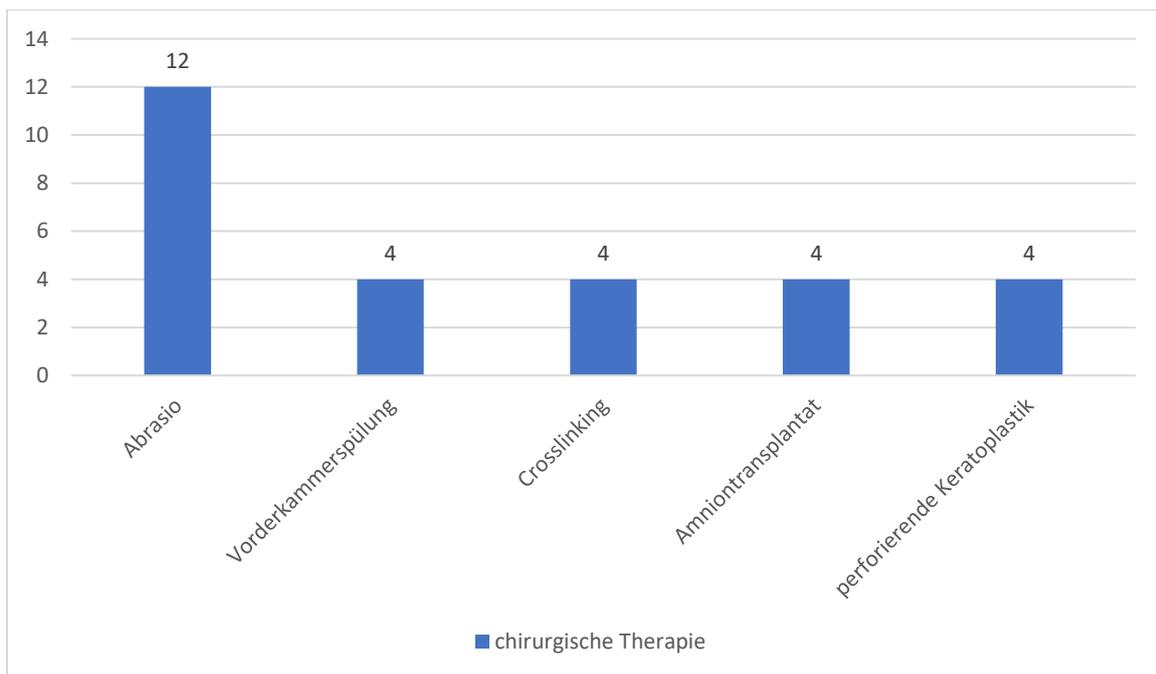


Abb. 20 Übersicht über die chirurgische Versorgung und die jeweilige Anzahl an Augen. Am häufigsten kam es zu einer Abrasio.

3.9.4 Stationäre Behandlung

16 Augen (64 %) wurden für einen Teil ihrer Behandlung stationär aufgenommen und therapiert. Neun Augen (36 %) konnten während der gesamten Behandlungsdauer ambulant geführt werden.

Die stationäre Therapiedauer betrug im Mittel 14,44 Tage (SD 14,31) (Min: 2; Max: 58; Q: 5,5/10,5/17).

Je länger die Dauer von der Erstvorstellung bis Diagnosestellung betrug, desto länger war der stationäre Aufenthalt ($r = 0,50$, $p = 0,05$). Je länger die Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung betrug, desto länger war der stationäre Aufenthalt ($r = 0,51$, $p > 0,05$).

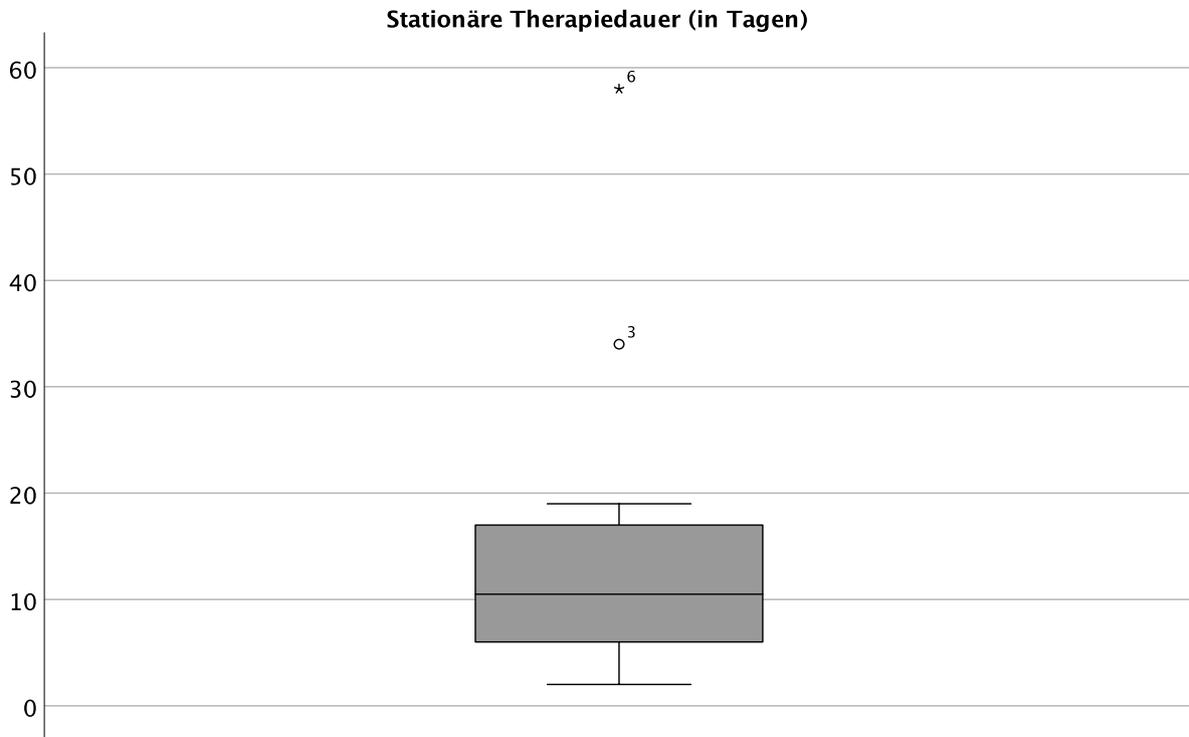


Abb. 21 Übersicht über die Dauer der stationären Versorgung. Der Median lag bei 10,5 Tagen (Min: 2; Max: 58; Q: 5,5/10,5/17)

3.10 Visusentwicklung

Visusentwicklung von Therapiebeginn bis Therapieende

Zu Beginn der Therapie lag der Visus im Mittel bei 0,75 logMAR (SD 0,82, Median 0,40) (Min: 0; Max: 2,3), zum Ende im Mittel bei 0,48 logMAR (SD 0,88, Median 0,10) (Min: -0,1; Max: 3).

Die Visusveränderung in logMAR bei Augen mit unterschiedlichen Ausgangswerten zu Beginn und Ende der Therapie ist in Abbildung 22 dargestellt. Die Augen wurden in vier Gruppen eingeteilt. Gruppiert wurde in guten, mittleren und schlechten Ausgangsvisus, sowie die Amaurose. Die zahlenmäßig größte Gruppe ($n = 11$, 44 %) wird zu Therapiebeginn gebildet durch die Augen mit Werten von 0,8-0,3 logMAR. Darauf folgt die Gruppe im Bereich 0,2-0 logMAR ($n = 8$, 32 %). Nach Therapieabschluss zeigt sich ein genau umgekehrtes Bild. Die Gruppe mit einem Visuswert von 0,2 bis -0,1 logMAR ist nun bei Therapieende die größte

Gruppe (n = 14, 56 %). Die Patienten mit Werten von 0,8-0,3 logMAR stellen die zweitgrößte Gruppe (n = 7, 28 %).

Im Vergleich zum Beginn der Therapie konnte bei 16 % (n = 4) ein schlechterer, bei 16 % (n = 4) ein gleicher, und bei 68 % (n = 17) ein besserer Visuswert bei Therapieende verzeichnet werden (Abb. 23).

Im Mittel zeigte sich eine Visusverbesserung von 0,26 logMAR (SD 1,03, Median 0,20) (Min: 0,2; Max: 2,7).

Die Visuentwicklung ist in Abbildung 24 und 25 dargestellt.

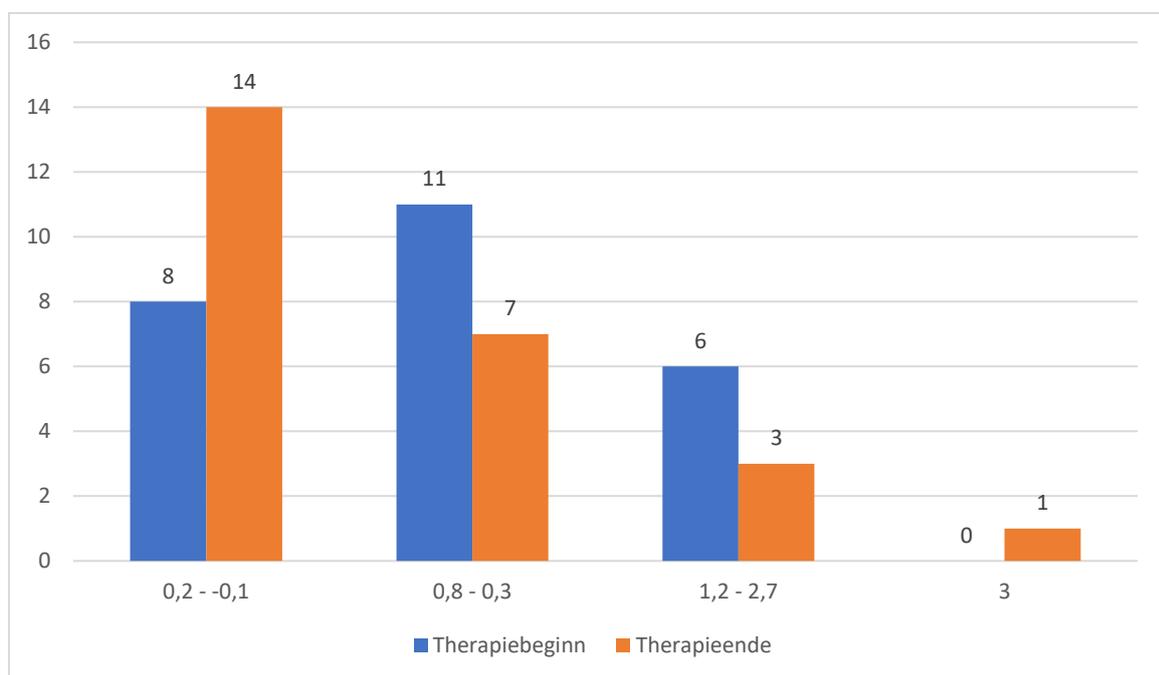


Abb. 22 Übersicht über die Visusveränderung für Patienten mit gutem, mittlerem und schlechtem Ausgangsvisus am Behandlungsende im Vergleich zum Therapiebeginn. Ein Auge endete mit einem Visus von 3 logMAR, also keiner Lichtscheinwahrnehmung.

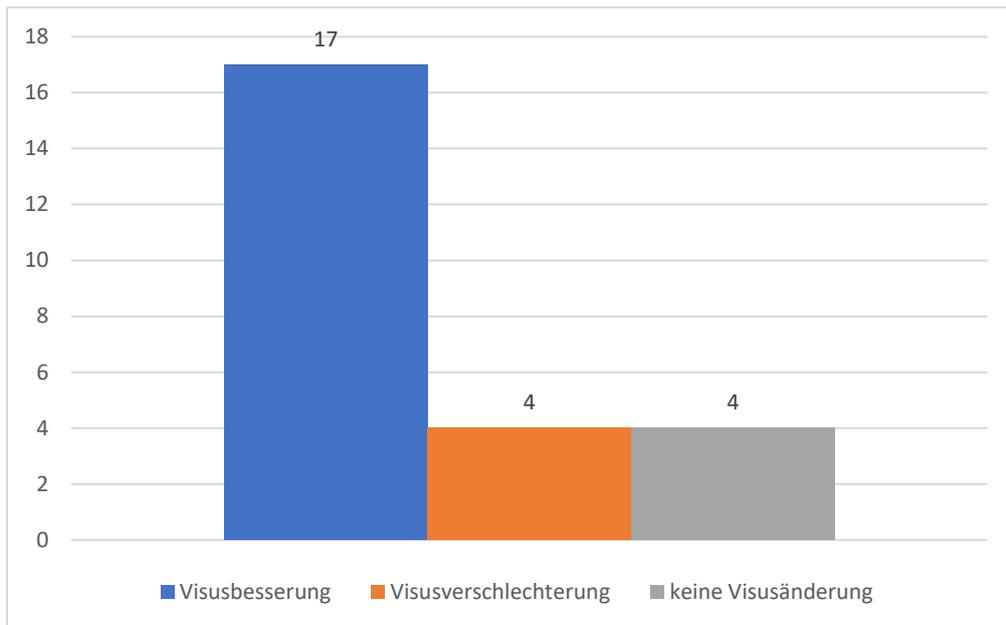


Abb. 23 Übersicht über die Visusentwicklung nach Gruppen sortiert. 68 % konnten eine Visusverbesserung verzeichnen.

