

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Der Effekt intravitreal applizierter Corticosteroide in der Behandlung
experimenteller Endophthalmitis durch *Staphylococcus aureus***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martina Zahneisen

aus München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Volker Klauß

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sören Schubert

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 01. 2010

Inhaltsverzeichnis	Seite
A. Einleitung	5
A.1. allgemeine Einführung	6
A.2. Endophthalmitis	8
A.2.1. Definition	8
A.2.2. Ätiologie	8
A.2.3. Klinik	10
A.2.4. Diagnostik	11
A.2.5. Therapie	13
A.2.6. Differentialdiagnose	15
A.2.7. Prognose und Prävention	15
A.3. Elektrophysiologie	18
A.3.1. Grundlagen	18
A.3.2. Das Elektroretinogramm	18
A.4. Immunologie und histopathologische Veränderungen	19
A.5. Glucocorticoide	20
A.5.1. allgemeine Grundlagen	20
A.5.2. Anwendung von Glucocorticoiden in der Augenheilkunde	22
A.6. Ziele der Studie	24
B. Material und Methode	25
B.1. Bakterienstamm	26
B.2. Versuchstiere	26

Inhaltsverzeichnis	Seite
B.3. Herstellung einer Bakteriensuspension definierter Keimzahl	27
B.4. Inokulation	28
B.5. Randomisierung und Therapie	29
B.6. Klinische Untersuchung und Verlaufsdokumentation	30
B.7. Elektroretinogramm	31
B.8. E nukleation, Qualitätskontrolle und Konservierung der Bulbi	32
B.9. Histopathologische Untersuchung und Beurteilung	32
C. Ergebnisse	35
C.1. Klinische Untersuchung	36
C.2. Elektrophysiologische Ergebnisse	42
C.3. Histopathologische Ergebnisse	45
C.4. Ergebnisse der Glaskörperkulturen	49
D. Diskussion	50
E. Zusammenfassung	57
F. Literaturverzeichnis	60
G. Danksagung	69
H. Lebenslauf	70

A. Einleitung

A.1. allgemeine Einführung

Endophthalmitis ist eine Entzündung des Auginnenen, d. h. der intraokularen Flüssigkeiten und Gewebe. Aufgrund der immer größer werdenden Zahl von ophthalmochirurgischen Eingriffen ist sie am häufigsten als akute postoperative Komplikation zu beobachten.^{114;122}

Mit einer Inzidenz von etwa 0,07%^{4;51} ist sie eine sehr seltene, aber aufgrund der Schwere des klinischen Verlaufs und der möglichen Konsequenz des Visus-/Bulbusverlustes sehr ernst zu nehmende Erkrankung. In einer Vielzahl der Fälle wird sie durch grampositive Staphylokokken verursacht. Diese machen den Großteil der Haut- und Konjunktivalflorea aus. Der am häufigsten nachgewiesene Keim ist *Staphylococcus epidermidis* (70%), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (10%). Letzterer zeichnet sich durch eine sehr hohe Virulenz aus.^{3;38;45;72}

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist die schnelle Diagnosestellung einschließlich Keim- und Resistenzbestimmung, sowie der unverzügliche Therapiebeginn. Die Endophthalmitis vitreomy study group und andere konnten zeigen, dass als Basistherapie die intravitreale Behandlung mit Antibiotika ggf. kombiniert mit Vitrektomie hier sehr effektiv ist.^{2;28;48;55;75;83}

Trotz dieser Maßnahmen kommt es häufig zur Eintrübung des Glaskörpers und zur Zerstörung der Netzhaut mit hochgradigem Visusverlust. Als ultima ratio bleibt in manchen Fällen nur die Enukleation. Für den Schweregrad des Entzündungsverlaufs werden sowohl unmittelbare mikrobielle Ursachen, als auch die Immunantwort des Patienten verantwortlich gemacht. Die Entzündungsreaktion selbst kann unter sterilen Bedingungen weiter fortschreiten.¹¹³ Die Suppression der Immunantwort erscheint daher sinnvoll. Corticosteroide sind als Immunsuppressiva seit Jahrzehnten in verschiedenen Fachbereichen der Medizin erfolgreich im Einsatz. Die intravitreale Gabe von Dexamethasone kann durch Blockierung der Immunantwort die fortschreitende Schädigung der intraokularen Gewebe vermindern.⁸⁰

Es muss, neben der Senkung der Inzidenz, das Ziel der wissenschaftlichen Bemühungen sein, bei Bestehen einer Endophthalmitis die funktionellen und anatomischen Resultate durch gezielte und standardisierte Therapie zu optimieren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind prospektiv, randomisierte, klinische Studien schwer durchzuführen. Für Patienten, die an akuter Endophthalmitis erkrankt

sind ist es von immenser Bedeutung, wenn ein schwerer Krankheitsverlauf durch die intravitreale Gabe von Dexamethasone aufgehalten oder abgemildert und so die Funktion des Auges weitestgehend erhalten werden kann.