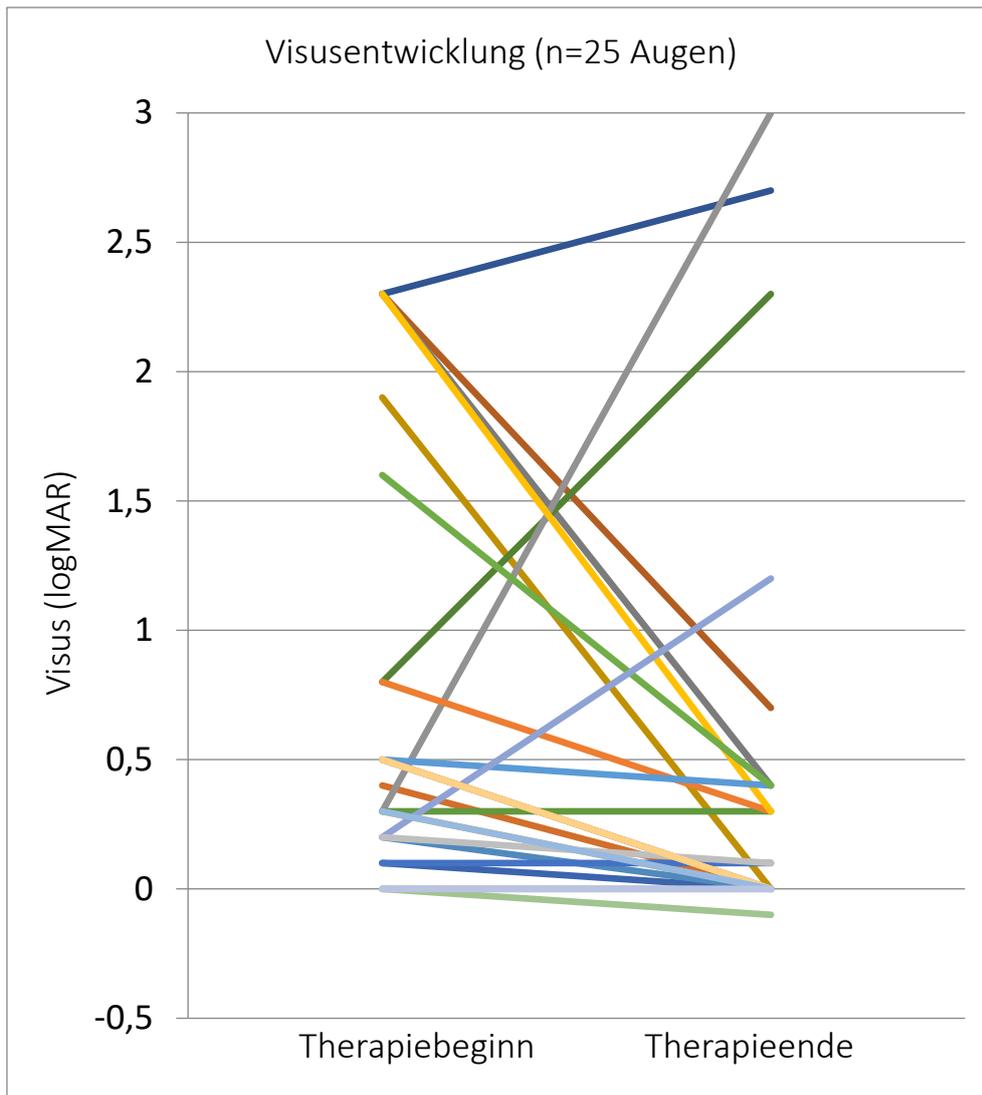


Abb. 24 Übersicht über die Visusentwicklung bezogen auf jeden individuellen Fall. Abfallende Linien bedeuten in logarithmischer Darstellung einen ansteigenden Visus.

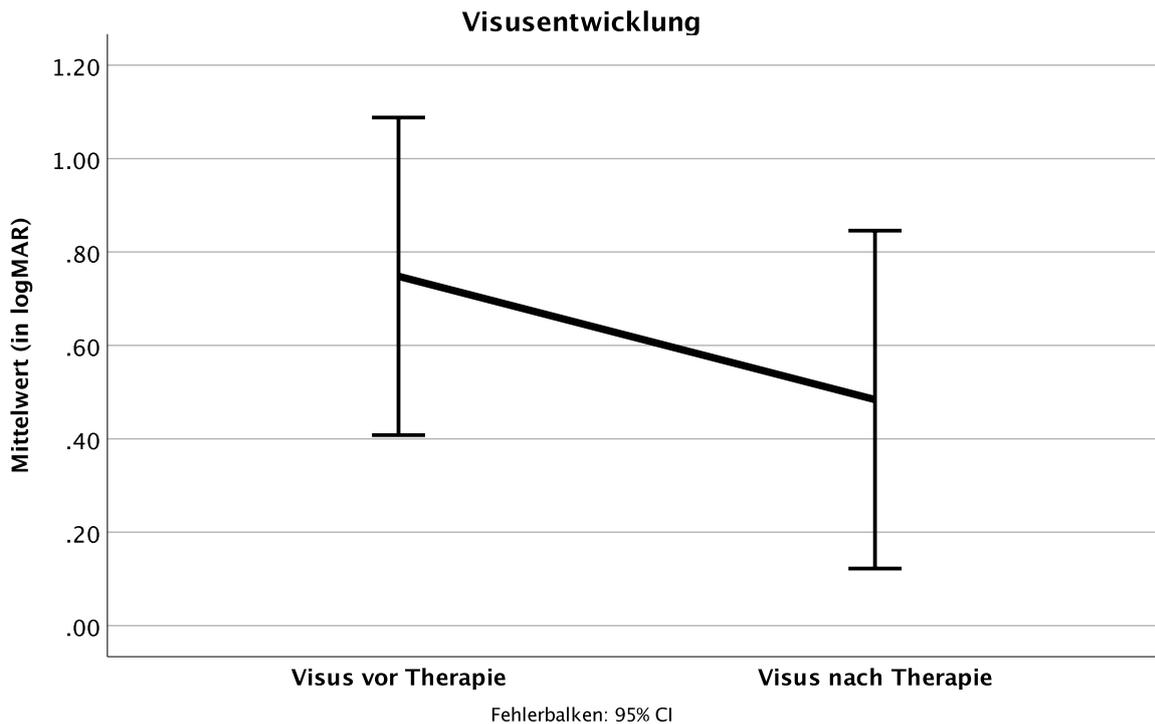


Abb. 25 Übersicht über den Mittelwert aller Visusentwicklungen in logarithmischer Darstellung. Die abfallende Linie bedeutet eine durchschnittliche Visusverbesserung.

Visusentwicklung in Bezug auf den Ausgangsvisus

Abbildung 26 veranschaulicht die Visusentwicklung aller Augen in Bezug auf den Ausgangsvisus bei Therapiebeginn. Aufgrund der breiten Streuung der Ausgangswerte wurden dieselben Gruppen verwendet wie in Abbildung 22, welche die Visusentwicklung von Therapiebeginn bis Therapieende darstellt. Die Gruppen werden gebildet durch die Visuswerte 0,2-0 logMAR, 0,8-0,3 logMAR, sowie 2,3-1,6 logMAR. Kleinere Zahlen bedeuten eine bessere Sehschärfe. Auf die Gruppe „3 logMAR“ wurde verzichtet, da kein Patient bei Therapiebeginn eine Amaurose angab.

Von allen Augen mit den Ausgangswerten 1,3-1,6 logMAR konnte bei keinem Auge eine Stagnation festgestellt werden, bei 17 % (n = 1) eine Visusverschlechterung und bei 83 % (n = 5) eine Visusverbesserung. Augen mit Ausgangswerten von 0,2-0 logMAR mussten in lediglich 13 % (n = 1) der Fälle eine Visusverschlechterung vermerken, dahingegen konnten 37 % (n = 3) eine Stagnation und 50 % (n = 4) eine Visusverbesserung verzeichnen. Im Gegensatz dazu hatten 73 % (n = 8) der Patienten aus der Gruppe mit Visuswerten 0,8-0,3 logMAR einen

besseren Visus als bei Therapiebeginn, 18 % (n = 2) erlebten eine Visusverschlechterung und 9 % (n = 1) einen gleichbleibenden Visus.

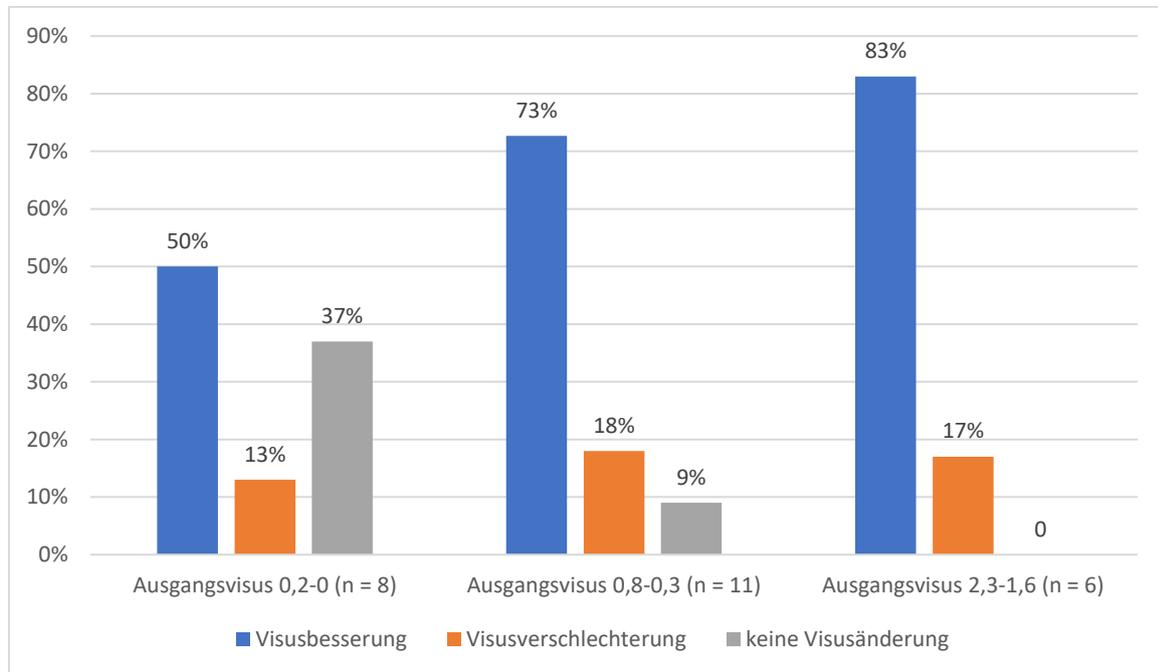


Abb. 26 Übersicht über die Visusentwicklung in Bezug auf den Ausgangsvisus bei Therapiebeginn. In allen Gruppen machte die Visusverbesserung den größten Anteil aus.

3.11 Komplikationen

Die häufigste Komplikation in diesem Patientenkollektiv stellte das Sekundärglaukom bei fünf Augen (2 %) dar. Darauf folgte mit vier Augen (16 %) eine Katarakt. Die seltenste Komplikation war eine Phthisis bulbi in einem Auge (4 %). Ein persistierender Epitheldefekt bei drei Augen (12 %) und eine Hornhautperforation bei zwei Augen (8 %) traten ebenfalls selten auf. Im gesamten Behandlungsverlauf aller Augen kam es in keinem Fall zu einer Enukleation.

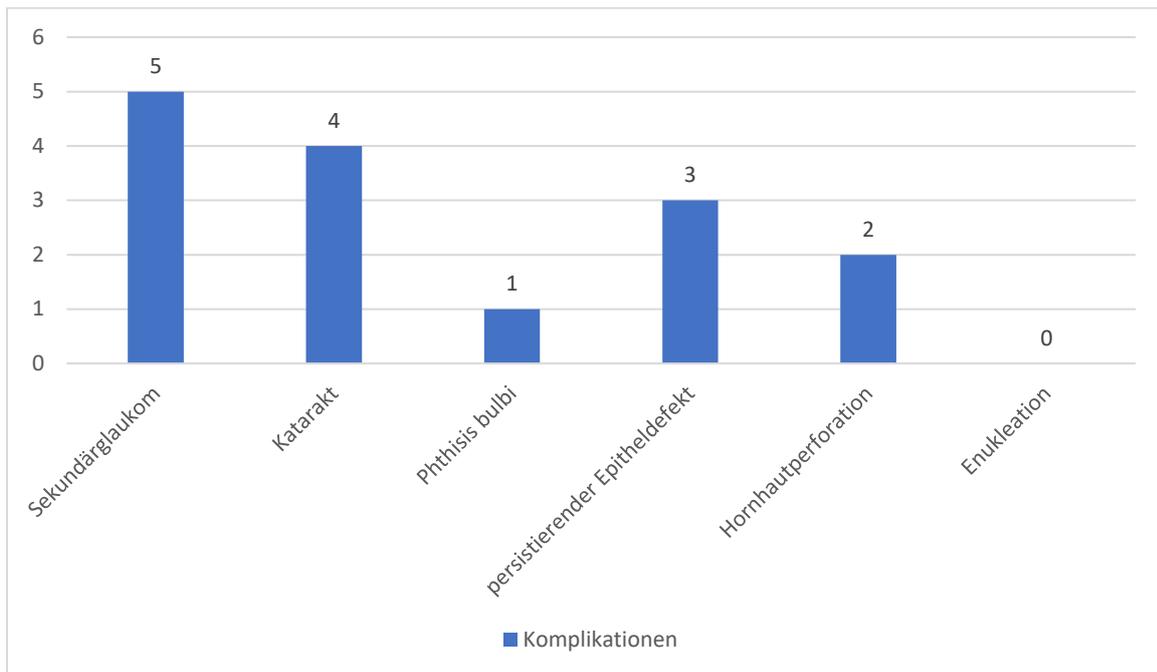


Abb. 27 Übersicht über die Komplikationen mit ihrer jeweiligen Anzahl. Es kam zu keiner Enukleation.

3.12 Resistenztestung und Minimale Hemmkonzentration (MIC)

Bei 17 von 25 Augen (68 %) erfolgte eine Resistenztestung und die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MIC). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

| Erreger | | Resistenzestung | Amphotericin B (µg/ml) | Natamycin (µg/ml) | Caspofungin (µg/ml) | Anidulafungin (µg/ml) | Terbinafin (µg/ml) | Voriconazol (µg/ml) | Posaconazol (µg/ml) | Itraconazol (µg/ml) | Isavuconazol (µg/ml) |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Fusarium napiforme/oxysporium | Purpureocillium lilacinum | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | >16 | 1 | 1 | >32 | 1 | >32 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | >8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 16 | 0,25 | 16 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| <0,06 | 0,25 | >32 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | 0,25 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 1 | 0,5 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 4 | 1 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| Aspergillus fumigatus | Purpureocillium lilacinum | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | >16 | 1 | 1 | >32 | 1 | >32 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | >8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 16 | 0,25 | 16 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| <0,06 | 0,25 | >32 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | 0,25 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 1 | 0,5 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 4 | 1 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| Scedosporium apiospermum | Purpureocillium lilacinum | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | >16 | 1 | 1 | >32 | 1 | >32 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | >8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 16 | 0,25 | 16 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| <0,06 | 0,25 | >32 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | 0,25 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 1 | 0,5 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 4 | 1 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| Aspergillus fumigatus | Purpureocillium lilacinum | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | >16 | 1 | 1 | >32 | 1 | >32 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | >8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 16 | 0,25 | 16 | >32 | >32 | >32 | >32 | >32 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| <0,06 | 0,25 | >32 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 2 | 0,25 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 1 | 0,5 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |
| 4 | 1 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 | >8 |

| Fusarium dimerum | Fusarium petroliphilum | Fusarium oxysporum | Purpureocillium lilacinum | Aspergillus fumigatus | Aspergillus fumigatus | Fusarium solani | Fusarium dimerum | Scedosporium apiospermum | Fusarium solani | Fusarium solani | Fusarium napiforme/oxysporum |
|------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 2 | 1 | 1 | >16 | - | - | 2 | 0,5 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 8 | 8 | >8 | | | 4 | 2 | | 8 | 8 | 2 |
| 32 | >32 | 32 | 1 | | | >32 | 32 | 0,5 | 32 | 32 | 16 |
| 2 | >32 | >32 | 0,5 | | | >32 | 0,25 | 1 | 4 | 4 | <0,06 |
| >8 | >8 | >8 | 0,125 | | | >8 | 8 | 0,5 | 8 | 8 | 2 |
| >8 | >8 | >8 | 0,125 | | | >8 | >8 | 1 | 8 | 8 | 1 |
| >8 | >8 | >8 | 1 | | | >8 | >8 | >8 | 8 | 8 | >8 |
| >8 | >8 | >8 | 0,125 | | | >8 | >8 | 8 | 8 | 8 | 4 |

| Aspergillus fumigatus | Alternaria hordeicola | Fusarium dimerum |
|-----------------------|-----------------------|------------------|
| - | 0,094 | 0,5 |
| | | 2 |
| | <0,002 | >32 |
| | | 1 |
| | 0,004 | >8 |
| | 0,004 | >8 |
| | 2 | >8 |
| | | >8 |

Tab. 5 Darstellung der Resistenztestung für den jeweils nachgewiesenen Erreger

4. Kasuistik

4.1 Fall 1

Fall 1: Weiblich, 66 Jahre

Die Patientin stellte sich erstmalig sechs Tage nach Symptombeginn in unserer Ambulanz vor. Sie litt nach einer Astverletzung unter einem persistierenden Fremdkörpergefühl, Schmerzen und einer Rötung des betroffenen linken Auges. Ein Kontaktlinsengebrauch wurde verneint. Nach Anbehandlung ex domo mit Floxal Augentropfen und Zovirax per os war keine Besserung der Beschwerden eingetreten.