A.2. Endophthalmitis

A.2.1. Definition

Als Endophthalmitis bezeichnet man die Entzündung der intraokularen Gewebe und Flüssigkeiten ohne Beteiligung der Skleren. Es gibt sie als infektiöse und, sehr selten, als nichtinfektiöse Form. Die infektiöse Form der Endophthalmitis entsteht exogen, postoperativ oder posttraumatisch, oder durch endogene Erregeraussaat. Am häufigsten tritt die Endophthalmitis nach intraokularen Eingriffen auf. Hier wird unterschieden zwischen akuter postoperativer Endophthalmitis, die meist 2 – 7 Tage nach der erfolgten Operation auftritt und verzögerter postoperativer Endophthalmitis die erst nach Wochen oder im Einzelfall sogar nach Monaten auftritt und nicht selten einen chronischen Verlauf nimmt. ^{40;103;108;109}

A.2.2. Ätiologie

Prinzipiell ist bei allen intraokularen Eingriffen, d.h. immer, wenn der Bulbus eröffnet wird, mit einer Endophthalmitis zu rechnen. Insgesamt liegt die Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nach Literaturangaben bei etwa 0,05 -0,37%. ^{4;42;43;51;107}

Sehr selten wird auch nach extra okularen Eingriffen wie Schieloperationen oder Lid- und Tränenwegschirurgie, sowie nach refraktiver Laserchirurgie postoperativ eine Endophthalmitis beobachtet. ^{4;87;101;113} Die Keime gelangen meist aus der Umgebung des Auges (Lider, Konjunktiven, Wimpern, Tränenwege) während der Operation in das Augeninnere. ^{13;19;59;114;115} Voraussetzung hierfür ist eine unzureichende Lid- und Konjunktivadesinfektion. Dabei steigt das Risiko mit der Länge des Eingriffes und der Traumatisierung des Gewebes. Dies hängt sowohl vom Schwierigkeitsgrad der Operation, als auch von der Erfahrung und dem Geschick des Operateurs ab.

Andere mögliche Infektionsquellen sind kontaminierte Spülflüssigkeiten, Instrumente und Implantate oder, allerdings in sehr geringem Umfang durch den Operateur selbst eingebrachte Keime von Händen, aus Nasen- oder Rachenraum sein. Bestimmte Implantat- und Naht-Materialien (z. B. Prolene) können die Entstehung einer Endophthalmitis begünstigen. Bakterien haften an ihnen sehr gut und können sich dort gut vermehren. Postoperativ können Bakterien in das Auge eindringen bei dehiszenten Nahtverhältnissen, Infektionen im Wundgebiet und nicht sachgemäßer Anwendung von Medikamenten (z. B. unsterile Augentropfen). Inkarzerierte Iris- und Glaskörperanteile weisen für Keime aller Art postoperativ eine Dochtwirkung auf.
13;82;90;93;115

Als prädisponierende / Risiko-Faktoren müssen berücksichtigt werden:

- 1) geschwächte Immunlage des Patienten (Diabetes mellitus, Immunsuppression, AIDS, Tumorerkrankungen)
- 2) Eine bestehende akute oder chronische Entzündung (Blepharitis, Konjunktivitis, Kanalikulitis, Dakryozystitis)
- 3) Anatomische Besonderheiten wie Tränenwegsstenosen oder Lidfehlstellungen.
Hier kommt es durch mangelhafte Benetzung oder fehlende Spülwirkung zu einer Erhöhung der Keimzahl.
- 4) unsaubere Fremdkörper wie Kontaktlinsen oder Prothesen am anderen Auge
- 5) Virulenz des jeweiligen Erregers ^{77;105;118}

Zu den typischen Erregern der postoperativen Endophthalmitis gehören *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Seltener werden andere koagulasenegative *Staphylococci*, *Corynebacterium species* und *Propionibacterium acnes* als Erreger isoliert. Dann handelt es sich aufgrund der niedrigeren Virulenz meist um subakute oder verzögert einsetzende Spät-Endophthalmitiden. Diese verlaufen nicht selten chronisch.
^{3;4;38;59;103;115;119;123}

Die posttraumatische Endophthalmitis tritt nach perforierenden Verletzungen in etwa 7% der Fälle auf. Bei landwirtschaftlichen Unfällen liegt die Inzidenz weit höher bei bis zu 30%. Der hauptsächlich verursachende Keim ist *Bacillus cereus*, welcher ob seiner hohen Virulenz zu äußerst perakut verlaufenden und dramatischen Entzündungen mit schlechter Prognose führt. Aber auch gramnegative Erreger,

sowie Mischinfektionen und sogar Clostridien werden hin und wieder gefunden.^{47;57;78;104;105}

Eine Sonderform der exogenen, infektiösen Endophthalmitis ist die fortgeleitete Form. Sie entwickelt sich auf dem Boden einer nicht behandelten Keratitis.¹⁰⁹

Die endogene Endophthalmitis entsteht durch Verschleppung der Erreger von einem Fokus irgendwo im Körper über die Blutbahn zum Auge. Voraussetzung dafür ist eine Schwächung des Immunsystems durch Immunsuppression, zytostatische Therapie, Diabetes mellitus, konsumierende Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, AIDS, i.v. Drogenabusus. Auslöser können dann prinzipiell alle Erreger sein, wobei Pilze und Streptokokken und Klebsiellen hier im Vordergrund stehen.^{23;73;91;99}

Als nichtinfektiöse Endophthalmitis werden immunologische Entzündungsprozesse ohne Nachweis irgendwelcher Erreger bezeichnet. Die sogenannte phakoanaphylaktische Endophthalmitis wird nach hinterer Kapselruptur hervorgerufen. Es bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die eine ausgedehnte Entzündungsreaktion verursachen können.

Eine weitere Form der nichtinfektiöse Endophthalmitis ist die sympathische Ophthalmopathie, die nach Traumata am Partnerauge auftreten kann. Der zeitliche Abstand zum auslösenden Ereignis liegt in beiden Fällen sehr variabel zwischen Stunden und Jahren.^{60;66}

A.2.3. Klinik

Typischerweise schildern Patienten mit akuter Endophthalmitis einen rasch fortschreitenden Visusverlust, begleitet von einem allgemeinen Krankheitsgefühl und starken Schmerzen, die sowohl auf das Auge begrenzt, als auch diffus als Druckgefühl den gesamten Kopf betreffen können. Hinzu kommen Fieber, Brennen und Tränen der Augen. Die Patienten sind lichtscheu.

Weiteres klinisches Zeichen ist die einseitige Lidschwellung, in Extremfällen sogar begleitet von Motilitätsstörungen. Die Konjunktiva weist eine verstärkte Gefäßzeichnung und Chemose auf. Selten finden sich hier auch eitrige Beläge.

Die Hornhaut ist ödematös und weist in einigen Fällen sogar einen Cornealring oder Abszesse auf. Infiltrate der Hornhaut verschlechtern die Prognose deutlich. Immer kommt es zu einer Beteiligung der Vorderkammer. Es finden sich Zellen, Tyndall und nicht selten ein Hypopyon. Die Lichtreaktion der Pupille ist vermindert. Es bilden sich Synechien aus. Hierdurch kann es im Verlauf zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes kommen, der im Anfangstadium normal oder erniedrigt ist. Je nach Beteiligung des vorderen Augenabschnittes lässt sich die zelluläre Glaskörperinfiltration funduskopisch beurteilen. Es lassen sich entweder noch retinale Strukturen darstellen, oder je nach Schweregrad abnehmendes Fundusrot. Bei stark reduziertem / erloschenem Fundusrot ist die Sonographie die einzig objektive Methode, den Grad der Vitritis und Retinitis zu beurteilen. Die Retina zeigt eine Perivaskulitis mit granulozytären Infiltraten. Es kommt zu Einblutungen bis hin zu Netzhaut- und Aderhautamotiones, dies jedoch in so weit fortgeschrittenen Stadien, dass die alleinige klinische Untersuchung hier nicht hilfreich ist.

Die Dramatik des klinischen Verlaufs ist stark von der Virulenz des Erregers, der Keimzahl und der Konstitution des Patienten abhängig.^{2;9;45;48;55;59;113;124}

A.2.4. Diagnostik

Um suffizient therapieren zu können, ist eine zeitnahe Diagnosestellung und der unverzügliche Erregernachweis mit Resistenzbestimmung zwingend. Die Patienten müssen postoperativ in kurzen Abständen zu Kontrolluntersuchungen bestellt werden, da bei der akut foudroyanten Endophthalmitis schon wenige Stunden von entscheidender Bedeutung sind. Sie müssen über die typische Klinik aufgeklärt und angehalten werden, sich bei Auftreten derselben sofort vorzustellen.