Bei Erstvorstellung zeigte sich ein prominentes zentrales Infiltrat mit aufgeworfenem Randwall und Epitheldefekt. Die Patientin gab einen Visus von Handbewegung an. Eine intraokulare Begleitreaktion war mit einem Hypopyon gegeben (Abb. 28).

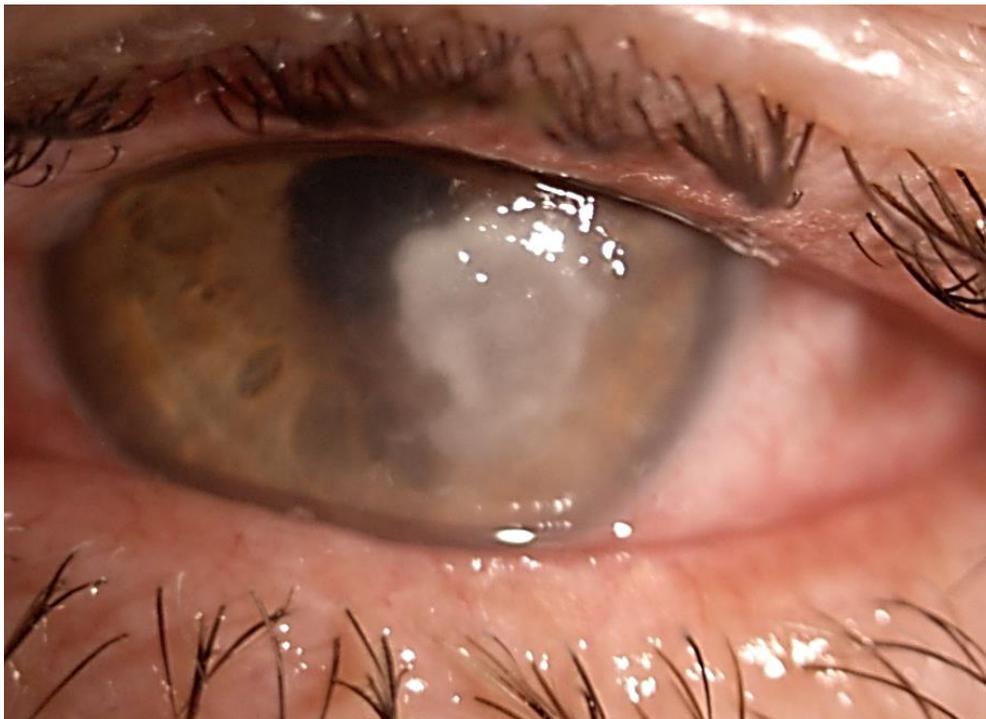


Abb. 28 Ausgangsbefund von Fall 1 (eigenes Bildmaterial). Es zeigen sich klassische Zeichen einer Schimmelpilzkeratitis mit prominentem Infiltrat und Epithelschorf.

Bei ausgeprägter Keratitis mit Hypopyon erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin. Bei Verdacht auf mykotische Keratitis wurde in unserer Klinik eine kombinierte systemische und lokale Therapie mit Voriconazol 400 mg p.o., sowie Voriconazol 2 % AT eingeleitet. Im am

Aufnahmetag abgenommenen Hornhautabstrich ergab sich nach einem Tag der Nachweis von *Scedosporium apiospermum*. In der konfokalen Mikroskopie zeigten sich septierte Pilzhyphen.

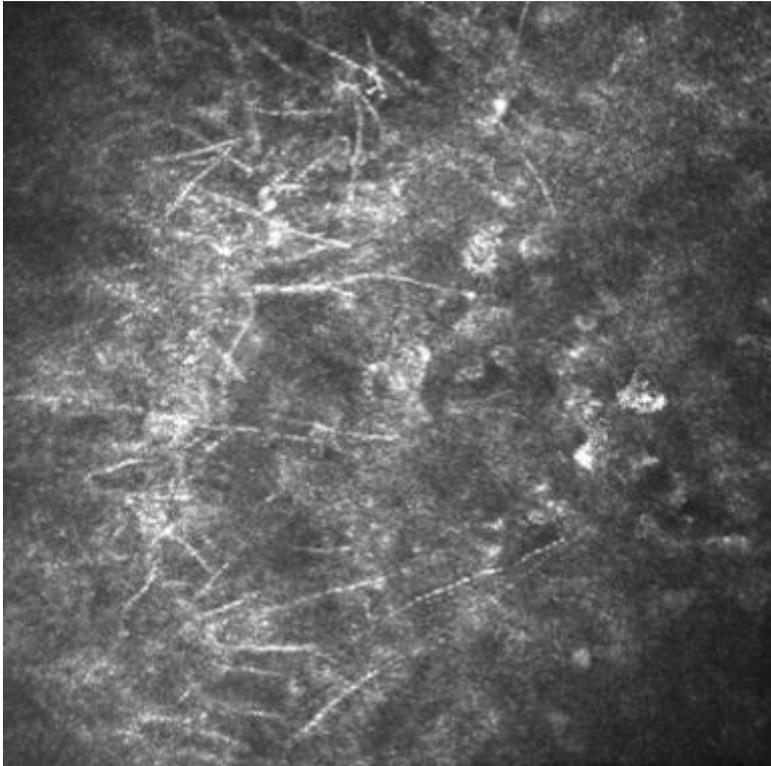


Abb. 29 Konfokale Mikroskopie von Fall 1 (eigenes Bildmaterial). Hier liegt ein Nachweis von Hyphen vor. Im weiteren Verlauf über mehrere Wochen kam es unter der obengenannten Therapie zu einer deutlichen Befundbesserung. Nach Auslassversuch der systemischen Voriconazoltherapie stellte sich die Patientin mit einem Keratitisrezidiv und erneutem Hypopyon notfallmäßig vor (Abb. 30).

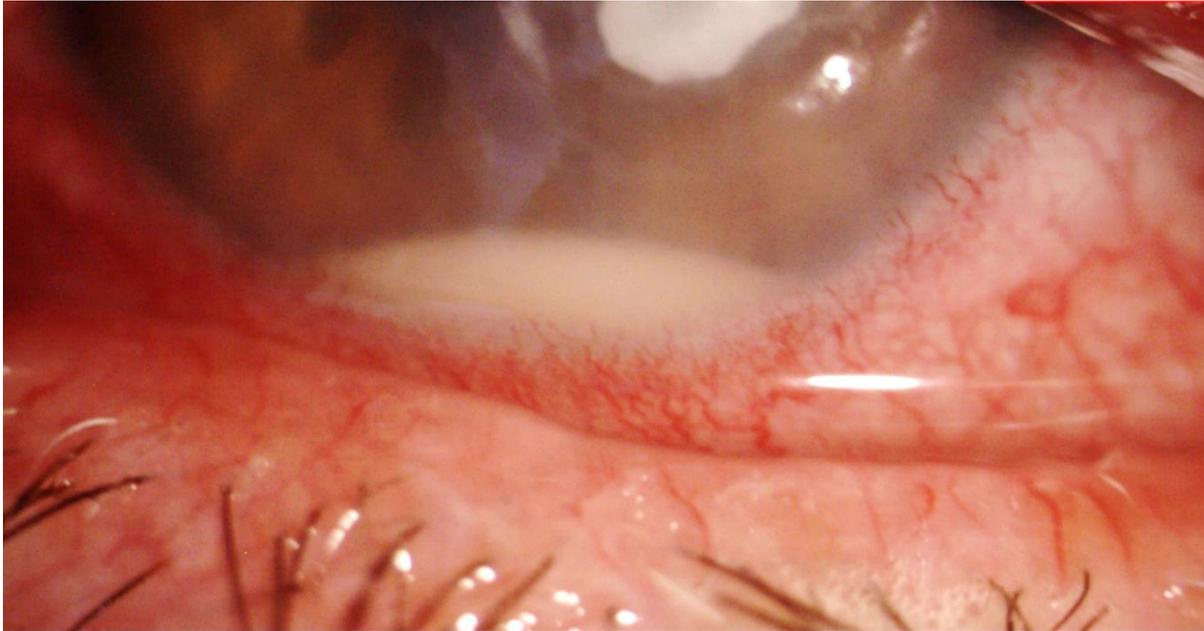


Abb. 30 Rezidivbefund von Fall 1. Es zeigt sich ein erneutes prominentes Infiltrat mit Hypopyon.

Die weitere Behandlung erfolgte erneut mit kombiniert oraler und lokaler Voriconazoltherapie. Bei regelmäßiger Spiegelbestimmung über unsere klinische Chemie wurde die Voriconazoldosis im Verlauf auf 600 mg angepasst. Die Patientin befolgte die orale Therapie für insgesamt 122 Tage. Nach erneutem Absetzen der Voriconazoltabletten wurde die lokale Therapie mit Voriconazol 2 % AT für weitere drei Monate, damit insgesamt für 232 Tage, fortgesetzt.

Es war zu keinem Zeitpunkt eine chirurgische Intervention notwendig.

Bei der letzten Vorstellung, zehn Monate nach Erstvorstellung, zu welchem Zeitpunkt die Patientin seit zwei Monaten keine Therapie mehr anwandte, zeigte sich eine reizarme Narbe ohne Anhalt für Aktivität (Abb. 31). Die visuelle Funktion war mit einem Visus von 0,7 logMAR wieder deutlich angestiegen.



Abb. 31 Endbefund von Fall 1. Erkennbar ist eine reizfreie blasse Narbe ohne Anhalt für erneute Aktivität.

4.2 Fall 2

Fall 2: Weiblich, 19 Jahre

Die Patientin gab bei Erstvorstellung in unserer Klinik an, seit zwei Tagen an einer Visusminderung am linken Auge zu leiden. Es war anamnestisch kein Trauma erinnerlich. Die Patientin verwendete weiche Kontaktlinsen.

Es zeigte sich ein zentrales Infiltrat mit aufgelagertem muzinösem Sekret und einem Epitheldefekt bei ausgeprägter Bindehautinjektion, sowie eine Vorderkammerbeteiligung mit feinem Hypopyon (Abb. 32). Es war ein Visus von Handbewegung zu erheben.

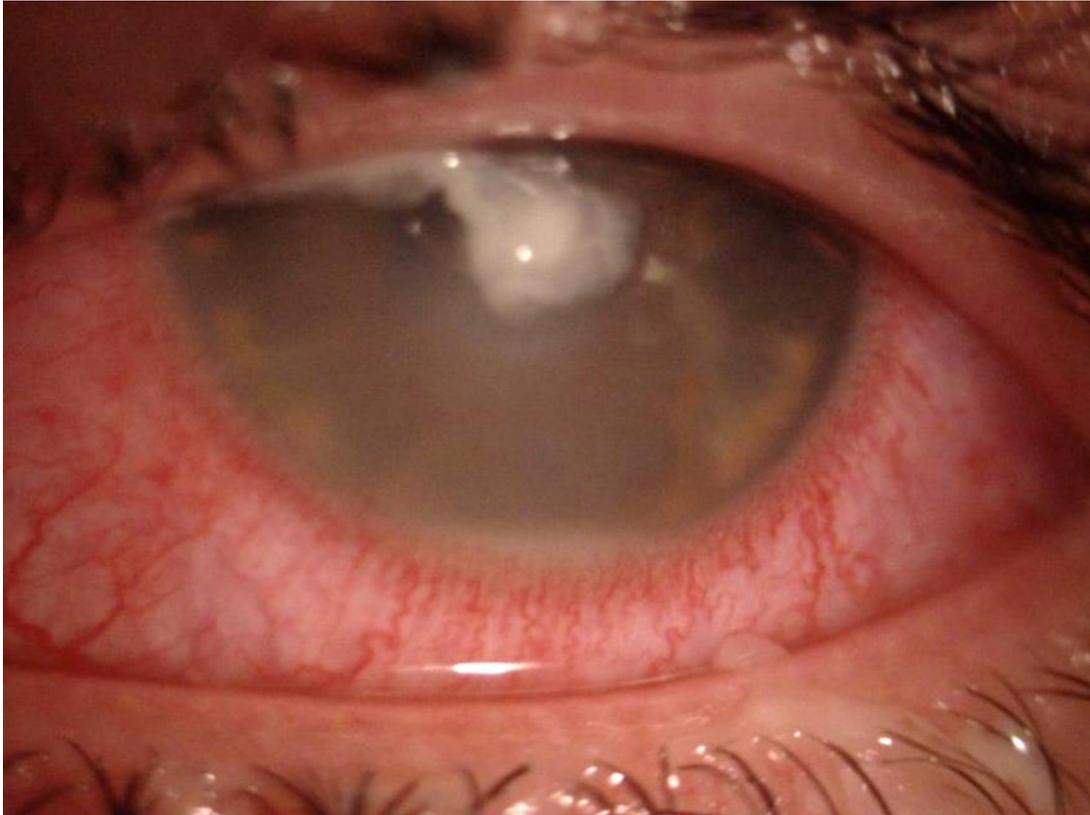


Abb. 32 Ausgangsbefund von Fall 2 (eigenes Bildmaterial). Es zeigt sich ein schleimig belegtes zentrales Infiltrat mit Hypopyon und ausgeprägter Bindehautinjektion.

In der optischen Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts imponierte ein pfropfförmig aufgelagertes, prominentes Infiltrat mit umgebendem Epitheldefekt (Abb. 33).

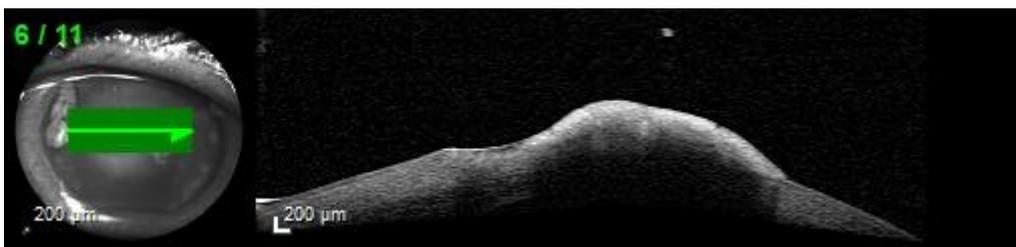


Abb. 33 VA-OCT durch das Infiltrat von Fall 2 (eigenes Bildmaterial). Dargestellt ist ein prominentes, mit Epithelabrieb belegtes Infiltrat.

Zunächst erfolgte die Anbehandlung mit Polyspectran AT, Oftaquix AT und Zyklotat AT. Der Kontaktlinsenbehälter wurde zur mikrobiologischen Analyse eingesandt. Nach sieben Tagen meldete die Mikrobiologie den Nachweis von *Fusarium solani*.

Bei ausbleibender Besserung und nunmehr vorliegendem Erregernachweis erfolgte unter stationären Bedingungen die Therapieumstellung auf Voriconazol 2 % Augentropfen. Auf eine systemische Therapie wurde zunächst verzichtet.

Nach einer antimykotischen Behandlungsdauer von insgesamt 28 Tagen, sowie einer ergänzenden lokalen Steroidtherapie mit Inflanefran Augentropfen einmal täglich, zeigte sich bei der letzten Verlaufskontrolle ein reizarmer Befund mit zentraler Hornhautnarbe (Abb. 34). Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle, zwei Wochen nach Beenden der lokalen Therapie, war der Visus wieder auf 0,3 logMAR angestiegen. Eine chirurgische Intervention war zu keinem Zeitpunkt notwendig.

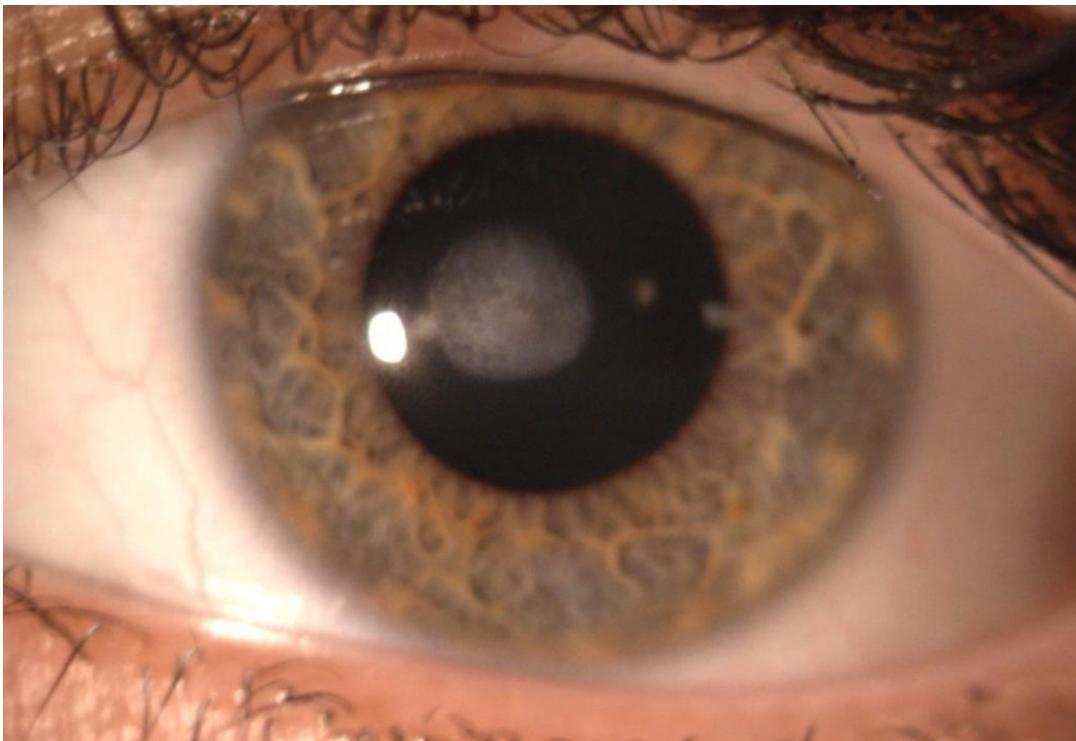


Abb. 34 Endbefund von Fall 2 (eigenes Bildmaterial). Abgebildet ist eine reizfreie zentrale Narbe.

4.3 Fall 3

Fall 3: Weiblich, 52 Jahre

Bei der Vorstellung in unserer Ambulanz gab die Patientin an, seit sieben Tagen an Schmerzen am linken Auge zu leiden. Es erfolgte eine regelmäßige Verwendung von weichen Kontaktlinsen. Vorerkrankungen waren keine bekannt. Auch ein Trauma war nicht Erinnerung.

Der niedergelassene Augenarzt hatte die Patientin mit Floxal (Ofloxacin) AT, Vigamox (Moxifloxacin) AT und Virgan (Ganciclovir) Gel anbehandelt.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung fand sich der folgende Befund: Die Bindehaut war injiziert, an der Hornhaut fand sich ein zentrales, unscharf begrenztes, grau-weißes Infiltrat mit Epitheldefekt ohne Hypopyon in der Vorderkammer (Abb. 35). Der Visus am betroffenen Auge war reduziert auf 0,8 logMAR.

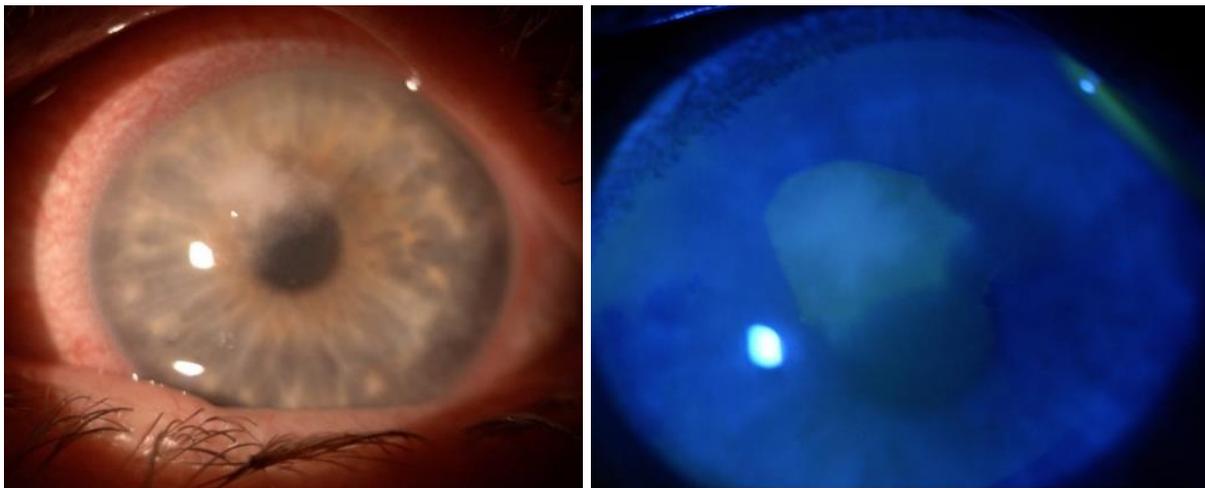


Abb. 35 Ausgangsbefund von Fall 3 (eigenes Bildmaterial). Zu sehen ist ein Infiltrat mit federartigen Ausläufern und Epitheldefekt, anfärbbar mit Fluoreszein.

Der Keimnachweis erfolgte über die Analyse eines Hornhautabradats. Hier zeigte sich zwei Tage nach Erstvorstellung der mikrobiologische Nachweis von *Scedosporium apiospermum*.

Es erfolgte die stationäre Aufnahme zur intensiven lokalen und systemischen Therapie mit Voriconazol 2 % AT, Natamycin 5 % AT und Voriconazol 400 mg p.o. Nach Resistenztestung wurde die Therapie von Natamycin 5 % AT auf Amphotericin B AT umgestellt. Im Verlauf erfolgte die additive Therapie mit topischem Monodex (Dexamethason) AT zweimal täglich.

Die Therapiedauer betrug insgesamt 185 Tage, davon 90 Tage unter oraler Therapie mit Voriconazol 400 mg täglich unter regelmäßiger Spiegelbestimmung, sowie Nieren- und Leberwertkontrollen.

Während der Behandlung kam es zweimal zur Durchführung eines kornealen CXL in Tropfanästhesie.

Bei stabilem, reizarmem Befund erfolgte bei zentraler Hornhautnarbe nach langer Behandlungsdauer (18 Monate nach Erstvorstellung bzw. 12 Monate nach Therapieende) eine sekundäre elektive pKP zur Visusverbesserung am betroffenen Auge (Abb. 36). Hierunter konnte ein Visusanstieg auf 0,3 logMAR verzeichnet werden.

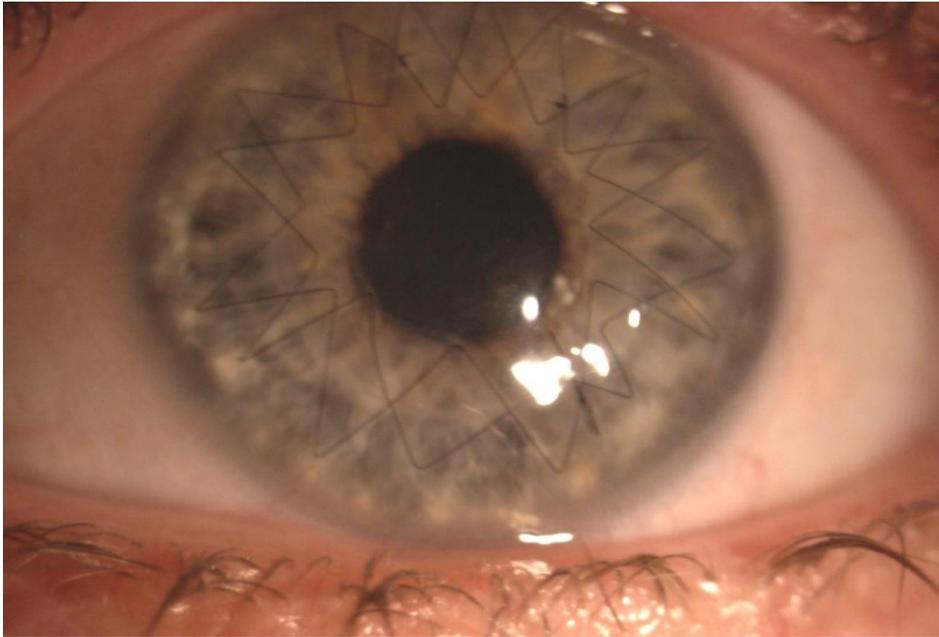


Abb. 36 Endbefund von Fall 3 (eigenes Bildmaterial). Abgebildet ist eine pKP mit doppelläufiger Kreuzstichnaht nach Hoffmann. Es besteht kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Transplantatabstoßung.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Die Schimmelpilzkeratitis ist ein seltenes, aber aggressives Krankheitsbild, das äußerst schwierig zu behandeln ist und zu sehr schlechten funktionellen Ergebnissen bis zur Erblindung führen kann (Walther et al., 2017). In Ländern mit gemäßigten Klimazonen machen Pilzkeratitiden mit 1-10 % einen relativ geringen Anteil an infektiösen Keratitiden aus, während hingegen mit 40 % ein großer Anteil der Keratitiden in den Tropen und Subtropen, vor allem in ärmeren Regionen, mykotisch bedingt ist (Roth et al., 2019). In tropischen Regionen ist *Fusarium* spp. am häufigsten für eine Schimmelpilzkeratitis verantwortlich (Thomas and Kaliamurthy, 2013).

Der häufigste nachgewiesene Erreger in dieser Arbeit war *Fusarium* spp. mit 56 % der betroffenen Augen, darauf folgte mit 20 % *Aspergillus* spp. Dies spiegelt sich auch in der Literatur wider. In einer Arbeit von Manikandan und Kollegen waren bei mehr als 400 Fällen einer Pilzkeratitis 216 Kulturen positiv für *Fusarium* spp., entsprechend 52,5 %. Der zweithäufigste Erreger mit 68 Fällen (16,5 %) war *Aspergillus* spp. (Manikandan et al., 2019). Eine retrospektive Arbeit aus den Vereinigten Staaten über den Zeitraum 2012-2018 ergab ebenfalls als häufigsten Erreger *Fusarium* spp. und als zweithäufigsten Erreger *Aspergillus* spp. (Menard et al., 2022).

Der häufigste in der Literatur dokumentierte Risikofaktor in den Tropen und Subtropen ist ein Trauma mit pflanzlichem Material. Häufig sind männliche Landarbeiter betroffen (Thomas and Kaliamurthy, 2013; Walther et al., 2017; Hoffman et al., 2021). In westlichen Ländern bzw. gemäßigten Zonen ist hingegen ein deutlicher Anstieg an kontaktlinsenassoziierten Schimmelpilzinfektionen vermerkt worden (Walther et al., 2017; Roth et al., 2019). Roth und Kollegen zeigten in einer Arbeit aus dem deutschen Pilzregister, dass ein Kontaktlinsengebrauch als Risikofaktor mit 56,7 % der Keratitiden assoziiert war und somit den häufigsten Risikofaktor darstellte. Der Anteil weicher Kontaktlinsen betrug dabei 84,5 % (Roth et al., 2019). Dieser Hauptrisikofaktor konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Für 72 % der betroffenen Augen wurde ein Kontaktlinsengebrauch dokumentiert, dabei wurden in dieser Arbeit ausschließlich weiche Kontaktlinsen angegeben. Weitere in der Literatur genannte Risikofaktoren konnten ebenfalls in dieser Arbeit bestätigt werden: vorausgegangene Augenoperation, Steroidtherapie topisch und systemisch, vorausgegangene

Hornhauterkrankungen, sowie eine Immunsuppression (Szaliński et al., 2021; Thomas and Kaliyamurthy, 2013; Walther et al., 2017; Roth et al., 2020). Nach dem Kontaktlinsengebrauch war die Steroidtherapie in der vorliegenden Arbeit mit 12 Fällen (48 %) der zweithäufigste Risikofaktor. Eine dänische Studie fand bei 44 % der Patienten eine Steroidtherapie in der Vorgeschichte (Nielsen et al., 2015). Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit bei 24 der Augen (96%) ein etablierter grundsätzlicher Risikofaktor eruiert werden. Bei Augen ohne Steroidtherapie vor der antimykotischen Therapie zeigte sich die Visusverbesserung dabei signifikant höher als bei antiinflammatorisch vorbehandelten Augen. Die Augen mit vorhergehender Steroidtherapie hatten hingegen tendenziell initial einen besseren Ausgangsvisus. Beides liegt vermutlich an der immunsuppressiven Wirkung, wodurch eine visusbeeinträchtigende Reaktion wie beispielsweise ein Stromaödem zunächst unterdrückt wird bzw. nach Beginn partiell aufklart.

Während in tropischen Ländern Männer häufiger von Schimmelpilzkeratitiden betroffen sind, scheint der Anteil an betroffenen Frauen in westlichen Regionen, vor allem assoziiert mit Kontaktlinsenanwendung, zuzunehmen (Thomas and Kaliyamurthy, 2013; Sharma et al., 2015; Khurana et al., 2022). Eine Arbeit von Walther und Kollegen zur Fusarienkeratitis in Deutschland erhob einen Frauenanteil von 73 % (Walther et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein ähnlicher Anteil mit 70 % (n = 16). Da der häufigste Risikofaktor für Schimmelpilzinfektionen in den Tropen ein Trauma mit pflanzlichem Material ist, welches häufig junge männliche Landarbeiter betrifft, scheint sich der erhöhte Frauenanteil an Infektionen auf den Kontaktlinsengebrauch zurückführen zu lassen.

Das durchschnittliche Alter der betroffenen Patienten betrug in dieser Arbeit 42 Jahre. Zwei weitere Studien aus Deutschland gaben das mittlere Alter mit 52 bzw. 50 Jahren an (Roth et al., 2019; Walther et al., 2017). Eine internationale Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2021 ergab eine durchschnittliche Spannweite von 20-40 Jahren (Hoffman et al., 2021). Eine weitere retrospektive Arbeit aus Dänemark mit 25 Patienten erfasste ein Durchschnittsalter von 45 Jahren (Nielsen et al., 2015). So ist das Durchschnittsalter in dieser Arbeit vergleichbar mit aktuellen Daten aus der Literatur und insgesamt konsistent mit einem erwartbaren häufigeren Kontaktlinsengebrauch in dieser Altersgruppe.

Laut drei Studien aus Indien und China, sowie einer internationalen Übersichtsarbeit, lag die Inzidenz in ländlichen Regionen bei 79-84 % und somit deutlich höher als in urbanen Gebieten (Khurana et al., 2022; Brown et al., 2022; Bharathi et al., 2003; Lin et al., 2021). Dies konnte in

der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Hier war die Verteilung eher ausgeglichen. 57 % der Patienten kam aus Städten, 43 % aus ländlichen Regionen. Eine mögliche Ursache dafür wäre, dass in Deutschland die Herkunft aus kleineren Dörfern nicht gleichzusetzen ist mit landwirtschaftlichem Arbeiten, im Gegensatz zu ärmeren Regionen in tropischen Ländern. Das Risiko für Verletzungen mit pflanzlichem Material ist daher in Deutschland geringer.

Die in dieser Arbeit dokumentierten Keratitis Symptome wurden in anderen Arbeiten bestätigt: Schmerzen, Rötung, Visusminderung, Photophobie und Epiphora (Kovalchuk et al., 2022; Hoffman et al., 2021; Brown et al., 2021; Winiarczyk et al., 2021). Die Beschwerden der Patienten sind allerdings unspezifisch und nicht eindeutig einem bestimmten Erreger zuzuordnen. Schimmelpilzkeratitiden sind nicht anhand der klinischen Symptome von einer bakteriellen oder viralen Genese zu differenzieren (Roth et al., 2020; Dahlgren et al., 2007).

Es dauerte durchschnittlich 13,88 Tage vom Beginn der Symptomatik bis zur korrekten Diagnosestellung. Eine Übersichtsarbeit aus Deutschland gab mit 30 Tagen eine deutlich längere Zeitspanne an (Roth et al., 2020). Im internationalen Vergleich beträgt die Dauer 10-24 Tage, so dass sich das Ergebnis dieser Arbeit im angegebenen Rahmen befindet (Roth et al., 2019; Nielsen et al., 2015).

Die Dauer vom Symptombeginn bis zur Vorstellung lag durchschnittlich bei 6,92 Tagen. Eine vergleichbare Arbeit aus Deutschland fand mit durchschnittlich 6,8 Tagen ein sehr ähnliches Ergebnis (Kovalchuk et al., 2022). Weitere Studien nennen eine Spanne von 5-10 Tagen (Hoffman et al., 2022; Khurana et al., 2022; Brown et al., 2021; Thomas and Kaliyamurthy, 2013; Prajna et al., 2013). Eine Arbeit aus Ostafrika berichtete über eine verzögerte Vorstellung von 14 Tagen, in manchen Fällen sogar 21 Tagen, wenn vor Vorstellung eine andere Einrichtung besucht wurde (Burton et al., 2011). Eine ähnliche Verzögerung wurde über Fälle in Uganda berichtet (Arunga et al., 2020). Die Symptome einer Schimmelpilzkeratitis sind oft, auch gerade zu Beginn, nicht so ausgeprägt wie bei einer bakteriellen Genese, was eine mögliche Ursache für den Verzug von Symptombeginn bis zur Vorstellung darstellen könnte (Brown et al., 2022).

Von der Erstvorstellung bis zur korrekten Diagnose vergingen im Durchschnitt 6,96 Tage. Das erste Wachstum einer Pilzkultur innerhalb von 72 Stunden ist in 83 % aller Kulturen beschrieben, und nach einer Woche bei 97 % aller Kulturen (Ansari et al., 2013). Da in unserer Klinik viele Nachweise durch Kulturen erfolgten, erscheinen 6,96 Tage ein nachvollziehbarer Zeitraum. Eine Arbeit aus Deutschland mit 13 Patienten gab den Zeitraum bis zur

Verdachtsdiagnose Schimmelpilzkeratitis mit 13,1 Tagen an (Kovalchuk et al., 2022). In unserer Arbeit zeigte sich mit 6,96 Tagen mithin eine deutlich reduzierte Zeitspanne, welche möglicherweise zum besseren Outcome und der deutlich geringeren Rate chirurgischer Interventionen beitrug.

Mehrere Arbeiten zeigen dabei, dass eine späte Diagnose grundsätzlich zu einem schlechteren funktionellen Ergebnis führt (Brown et al., 2022; Thomas and Kaliamurthy, 2013; Brown et al., 2021). In unserer Arbeit war der Endvisus signifikant schlechter, je länger die Dauer von Erstvorstellung bzw. Symptombeginn bis zur Diagnose betrug. Auch die Visusverbesserung war signifikant niedriger, je länger es bis zur Diagnosestellung dauerte.

Ein Erregernachweis erfolgte in der vorliegenden Untersuchung in 44 % der Fälle aus eingesandtem Kontaktlinsenmaterial, bei 36 % durch ein Abradat und bei 20 % aus einem Abstrich. Bei verzögertem Therapiebeginn dringen die Pilzhyphen tiefer in das korneale Stroma ein und produzieren Mykotoxine, sowie proteolytische Enzyme, die zur Einschmelzung führen. Eine Diagnose durch einen Bindehautabstrich oder einen oberflächlichen kornealen Abstrich ist daher oft nicht ausreichend möglich, weshalb der Nachweis durch ein Abradat von tieferem Gewebe oft erfolgreicher ist (Winiarczyk et al., 2021). Durch adäquate Einschätzung des klinischen Bildes gelang in dieser Arbeit häufig dennoch die korrekte Diagnose. In vergleichbaren Arbeiten war in etwa 60 % der Fälle ein Erregernachweis aus Abstrichen erfolgt. Ein Nachweis aus Kontaktlinsenmaterial erwies sich oft als Kontamination (Nielsen et al., 2015; Roth et al., 2019; Walther et al., 2017). Eine weitere Studie aus England gab bei 65,2 % einen Keimnachweis aus einem Abradat an (Ong et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit war, wenn ein Nachweis aus Kontaktlinsenbehältern vorlag, immer ein passendes klinisches Korrelat vorhanden, welches auch antimykotisch behandelt wurde.

Eine IVCM wurde bei 16 % der Augen durchgeführt, welche eine Infektion mit Schimmelpilzen bestätigte. Trotz bekannter Beschreibungen in der Literatur kann es je nach Erfahrung des Untersuchers zu Verwechslungen von Pilzhyphen mit anderen Strukturen kommen (Hau et al., 2010). Die IVCM wurde eher selten bei Schimmelpilzkeratitiden in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar angewandt. Eine Beschränkung stellt neben der oben beschriebenen grundsätzlichen individuellen Eignung für eine Kontaktmikroskopie (schmerzbedingt reduzierte

Compliance, Blepharospasmus, Infiltrat-Mindestgröße) in unserem Haus auch der Zugang zum benötigten Gerät dar.

Khurana und Kollegen wiesen bei 61,7 % aller Patienten mit Fusarienkeratitis ein zentrales Infiltrat nach (Khurana et al., 2022). In der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar betrug die Quote 56 %. Untersucht man die zentralen Infiltrate weiter, so fand sich *Fusarium* spp. in 64,3 % der betroffenen Augen. Dies deckt sich mit einer Studie von Ghosh und Kollegen, bei der in 69,8 % aller Fusarienkeratitiden ein zentrales Infiltrat vorlag (Ghosh et al., 2016). Eine weitere indische Arbeit fand als Ursache für zentrale Infiltrate in 47,1 % aller Fälle ebenfalls *Fusarium* spp. (Srinivasan et al., 1997).

Periphere und mittelperiphere Infiltrate bildeten in dieser Arbeit einen Anteil von jeweils 12 % und 32 %. Im Hinblick auf die Lokalisation der Infiltrate zeigte sich bei Augen mit zentralem gegenüber Augen mit mittel- oder peripherem Infiltrat kein signifikanter Unterschied in der Visusverbesserung. Eine Arbeit aus Indien konnte allerdings einen statistisch signifikanten Nachweis erbringen, dass eine zentrale Lokalisation einen reduzierten Endvisus bedingte (Sengupta et al., 2011). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen.

Häufig wird die korrekte Diagnose der mykotischen Keratitis verspätet gestellt. Nur 16 % (n = 4) der behandelten Augen waren bei Erstvorstellung mit einem Antimykotikum anbehandelt. 96 % (n = 24) waren zuvor mit einem Antibiotikum lokal therapiert worden. Kovalchuk und Kollegen gaben an, dass kein Patient vor Erstvorstellung antimykotisch behandelt worden war und nur 46,2 % ein lokales Antibiotikum erhalten hatte (Kovalchuk et al., 2022). Die niedrige Rate an Patienten, die bereits ein Antimykotikum erhalten hatten, lässt sich am ehesten durch die schwierige Diagnosestellung, auch aufgrund der hierzulande kleinen Fallzahlen fehlenden generellen Erfahrung der Augenärzte abseits der Spezialzentren und die schlechte Verfügbarkeit von topischen Antimykotika erklären.

Die lokale Therapie erfolgte im Haus am häufigsten in 44 % der Fälle (n = 11) mit einer Kombinationstherapie aus Voriconazol 2 % AT und Natamycin 5 % AT. Darauf folgt mit 36 % (n = 9) die alleinige Gabe von Voriconazol 2 % AT. Die verbliebenen 20 % (n = 5) erhielten unterschiedliche Kombinationen aus Amphotericin B 0,05 % AT und Voriconazol 2 % AT.

Behrens-Baumann empfiehlt in seiner viel zitierten Arbeit zu Pilztherapieschemata bei unbekanntem Erreger den Beginn der Therapie mit Voriconazol 2 % AT. Bei Nachweis von

Fusarien wird zusätzlich die Therapie mit Natamycin 5 % AT empfohlen (Behrens-Baumann et al., 2015). Ein Therapieprotokoll aus Indien empfiehlt ebenfalls eine Kombinationstherapie. Bei allen Schimmelpilzkeratitiden soll die Therapie mit Natamycin 5 % AT begonnen werden, sowie orales Voriconazol oder Ketoconazol, bei Verschlechterung soll zusätzlich Voriconazol 1 % AT zum Einsatz kommen (Sharma et al., 2019). Beide Therapieempfehlungen sind in Deutschland nicht regulär im Handel. Während Voriconazol AT von Apotheken nach Misanweisung hergestellt werden können, muss Natamycin 5% topisch aus dem Ausland importiert werden, was die generelle und schnelle Verfügbarkeit beider Augentropfen massiv einschränkt. Voriconazol penetriert dabei aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts (349,32 Dalton) gut die Hornhaut. Es deckt ein breites Spektrum an Erregern ab, allerdings zeigen sich gerade Fusarien als häufigste Auslöser oft resistent. In einer großen umfassenden indischen Studie mit mehr als 300 Patienten, der Mycotic Ulcer Treatment Trial I (MUTT I) zeigte sich Natamycin 5 % überlegen gegenüber Voriconazol 1 %, vor allem bei *Fusarium* spp. (Prajna et al., 2013). Eine weitere Arbeit von Sharma und Kollegen stellte ebenfalls eine bessere Wirksamkeit von Natamycin 5 % gegenüber Voriconazol 1 % fest, vor allem gegen *Fusarium* spp. (Sharma et al., 2015). In Deutschland wird aktuell häufig eine höhere Konzentration Voriconazol AT von 2 % empfohlen, da die höhere Dosis ohne zusätzliche Komplikationen oder Nebenwirkungen gute Ergebnisse liefert (Roth et al., 2020).

Für Wirkstoffe mit Molekulargewicht von mehr als 500 Dalton wird hingegen von einer schlechten Hornhaut(epithel)penetration berichtet (Roth et al., 2019). Aufgrund des vergleichsweise hohen Molekulargewichts von Natamycin mit 665,75 Dalton wird daher bis zur Befundbesserung eine regelmäßige (alle zwei Tage) Abrasio intakten Hornhautepithels empfohlen, trotz widersprüchlicher Studienlage (Roth et al., 2020). Eine Arbeit aus Indien mit 120 Patienten zeigte, dass eine regelmäßige Epithelabrasio unter Natamycin keinen Vorteil zu haben scheint, sondern eher einen schlechteren Endvisus bedingte (Prajna et al., 2010).

Eine topische Kombinationstherapie aus Voriconazol und Natamycin zeigte in einer Studie von 2016 in vitro grundsätzlich synergistische Effekte (Al-Hatmi et al., 2016).

Weitere Therapieansätze, die in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar aufgrund der guten Verfügbarkeit von Voriconazol 2 % AT und Natamycin 5 % AT nicht zur Anwendung kamen, sind unter anderem Chlorhexidin und Polyhexanid. Chlorhexidin 0,02 % AT wird in Studien als sinnvoll erachtet, wenn ein Nichtansprechen auf Natamycin besteht (Arunga et al., 2021; Ong et al., 2016). Chlorhexidin zeigte bei Schimmelpilzkeratitiden sogar eine bessere Wirksamkeit

als Natamycin 2,5 % AT. Es kann zudem einen Vorteil bei Mischinfektionen bringen, da es breit antimikrobiell wirksam ist gegen Pilze, Bakterien und Akanthamoeben (Rahman et al., 1998). Im Vergleich zu Natamycin 5 % AT erbrachte es jedoch einen signifikant schlechteren Endvisus, weshalb bei Verfügbarkeit von Natamycin dieses vorgezogen werden sollte, weshalb Chlorhexidin in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar nicht zum Einsatz kam (Hoffman et al., 2022). Der Einsatz von Chlorhexidin scheint aber sinnvoll, wenn andere Medikamente nicht verfügbar sind (Oliveira Dos Santos et al., 2021).

Auch Polyhexanid zeigt bei in vitro Versuchen eine gute Wirksamkeit gegen *Fusarium* spp. und *Aspergillus* spp. (Fiscella et al., 1997; Rebong et al., 2011). Es scheint somit in Kombination mit Antimykotika oder als Monotherapie hilfreich. Jedoch ist bei einem hohen Molekulargewicht von etwa 5000 Dalton auch hier eine Abrasio corneae für eine bessere Penetration nötig (Behrens-Baumann et al., 2012).

Bei Misserfolg kann ebenfalls Amphotericin B ergänzend angewandt werden. Dies hat mit einem Molekulargewicht von 924,10 Dalton allerdings, ähnlich wie Natamycin, eine schlechte Hornhautpenetrationsfähigkeit (Behrens-Baumann et al., 2015). Amphotericin B 0,5 % AT kamen in der vorliegenden Arbeit nur bei vier Augen zum Einsatz, bevor das Therapieschema von Behrens-Baumann in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar etabliert wurde.

Ein Grund für die gerade im nationalen Vergleich guten Ergebnisse in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar könnte neben der vergleichsweise kurzen Zeitspanne bis zur korrekten Verdachtsdiagnose auch der frühzeitige Beginn mit einer Kombinationstherapie aus Natamycin 5 % AT und Voriconazol 2 % AT sein. Diese Therapie ist hier seit längerem als Hausstandard etabliert und bereits seit 2016 im Einsatz. Natamycin 5 % AT können zudem relativ problemlos über die hauseigene Apotheke als Auslandsimport bezogen werden.

Eine systemische Therapie mit Voriconazol 400 mg p.o. einmal täglich wurde bei 56 % der Augen eingesetzt. Eine kombinierte Therapie aus systemischer und topischer Applikation von Voriconazol zeigte zwar in der Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II) keinen Benefit gegenüber einer reinen lokalen Therapie bei mykotischen Keratitiden, jedoch stellte eine Sekundäranalyse fest, dass Augen mit Fusarienbefall von additivem oralen Voriconazol zu profitieren scheinen (Prajna et al., 2016; Prajna et al., 2017). Eine weitere Studie aus Indien fand keinen signifikanten Vorteil durch orales Ketoconazol bei Schimmelpilzkeratitiden (Rajaraman et al., 2015).

Grundsätzlich wird die systemische Therapie mit Voriconazol trotz teils kontroverser Ergebnisse in der Literatur empfohlen, mit einer Aufsättigung von 400 mg p.o. zweimal täglich am ersten Tag und 200 mg p.o. zweimal täglich ab dem ersten Tag. Es soll bei guter Gewebegängigkeit von Azolen vor allem bei schweren Verläufen oder intraokularer Beteiligung angewandt werden. Zu beachten sind regelmäßige Leber- und Nierenwertkontrollen. Diese sollten im ersten Monat wöchentlich, danach monatlich erfolgen (Roth et al., 2020). Unsere Ergebnisse zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied in der Visusverbesserung bei Augen mit zusätzlicher systemischer Therapie, allerdings wurde eine systemische Therapie häufiger bei schwereren Fällen eingesetzt. Wo durchgeführt, wurde eine systemische Therapie für durchschnittlich 37,43 Tage angewandt.

Kontrovers diskutiert wird die Anwendung von topischen Steroiden in der Behandlung von Schimmelpilzkeratitiden. Eine unkontrollierte Gabe von Steroiden kann durch Immunsuppression zu verheerenden Verläufen führen, jedoch modulieren sie in gemäßigter Gabe die begleitende Immunreaktion, die im gleichen Maße wie die mykotische Infektion zu ausgeprägten Hornhautschäden und Einschmelzungen führen kann. Eine Steroidtherapie sollte analog zur Anwendung bei anderen infektiösen Keratitiden zeitversetzt zu einer intensiven antimykotischen Anbehandlung mit etwa ein bis zwei Tropfen am Tag begonnen werden, wobei eine engmaschige Spaltlampenkontrolle erfolgen sollte (Behrens-Baumann, 2016; Schmack et al., 2018). In der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar wurde eine antiinflammatorische Therapie im Mittel 8,62 Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie unter strengen Vorderabschnittskontrollen begonnen. Behrens-Baumann berichtete über gute Ergebnisse bei Beginn einer topischen Steroidtherapie neun Tage nach Infektion (Behrens-Baumann, 2009). In der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar war der Endvisus von Augen, die additiv eine lokale Steroidtherapie erhielten, tendenziell besser als bei Augen, die keine Steroidtherapie erhielten. Dennoch zeigte sich, vergleichbar zu den Ergebnissen einer Steroidgabe bei bakterieller Keratitis (Steroids for Corneal Ulcers Trial, SCUT), kein signifikanter Vorteil einer topischen Steroidgabe auf den Endvisus, möglicherweise auch bedingt durch die geringen Fallzahlen (Srinivasan et al., 2014). Gerade ob der teils hohen Raten an sekundären chirurgischen Eingriffen im Verlauf (insbesondere pKP) darf hier aber die Auswirkung auf den Vaskularisations- und Inflamationsgrad des präoperativen Situs mit entsprechend unterschiedlichem Risikoprofil für einen späteren und langfristigen transplantatorischen Erfolg nicht vernachlässigt werden.

Die Dauer der Behandlung von Schimmelpilzkeratitiden beträgt in der Regel mehrere Wochen (Behrens-Baumann, 2009). Verschiedene Arbeiten geben eine Spannweite von 18 Tagen über 31 Tage in der MUTT I Studie bis 41,5 Tage an (Sharma et al., 2019). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in dieser Arbeit 75,40 Tage. 19 von 25 Augen (76 %) wurden für mindestens einen Monat therapiert. Die lange durchschnittliche Dauer beläuft sich am ehesten auf einzelne besonders schwere Verläufe, die eine intensivere und längere Behandlung benötigten.

Schwerere Verläufe mit intraokularer Beteiligung wurden nicht nur ambulant, sondern auch stationär geführt. 64 % der behandelten Augen erhielten einen Teil ihrer Therapie während eines stationären Aufenthaltes. Eine Studie von Iselin und Kollegen gab mit 65 % einen ähnlichen Wert an (Iselin et al., 2017). Der stationäre Verlauf betrug im Mittel in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar 14,44 Tage. Je länger die Dauer von Erstvorstellung bzw. Symptombeginn bis zur Diagnosestellung betrug, desto signifikant länger war der stationäre Aufenthalt. Diese Daten deuten darauf hin, dass bei einer schnellen Vorstellung der Befund häufig noch nicht so fortgeschritten war, dass ein intensiver stationärer Aufenthalt nötig war.

Die Ergebnisse in dieser Arbeit zeigten bei 68 % der Augen eine Visusverbesserung, bei 16 % eine Stabilität des Visus. Leider war aufgrund der geringen Fallzahl mit zu kleinen Untergruppen eine statistische Auswertung bezüglich der Therapie, die zu diesen Ergebnissen führte, nicht möglich. Grundsätzlich sind die Ergebnisse in Bezug auf den Endvisus bei Pilzkeratitiden in der Literatur als schlecht beschrieben, jedoch konnten mehrere Arbeiten zumindest im Mittel eine Visusverbesserung zum Therapieende feststellen (Roth et al., 2019; Nielsen et al., 2015; Prajna et al., 2012). Ein schlechter Visus zu Beginn der Therapie konnte dabei als Prädiktor für ein negatives funktionelles Endergebnis dokumentiert werden (Prajna et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit konnte zudem nachgewiesen werden, dass ein schlechter Ausgangsvisus auch eine signifikant längere Behandlungsdauer bedingte.

Aufgrund der teils fulminanten Verläufe trotz oraler und lokaler Therapie gehören auch chirurgische Eingriffe zum Behandlungsspektrum der Schimmelpilzkeratitis. Eine pKP kann grundsätzlich frühzeitig indiziert sein, um die Erregerlast zu senken, bei drohender Perforation oder zunehmender Infiltration limbal oder intraokular (Roth et al., 2020). Postoperativ können statt lokalen Steroiden alternativ Ciclosporin 0,05 % AT zum Einsatz kommen (Behrens-Baumann, 2009). Während einige Autoren eine frühe pKP bei aggressiven Keratitiden empfehlen, diskutieren andere die Problematik der Notfalloperation in der Akutsituation. Es

besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Abstoßungsreaktion und für ein Transplantatversagen (Winiarczyk et al., 2021; Maier et al., 2007). 16 % der behandelten Augen in der Augenklinik im Klinikum rechts der Isar wurden mittels pKP operiert. Im nationalen Vergleich liegt die übliche Keratoplastikrate deutlich höher. Walther und Kollegen nennen eine Rate von 45 %, wobei hier auch Enukleationen inkludiert wurden (Walther et al., 2017), Kovalchuk und Kollegen gaben eine Rate von 70 % an (Kovalchuk et al., 2022). Hier schien eine geringe Verfügbarkeit von Natamycin 5 % AT eine Rolle zu spielen, die häufigste Therapie bestand aus Amphotericin B 0,5 % AT, Voriconazol 2 % AT und oralem Voriconazol. Eine Übersichtsarbeit aus dem deutschen Pilzregister nannte eine Keratoplastikrate von 65,7 % (Roth et al., 2019). In internationalen Arbeiten, vor allem aus Indien, wo eine deutlich bessere Verfügbarkeit von Natamycin 5 % AT herrscht, sind die Raten eher niedriger, vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit. Hoffman und Kollegen berichteten eine Rate von 5,8 % (Hoffman et al., 2022), Sharma und Kollegen je nach Studie über Raten von 5 %, 20,2 % oder 11,1 % in der MUTT I Studie unter Natamycin 5 % AT bzw. 21,1 % unter Voriconazol 1 % AT (Prajna et al., 2013). Khurana und Kollegen zeigten ebenfalls eine Rate von 14,8 % (Khurana et al., 2022). Niedrigere Perforations- bzw. Keratoplastikraten scheinen in Arbeiten aufzutreten, die hauptsächlich Natamycin 5 % AT einsetzen, was die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit unterstützt. Es kam nur bei zwei Augen (8 %) zu einer Perforation. Sharma und Kollegen berichten über eine Perforation in 7 % der Fälle (Sharma et al., 2019).

In dieser Arbeit trat eine signifikant geringere Visusverbesserung bei Augen auf, die eine pKP erhielten, verglichen mit Augen, bei denen keine pKP durchgeführt werden musste. Es zeigte sich in verschiedenen internationalen Arbeiten ebenfalls, dass eine pKP unter den reduzierten Ausgangsbedingungen mit schlechteren visuellen Endergebnisse einhergeht (Roth et al., 2019; Nielsen et al., 2015; Iselin et al., 2017; Khurana et al., 2022). Eine mögliche Ursache wäre, dass Patienten, die eine pKP erhielten, bereits mit einem schwereren Ausgangsbefund vorstellig wurden.

Als chirurgische Alternative kann in ausgewählten Fällen eine Amnion-Tx erfolgen. Dies wurde bei 16 % der Augen in dieser Arbeit durchgeführt. Die Amnion-Tx wirkt durch ihre antiinflammatorischen Eigenschaften wundheilungsfördernd und kann bisweilen ein Einschmelzen der Hornhaut verhindern (Kim et al., 2001; Ma et al., 2002; Lin et al., 2005).

Trotz intensiver konservativer und chirurgischer Behandlung kommt es bei Schimmelpilzkeratitiden dennoch häufig zu schwersten Verläufen mit infauster Prognose,

welche eine Eukleation notwendig machen (Lübke et al., 2017). Die Häufigkeit einer Eukleation wurde in anderen Arbeitsgruppen mit 5 % - 9 % angegeben (Roth et al., 2019; Nielsen et al., 2015; Watson et al., 2020). Im Patientenkollektiv dieser Arbeit kam es erfreulicherweise zu keiner Notwendigkeit einer Eukleation. Gründe dafür könnten erneut die schnelle Diagnosestellung und die intensive Anbehandlung mit einer Kombinationstherapie, darunter häufig Natamycin 5 % AT, sein, welche potentiell die Exazerbation zu nur noch chirurgisch beherrschbaren Infektionen verhinderte.

Eine weitere ergänzende invasive Therapie stellt das CXL dar. Riboflavin, das durch UV-Licht aktiviert wird, weist mit den entstehenden Sauerstoffradikalen bekanntermaßen eine antimikrobielle Wirkung auf. Das CXL scheint dabei einen besseren Effekt bei bakteriellen Keratitiden als bei mykotischen Infektionen zu zeigen (Randleman et al., 2015; Price et al., 2012). Unter dem Namen PACK-CXL (photo activated chromophore for keratitis cross-linking) kommt es unterstützend dennoch in schweren Fällen bei Schimmelpilzkeratitiden zum Einsatz. Studien haben gezeigt, dass dabei eine höhere Bestrahlungsintensität als bei der Anwendung für Keratokonuspatienten effektiver zu sein scheint. Ein intensives PACK-CXL mit einer Gesamtstrahlung von 7,2 J/cm² im Gegensatz zu den üblichen 5,4 J/cm² könnte mithin eine Ergänzung zur medikamentösen antimikrobiellen Therapie darstellen (Hafezi et al., 2022; Kling et al., 2020). Arbeiten, die keine signifikante Visusverbesserung zeigen konnten, nutzten eher eine niedrige Gesamtstrahlung (Prajna et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit erfolgte das PACK-CXL nur bei 16 % (n = 4) der Augen. Aufgrund der widersprüchlichen Literatur auch hinsichtlich von Hornhauteinschmelzungen kommt es nicht standardmäßig zum Einsatz. Nur in sehr schweren Fällen wird im Rahmen einer umfassenden Therapie auch ein PACK-CXL durchgeführt. Allerdings scheint die Wirksamkeit des PACK-CXL gerade bei ausgeprägten Befunden mit tiefen stromalen Infiltrationen weniger effektiv, da vor allem in den ersten 100 µm UV-Licht absorbiert und so in der Tiefe nur eine geringe Wirkung erreicht wird (Hafezi et al., 2021). Es empfiehlt sich – konträr zur derzeitigen Praxis - in Bezug auf die aktuelle Studienlage somit eher ein additiver Einsatz gerade in frühen Stadien (Hafezi et al., 2022).

5.2 Stärken und Limitationen

Die größte Limitation dieser Arbeit stellen die geringen Fallzahlen dar. Die Schimmelpilzkeratitis ist in unseren Breitengraden ein seltenes Krankheitsbild. Im nationalen Vergleich sind die hier

in einem Zentrum behandelten 25 Augen zwar viel, jedoch lassen sich für eine statistische Auswertung keine Untergruppen mit adäquater Anzahl, z.B. hinsichtlich der Therapiegruppen, bilden. Weiterhin konnte keine spezifische Aussage zu einem Therapieschema gemacht werden, da zwar seit 2016 ein einheitliches Schema zum Einsatz kommt, jedoch einige Augen anderweitig vorbehandelt wurden oder je nach Resistenztestung individualisiert wurden. Ebenfalls ist es aufgrund des retrospektiven Studiendesigns dieser Arbeit möglich, dass manche Patienten mit Schimmelpilzkeratitis nicht identifiziert und dadurch nicht in die Arbeit aufgenommen wurden.

Diese Arbeit kann dennoch einen wichtigen Beitrag zur Behandlung von Schimmelpilzkeratitiden leisten. Die Therapie mittels Natamycin 5 % AT und Voriconazol 2 % AT liefert im nationalen Vergleich sehr gute Endergebnisse. Aufgrund der langjährigen Erfahrung des behandelnden Oberarztes, was zu vergleichsweise schneller Diagnosestellung und Therapieeinleitung führte, sowie der (gewachsenen und aktiv organisierten) leichten Verfügbarkeit von Natamycin 5 % AT über die Klinikumsapothek, war es in unserem Haus sehr selten zu eskalierenden frustranen Verläufen gekommen.

5.3 Ausblick und Fazit für die Praxis

Die Schimmelpilzkeratitis ist ein schweres Krankheitsbild, das ohne adäquate intensive Therapie zur Erblindung und dem Verlust des betroffenen Auges führen kann. Eine schnelle Diagnose und korrekte Therapieeinleitung sind wichtig für das funktionelle und morphologische Ergebnis. Wünschenswert wäre eine leichtere Zugänglichkeit in Deutschland zu Natamycin 5 % AT, ohne auf Bestellungen und Lieferzeiten einer Auslandsapothek angewiesen zu sein. Weitere Studien sind nötig, um eine stetige Verbesserung von Therapieschemata anzustreben. Die Meldungen von Schimmelpilzkeratitiden an das deutsche Pilzkeratitisregister sind wichtig, um weitere Daten zu Erregern, Epidemiologie, Verläufen und Resistenzen zu erhalten. Die Zunahme an kontaktlinsenassoziierten Infektionen sollte den behandelnden Arzt zunehmend auch bei nicht klassisch landwirtschafts-assoziierten Keratitiden differential-diagnostisch an Schimmelpilz oder mindestens Mischinfektionen denken lassen.

III LITERATURVERZEICHNIS

- AL-HATMI, A. M., MELETIADIS, J., CURFS-BREUKER, I., BONIFAZ, A., MEIS, J. F. & DE HOOG, G. S. 2016. In vitro combinations of natamycin with voriconazole, itraconazole and micafungin against clinical *Fusarium* strains causing keratitis. *J Antimicrob Chemother*, 71, 953-5.
- ANSARI, Z., MILLER, D. & GALOR, A. 2013. Current Thoughts in Fungal Keratitis: Diagnosis and Treatment. *Curr Fungal Infect Rep*, 7, 209-218.
- ARUNGA, S., KINTOKI, G. M., MWESIGYE, J., AYEBAZIBWE, B., ONYANGO, J., BAZIRA, J., NEWTON, R., GICHUHI, S., LECK, A., MACLEOD, D., HU, V. H. & BURTON, M. J. 2020. Epidemiology of Microbial Keratitis in Uganda: A Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*, 27, 121-131.
- ARUNGA, S., MBARAK, T., EBONG, A., MWESIGYE, J., KUGUMINKIRIZA, D., MOHAMED-AHMED, A. H. A., HOFFMAN, J. J., LECK, A., HU, V. & BURTON, M. 2021. Chlorhexidine gluconate 0.2% as a treatment for recalcitrant fungal keratitis in Uganda: a pilot study. *BMJ Open Ophthalmol*, 6, e000698.
- BABU, K. & MURTHY, K. R. 2007. Combined fungal and acanthamoeba keratitis: diagnosis by in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*, 21, 271-2.
- BEHRENS-BAUMANN, W. 2009. [Keratomycosis: diagnosis and therapy]. *Ophthalmologe*, 106, 471-80; quiz 481.
- BEHRENS-BAUMANN, W. 2016. [Adjunctive corticosteroids for antimicrobial treatment]. *Ophthalmologe*, 113, 964-965.
- BEHRENS-BAUMANN, W., FINIS, D., MACKENZIE, C., ROTH, M. & GEERLING, G. 2015. [Keratomycosis - Therapy Standards and New Developments]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 232, 754-64.
- BEHRENS-BAUMANN, W., SEIBOLD, M., HOFMÜLLER, W., WALTER, S., HAEBERLE, H., WECKE, T., TAMMER, I. & TINTELNOT, K. 2012. Benefit of polyhexamethylene biguanide in *Fusarium* keratitis. *Ophthalmic Res*, 48, 171-6.
- BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE DEUTSCHLANDS, E. A. D. O. G., EV., 2011. *Leitlinie Nr. 13 - Keratitis* [Online]. [Accessed].
- BHARATHI, M. J., RAMAKRISHNAN, R., VASU, S., MEENAKSHI, R. & PALANIAPPAN, R. 2003. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. *Indian J Ophthalmol*, 51, 315-21.
- BROWN, L., KAMWIZIKU, G., OLADELE, R. O., BURTON, M. J., PRAJNA, N. V., LEITMAN, T. M. & DENNING, D. W. 2022. The Case for Fungal Keratitis to Be Accepted as a Neglected Tropical Disease. *J Fungi (Basel)*, 8.
- BROWN, L., LECK, A. K., GICHANGI, M., BURTON, M. J. & DENNING, D. W. 2021. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis*, 21, e49-e57.
- BULLOCK, J. D., WARWAR, R. E., ELDER, B. L. & KHAMIS, H. J. 2016. Microbiological Investigations of ReNu Plastic Bottles and the 2004 to 2006 ReNu With MoistureLoc-Related Worldwide *Fusarium* Keratitis Event. *Eye Contact Lens*, 42, 147-52.
- BURTON, M. J., PITHUWA, J., OKELLO, E., AFWAMBA, I., ONYANGO, J. J., OATES, F., CHEVALLIER, C. & HALL, A. B. 2011. Microbial keratitis in East Africa: why are the outcomes so poor? *Ophthalmic Epidemiol*, 18, 158-63.
- CHEIKHROUHOU, F., MAKNI, F., NEJI, S., TRIGUI, A., SELAMI, H., TRABELSI, H., GUIDARA, R., FKI, J. & AYADI, A. 2014. Epidemiological profile of fungal keratitis in Sfax (Tunisia). *J Mycol Med*, 24, 308-12.
- COSTER, D. J. & WILLIAMS, K. A. 1992. Transplantation of the cornea. *Med J Aust*, 157, 405-8.

- DAHLGREN, M. A., LINGAPPAN, A. & WILHELMUS, K. R. 2007. The clinical diagnosis of microbial keratitis. *Am J Ophthalmol*, 143, 940-944.
- DELMONTE, D. W. & KIM, T. 2011. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*, 37, 588-98.
- DIEKEMA, D. J., MESSER, S. A., HOLLIS, R. J., JONES, R. N. & PFALLER, M. A. 2003. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*, 41, 3623-6.
- DURAND, M. L. 2017. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*, 30, 597-613.
- EDDY, M. T., STEINBERG, J., RICHARD, G. & HASSENSTEIN, A. 2012. [Severe contact lens-associated fungal keratitis]. *Ophthalmologe*, 109, 1106-11.
- FISCELLA, R. G., MOSHIFAR, M., MESSICK, C. R., PENDLAND, S. L., CHANDLER, J. W. & VIANA, M. 1997. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) in the treatment of experimental *Fusarium* keratomycosis. *Cornea*, 16, 447-9.
- GHOSH, A. K., GUPTA, A., RUDRAMURTHY, S. M., PAUL, S., HALLUR, V. K. & CHAKRABARTI, A. 2016. Fungal Keratitis in North India: Spectrum of Agents, Risk Factors and Treatment. *Mycopathologia*, 181, 843-850.
- GREHN, F. 2012. *Augenheilkunde*, Springer-Verlag.
- HAFEZI, F., HOSNY, M., SHETTY, R., KNYAZER, B., CHEN, S., WANG, Q., HASHEMI, H. & TORRES-NETTO, E. A. 2022. PACK-CXL vs. antimicrobial therapy for bacterial, fungal, and mixed infectious keratitis: a prospective randomized phase 3 trial. *Eye Vis (Lond)*, 9, 2.
- HAFEZI, F., TORRES-NETTO, E. A. & HILLEN, M. J. P. 2021. Re: Prajna et al.: Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: a randomized clinical trial evaluating the effect of adjuvant cross-linking on outcomes in fungal keratitis (Ophthalmology. 2020;127:159-166). *Ophthalmology*, 128, e6.
- HARRIS, S. D. 2006. Cell polarity in filamentous fungi: shaping the mold. *Int Rev Cytol*, 251, 41-77.
- HAU, S. C., DART, J. K., VESALUOMA, M., PARMAR, D. N., CLAERHOUT, I., BIBI, K. & LARKIN, D. F. 2010. Diagnostic accuracy of microbial keratitis with in vivo scanning laser confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*, 94, 982-7.
- HEINDL, L. & SIEBELMANN, S. 2022. *Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts*, Springer.
- HOFFMAN, J. J., BURTON, M. J. & LECK, A. 2021. Mycotic Keratitis-A Global Threat from the Filamentous Fungi. *J Fungi (Basel)*, 7.
- HOFFMAN, J. J., YADAV, R., SANYAM, S. D., CHAUDHARY, P., ROSHAN, A., SINGH, S. K., SINGH, S. K., MISHRA, S. K., ARUNGA, S., HU, V. H., MACLEOD, D., LECK, A. & BURTON, M. J. 2022. Topical Chlorhexidine 0.2% versus Topical Natamycin 5% for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ophthalmology*, 129, 530-541.
- ISELIN, K. C., BAENNINGER, P. B., SCHMITTINGER-ZIRM, A., THIEL, M. A. & KAUFMANN, C. 2017. Fungal Keratitis: A Six-Year Review at a Tertiary Referral Centre. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234, 419-425.
- JAEGER, W. 1972. *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft: Cornea*, J.F. Bergmann Verlag.
- KANSKI, J. J. & BOWLING, B. 2012. *Klinische Ophthalmologie*, Elsevier.
- KHURANA, A., KUMAR, A. & CHAUHAN, L. 2022. Clinical profile and treatment outcomes of *Fusarium* keratitis. *Indian J Ophthalmol*, 70, 852-859.
- KIM, J. S., KIM, J. C., HAHN, T. W. & PARK, W. C. 2001. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea*, 20, 720-6.

- KLING, S., HUFSCHEMID, F. S., TORRES-NETTO, E. A., RANDLEMAN, J. B., WILLCOX, M., ZBINDEN, R. & HAFEZI, F. 2020. High Fluence Increases the Antibacterial Efficacy of PACK Cross-Linking. *Cornea*, 39, 1020-1026.
- KOVALCHUK, B., KHORAMNIA, R., TÓTH, M., HORNER, S., AUFFARTH, G. U. & AUGUSTIN, V. A. 2022. [Fusarium Keratitis-an upcoming threat in Germany?]. *Ophthalmologie*, 119, 1022-1034.
- LABBÉ, A., KHAMMARI, C., DUPAS, B., GABISON, E., BRASNU, E., LABETOULLE, M. & BAUDOUIN, C. 2009. Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf*, 7, 41-52.
- LANG, G., K. 2014. *Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag.
- LATGÉ, J. P. 1999. Aspergillus fumigatus and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 12, 310-50.
- LIN, H. C., CHU, P. H., KUO, Y. H. & SHEN, S. C. 2005. Clinical experience in managing Fusarium solani keratitis. *Int J Clin Pract*, 59, 549-54.
- LIN, Y., ZHANG, J., HAN, X. & HU, J. 2021. A retrospective study of the spectrum of fungal keratitis in southeastern China. *Ann Palliat Med*, 10, 9480-9487.
- LÜBKE, J., AUW-HÄDRICH, C., MEYER-TER-VEHN, T., EMRANI, E. & REINHARD, T. 2017. [Fusarium keratitis with dramatic outcome]. *Ophthalmologie*, 114, 462-465.
- MA, D. H., WANG, S. F., SU, W. Y. & TSAI, R. J. 2002. Amniotic membrane graft for the management of scleral melting and corneal perforation in recalcitrant infectious scleral and corneoscleral ulcers. *Cornea*, 21, 275-83.
- MAHARANA, P. K., SHARMA, N., NAGPAL, R., JHANJI, V., DAS, S. & VAJPAYEE, R. B. 2016. Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis. *Indian J Ophthalmol*, 64, 346-57.
- MAHMOUDI, S., MASOOMI, A., AHMADIKIA, K., TABATABAEI, S. A., SOLEIMANI, M., REZAI, S., GHAVECHIAN, H. & BANAFSHEAFSHAN, A. 2018. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses*, 61, 916-930.
- MAIER, P., BÖHRINGER, D. & REINHARD, T. 2007. Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245, 351-9.
- MANIKANDAN, P., ABDEL-HADI, A., RANDHIR BABU SINGH, Y., REVATHI, R., ANITA, R., BANAWAS, S., BIN DUKHYIL, A. A., ALSHEHRI, B., SHOBANA, C. S., PANNEER SELVAM, K. & NARENDRAN, V. 2019. Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of Fusarium and Aspergillus Isolates from Corneal Scrapings. *Biomed Res Int*, 2019, 6395840.
- MENARD, M., SHAH, Y. S., STROH, I. G., ZAFAR, S., SRIPARNA, M., ZHANG, N., AGARWAL, A. A., SHEKHAWAT, N., SRIKUMARAN, D. & WORETA, F. 2022. Microbial Profile and Clinical Outcomes of Fungal Keratitis at a Single-Center Tertiary Care Hospital. *Clin Ophthalmol*, 16, 389-399.
- MURRAY, P. R., ROSENTHAL, K. S. & PFALLER, M. A. 2016. *Medical microbiology*, Elsevier.
- NENOFF, P., KRÜGER, C., GINTER-HANSELMAYER, G. & TIETZ, H. J. 2014. Mycology - an update. Part 1: Dermatofungal diseases: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 188-209; quiz 210, 188-211; quiz 212.
- NIELSEN, S. E., NIELSEN, E., JULIAN, H. O., LINDEGAARD, J., HØJGAARD, K., IVARSEN, A., HJORTDAL, J. & HEEGAARD, S. 2015. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmol*, 93, 54-8.
- OLIVEIRA DOS SANTOS, C., HANEMAAIJER, N. M., YE, J., VAN DER LEE, H. A. L., VERWEIJ, P. E. & EGGINK, C. A. 2021. Chlorhexidine for the Treatment of Fusarium Keratitis: A Case Series and Mini Review. *J Fungi (Basel)*, 7.

- ONG, H. S., FUNG, S. S. M., MACLEOD, D., DART, J. K. G., TUFT, S. J. & BURTON, M. J. 2016. Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *Am J Ophthalmol*, 168, 227-236.
- POWERS-FLETCHER, M. V., KENDALL, B. A., GRIFFIN, A. T. & HANSON, K. E. 2016. Filamentous Fungi. *Microbiol Spectr*, 4.
- PRAJNA, N. V., KRISHNAN, T., MASCARENHAS, J., RAJARAMAN, R., PRAJNA, L., SRINIVASAN, M., RAGHAVAN, A., OLDENBURG, C. E., RAY, K. J., ZEGANS, M. E., MCLEOD, S. D., PORCO, T. C., ACHARYA, N. R. & LIETMAN, T. M. 2013. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*, 131, 422-9.
- PRAJNA, N. V., KRISHNAN, T., MASCARENHAS, J., SRINIVASAN, M., OLDENBURG, C. E., TOUTAIN-KIDD, C. M., SY, A., MCLEOD, S. D., ZEGANS, M. E., ACHARYA, N. R., LIETMAN, T. M. & PORCO, T. C. 2012. Predictors of outcome in fungal keratitis. *Eye (Lond)*, 26, 1226-31.
- PRAJNA, N. V., KRISHNAN, T., RAJARAMAN, R., PATEL, S., SHAH, R., SRINIVASAN, M., DEVI, L., DAS, M., RAY, K. J., O'BRIEN, K. S., OLDENBURG, C. E., MCLEOD, S. D., ZEGANS, M. E., ACHARYA, N. R., LIETMAN, T. M. & ROSE-NUSSBAUMER, J. 2017. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*, 135, 520-525.
- PRAJNA, N. V., KRISHNAN, T., RAJARAMAN, R., PATEL, S., SRINIVASAN, M., DAS, M., RAY, K. J., O'BRIEN, K. S., OLDENBURG, C. E., MCLEOD, S. D., ZEGANS, M. E., PORCO, T. C., ACHARYA, N. R., LIETMAN, T. M. & ROSE-NUSSBAUMER, J. 2016. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 134, 1365-1372.
- PRAJNA, N. V., MASCARENHAS, J., KRISHNAN, T., REDDY, P. R., PRAJNA, L., SRINIVASAN, M., VAITILINGAM, C. M., HONG, K. C., LEE, S. M., MCLEOD, S. D., ZEGANS, M. E., PORCO, T. C., LIETMAN, T. M. & ACHARYA, N. R. 2010. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol*, 128, 672-8.
- PRAJNA, N. V., RADHAKRISHNAN, N., LALITHA, P., AUSTIN, A., RAY, K. J., KEENAN, J. D., PORCO, T. C., LIETMAN, T. M. & ROSE-NUSSBAUMER, J. 2020. Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Outcomes in Fungal Keratitis. *Ophthalmology*, 127, 159-166.
- PRICE, M. O., TENKMAN, L. R., SCHRIER, A., FAIRCHILD, K. M., TROKEL, S. L. & PRICE, F. W., JR. 2012. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg*, 28, 706-13.
- RAHMAN, M. R., JOHNSON, G. J., HUSAIN, R., HOWLADER, S. A. & MINASSIAN, D. C. 1998. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh. *Br J Ophthalmol*, 82, 919-25.
- RAJARAMAN, R., BHAT, P., VAIDEE, V., MASKIBAIL, S., RAGHAVAN, A., SIVASUBRAMANIAM, S. & NAMPERUMALSAMY, V. P. 2015. Topical 5% Natamycin With Oral Ketoconazole in Filamentous Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 4, 146-50.
- RANDLEMAN, J. B., KHANDELWAL, S. S. & HAFEZI, F. 2015. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol*, 60, 509-23.
- RAY, K. J., LALITHA, P., PRAJNA, N. V., RAJARAMAN, R., KRISHNAN, T., SRINIVASAN, M., RYG, P., MCLEOD, S., ACHARYA, N. R., LIETMAN, T. M. & ROSE-NUSSBAUMER, J. 2017. The Utility of Repeat Culture in Fungal Corneal Ulcer Management: A Secondary Analysis of the MUTT-I Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 178, 157-162.

- REBONG, R. A., SANTAELLA, R. M., GOLDHAGEN, B. E., MAJKA, C. P., PERFECT, J. R., STEINBACH, W. J. & AFSHARI, N. A. 2011. Polyhexamethylene biguanide and calcineurin inhibitors as novel antifungal treatments for *Aspergillus* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 7309-15.
- ROTH, M., DAAS, L., RENNER-WILDE, A., CVETKOVA-FISCHER, N., SAEGER, M., HERWIG-CARL, M., MATTHAEI, M., FEKETE, A., KAKKASSERY, V., WALTHER, G., VON LILIENFELD-TOAL, M., MERTENS, C., LENK, J., MEHLAN, J., FISCHER, C., FUEST, M., KROLL, S., BAYOUDH, W., VIESTENZ, A., FRINGS, A., MACKENZIE, C. R., MESSMER, E. M., SEITZ, B., KURZAI, O. & GEERLING, G. 2019. [The German keratomycosis registry : Initial results of a multicenter survey]. *Ophthalmologie*, 116, 957-966.
- ROTH, M., F., S., KURZAI, O., BEHRENS-BAUMANN, W., MACKENZIE, C. R. & GEERLING, G. 2020. Mykotische Keratitis: Klinische Zeichen, Diagnose, Therapie. *Augenheilkunde Up2date*, 10, 8-16.
- SACHSENWEGER, M. 2003. *Duale Reihe Augenheilkunde*.
- SCHMACK, I., MÜLLER, M. & KOHNEN, T. 2018. [Microbial keratitis - part 2: Specific aspects of mycotic and acanthamoeba keratitis]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 235, 511-530.
- SENGUPTA, S., RAJAN, S., REDDY, P. R., THIRUVENGADAKRISHNAN, K., RAVINDRAN, R. D., LALITHA, P. & VAITILINGAM, C. M. 2011. Comparative study on the incidence and outcomes of pigmented versus non pigmented keratomycosis. *Indian J Ophthalmol*, 59, 291-6.
- SHARMA, N., SAHAY, P., MAHARANA, P. K., SINGHAL, D., SALUJA, G., BANDIVADEKAR, P., CHAKO, J., AGARWAL, T., SINHA, R., TITIYAL, J. S., SATPATHY, G. & VELPANDIAN, T. 2019. Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy) Protocol. *Cornea*, 38, 141-145.
- SHARMA, N., SINGHAL, D., MAHARANA, P. K., AGARWAL, T., SINHA, R., SATPATHY, G., SINGH BAGESHWAR, L. M. & TITIYAL, J. S. 2018. Spectral Domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Fungal Keratitis. *Cornea*, 37, 1388-1394.
- SHARMA, S., DAS, S., VIRDI, A., FERNANDES, M., SAHU, S. K., KUMAR KODAY, N., ALI, M. H., GARG, P. & MOTUKUPALLY, S. R. 2015. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. *Br J Ophthalmol*, 99, 1190-5.
- SRINIVASAN, M., GONZALES, C. A., GEORGE, C., CEVALLOS, V., MASCARENHAS, J. M., ASOKAN, B., WILKINS, J., SMOLIN, G. & WHITCHER, J. P. 1997. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol*, 81, 965-71.
- SRINIVASAN, M., MASCARENHAS, J., RAJARAMAN, R., RAVINDRAN, M., LALITHA, P., O'BRIEN, K. S., GLIDDEN, D. V., RAY, K. J., OLDENBURG, C. E., ZEGANS, M. E., WHITCHER, J. P., MCLEOD, S. D., PORCO, T. C., LIETMAN, T. M. & ACHARYA, N. R. 2014. The steroids for corneal ulcers trial (SCUT): secondary 12-month clinical outcomes of a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 157, 327-333.e3.
- SZALIŃSKI, M., ZGRYŹNIAK, A., RUBISZ, I., GAJDZIS, M., KACZMAREK, R. & PRZEŹDZIECKA-DOŁYK, J. 2021. Fusarium Keratitis-Review of Current Treatment Possibilities. *J Clin Med*, 10.
- TAVAKOLI, M., HOSSAIN, P. & MALIK, R. A. 2008. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol*, 2, 435-45.
- THOMAS, P. A. & KALIAMURTHY, J. 2013. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*, 19, 210-20.

- THOMAS, P. A., LECK, A. K. & MYATT, M. 2005. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol*, 89, 1554-8.
- WALTHER, G., STASCH, S., KAERGER, K., HAMPRECHT, A., ROTH, M., CORNELLY, O. A., GEERLING, G., MACKENZIE, C. R., KURZAI, O. & VON LILIENFELD-TOAL, M. 2017. Fusarium Keratitis in Germany. *J Clin Microbiol*, 55, 2983-2995.
- WATSON, S. L., CABRERA-AGUAS, M., KEAY, L., KHOO, P., MCCALL, D. & LAHRA, M. M. 2020. The clinical and microbiological features and outcomes of fungal keratitis over 9 years in Sydney, Australia. *Mycoses*, 63, 43-51.
- WINIARCZYK, M., BORKOWSKA, A. & MACKIEWICZ, J. 2021. Fusarium keratitis as a growing problem - case report and literature review. *Ann Agric Environ Med*, 28, 409-413.
- WU, J., ZHANG, W. S., ZHAO, J. & ZHOU, H. Y. 2016. Review of clinical and basic approaches of fungal keratitis. *Int J Ophthalmol*, 9, 1676-1683.
- ZHIVOV, A., STACHS, O., STAVE, J. & GUTHOFF, R. F. 2009. In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of corneal surface and epithelium. *Br J Ophthalmol*, 93, 667-72.

IV ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------|---|
| Amnion-Tx | Amnionmembrantransplantation |
| AT | Augentropfen |
| BCVA | Best corrected visual acuity |
| BVA | Berufsverband der Augenärzte Deutschlands |
| CXL | Crosslinking |
| DOG | Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft |
| IVCM | In-vivo konfokale Mikroskopie |
| mg | Milligramm |
| MIC | Minimale Hemmkonzentration |
| MUTT I | Mycotic Ulcer Treatment Trial I |
| MUTT II | Mycotic Ulcer Treatment Trial II |
| NRZMyk | Nationales Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen |
| p.o. | per os |
| PACK-CXL | photo activated chromophore for keratitis cross-linking |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| pKP | perforierende Keratoplastik |
| spp. | species |

V ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Histologischer Aufbau der Hornhaut..... | 8 |
| Abbildung 2: Konidienbildung bei <i>Aspergillus</i> spp..... | 9 |
| Abbildung 3: Klinisches Bild einer Schimmelpilzkeratitis..... | 13 |
| Abbildung 4: konfokale mikroskopische Bilder der Hornhautschichten..... | 20 |
| Abbildung 5: Hyphen von <i>Scedosporium apiospermum</i> in der konfokalen Mikroskopie | 21 |
| Abbildung 6: Hyphen von <i>Fusarium solani</i> in der konfokalen Mikroskopie..... | 21 |
| Abbildung 7: Hyphen von <i>Fusarium petrophilum</i> in der konfokalen Mikroskopie..... | 22 |
| Abbildung 8: VA-OCT von drei Patienten mit Schimmelpilzkeratitis..... | 23 |
| Abbildung 9: Zeitintervall von Symptombeginn bis Diagnosestellung..... | 26 |
| Abbildung 10: Zeitintervall von Symptombeginn bis Erstvorstellung..... | 27 |
| Abbildung 11: Zeitintervall von Erstvorstellung bis Diagnose..... | 28 |
| Abbildung 12: Übersicht über die Anzahl der Infiltrate..... | 29 |
| Abbildung 13: Materialnachweise von Schimmelpilzen..... | 31 |
| Abbildung 14: Übersicht über die Anzahl und Verteilung an identifizierten Erregern..... | 32 |
| Abbildung 15: Medikation bei Erstvorstellung..... | 33 |
| Abbildung 16: Behandlungsdauer gesamt..... | 34 |
| Abbildung 17: Übersicht über die verwendeten Therapieansätze..... | 35 |
| Abbildung 18: Zeitintervall zwischen Antimykotikagabe und Steroidbeginn..... | 36 |
| Abbildung 19: Dauer der oralen Voriconazoltherapie..... | 37 |
| Abbildung 20: Übersicht über die chirurgische Versorgung und die jeweilige Anzahl an Augen..... | 38 |
| Abbildung 21: Übersicht über die Dauer der stationären Versorgung..... | 39 |
| Abbildung 22: Übersicht über die Visusveränderung für Patienten mit gutem, mittlerem und schlechtem Ausgangsvisus am Behandlungsende im Vergleich zum Therapiebeginn..... | 40 |
| Abbildung 23: Übersicht über die Visuentwicklung..... | 41 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 24: Übersicht über die Visusentwicklung bezogen auf jeden individuellen Fall..... | 42 |
| Abbildung 25: Übersicht über den Mittelwert aller Visusentwicklungen in logarithmischer Darstellung..... | 43 |
| Abbildung 26: Übersicht über die Visusentwicklung in Bezug auf den Ausgangsvisus bei Therapiebeginn..... | 44 |
| Abbildung 27: Übersicht über die Komplikationen mit ihrer jeweiligen Anzahl..... | 45 |
| Abbildung 28: Ausgangsbefund von Fall 1..... | 48 |
| Abbildung 29: Konfokale Mikroskopie von Fall 1..... | 49 |
| Abbildung 30: Rezidivbefund von Fall 1..... | 50 |
| Abbildung 31: Endbefund von Fall 1..... | 51 |
| Abbildung 32: Ausgangsbefund von Fall 2..... | 52 |
| Abbildung 33: VA-OCT durch das Infiltrat von Fall 2..... | 52 |
| Abbildung 34: Endbefund von Fall 2..... | 53 |
| Abbildung 35: Ausgangsbefund von Fall 3..... | 54 |
| Abbildung 36: Endbefund von Fall 3..... | 55 |

VI TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Subjektive Befunde bei Schimmelpilzbefall..... | 25 |
| Tabelle 2: Klinisches Bild der Schimmelpilzkeratitis..... | 28 |
| Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entstehung einer Schimmelpilzkeratitis..... | 30 |
| Tabelle 4: Verteilung der angewandten apparativen Diagnostik..... | 34 |
| Tabelle 5: Darstellung der Resistenztestung für den jeweils nachgewiesenen Erreger..... | 45 |

VII DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. Chris P. Lohmann, der leider viel zu früh verstorben ist, für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit und bei meinem beruflichen Werdegang.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Mathias Maier bedanken, der mir ermöglicht hat diese Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar fortzuführen.

Bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Kathrin Rothe, die mir stets fachübergreifend zur Seite stand.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Nathalie Bleidißel, die mich bei statistischen Fragen, Korrekturen und Organisatorischem mit Rat und Tat unterstützte.

Besonders möchte ich mich bei auch bei Herrn Dr. med. Daniel Zapp für die freundliche Unterstützung und Betreuung bedanken.