Neben der klinischen Untersuchung mittels Spaltlampe, Funduskop und Ultraschall ist der wichtigste Schritt die mikrobiologische Labordiagnostik. Die Materialgewinnung zur Keim- und Resistenzbestimmung muss schnellstmöglich

erfolgen. Der Erregernachweis kann aus Bindehautabstrich, Vorderkammerpunktat, Glaskörperpunktat oder Vitrektomiematerial erfolgen. Die Wertigkeit der Bindehautabstriche ist umstritten. Oftmals stimmt das dort gefundene Keimspektrum nicht mit dem der Glaskörperkultur überein. Bei Punktionen von Vorderkammer und Glaskörper wird oft nur unzureichend Material gewonnen. Am zuverlässigsten sind Vitrektomiepräparate. Der Keimnachweis gelingt hier in über 80% der Fälle. Durch die direkte Mikroskopie ist es möglich, in einem Zeitraum von 10 Minuten bis 2 Stunden eine vorläufige Erregerbestimmung und Therapieempfehlung zu erlangen. In der Augenklinik der LMU München wird außerdem folgendermaßen vorgegangen. Zur weiteren mikrobiologischen Analyse werden Proben des Materials noch im OP auf geeignete Nährmedien gegeben. Aufgrund des breiten möglichen Keimspektrums werden hierfür Hemoline-aerobe Bouillon (Blutkulturmedium), Hemoline-anaerobe Bouillon (Blutkulturmedium), Frischblutagar, Kochblutagar und für Pilze Sabouraud-Bouillon (Blutkulturmedium) beimpft.

Anschließend wird standardisiert eine Resistenzbestimmung nach der Methode von Kirby-Bauer et al. Für folgende Antibiotika durchgeführt:

Penicilline:	Penicillin G, Oxacillin, Mezlocillin
Cephalosporine	Cefuroxim, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftazidim
Gyrasehemmer	Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin
Makrolide	Azithromycin, Erythromycin
Aminoglykoside	Gentamycin, Amikacin, Tobramycin, Neomycin

sowie für Imipenem, Meropenem, Vancomycin, Chloramphenicol und Tetracyclin.

Pilze werden auf Resistenz gegen Ketoconazol, Clotrimazol, Miconazol, Amphotericin B, Nystatin und 5-Fluorocytosin geprüft.

Zusätzlich kann ein direkter Agardiffusionstest durchgeführt werden, indem Antibiotika und intraokuläre Proben simultan auf das Medium gebracht werden. Das Ergebnis ist nach ca. 10 Stunden ablesbar. Diese direkte Methode zeigt eine hohe Übereinstimmung mit der konventionellen. Letztere sollte jedoch zur Kontrolle immer durchgeführt werden. ^{55;71;83;84}

A.2.5. Therapie

Ziel der Behandlung ist der Erhalt der (Rest-) Funktion des betroffenen Auges. Dies kann nur erreicht werden, indem möglichst schnell die Erreger vollständig beseitigt werden und die Immunreaktion des Körpers unterbrochen oder gar verhindert wird. Da sich der Großteil der Keime im Glaskörper befindet, richtet sich die Aufmerksamkeit bei der Therapie ganz auf diesen. Antibiotika sind die Basis der Therapie.

Die wichtigste Säule der Endophthalmitistherapie ist die intravitreale Applikation von Antibiotika. Hierbei ist allerdings die retinale Toxizität mancher Substanzen zu beachten. Es sind daher die vorgegebenen Dosierungen nicht zu überschreiten und bei mehreren Möglichkeiten muss immer die am wenigsten retinotoxische gewählt werden. In der Standardtherapie kommen primär, bis zum Erhalt der Ergebnisse von Kultur und Resistenzbestimmung 0,4mg Amikacin und 1,0mg Vancomycin zum Einsatz. Aminoglycoside decken ein breites gramnegatives und –positives Spektrum ab. Amikacin ist zudem weniger retinotoxisch als Gentamicin.²⁴ Vancomycin ist gut wirksam gegen grampositive Kokken, insbesondere gegen die immer häufiger auftretenden Methicillin-resistenten Staphylokokken. Die meisten der postoperativen Endophthalmitiden werden von Keimen verursacht, die für wenigstens eines dieser beiden Antibiotika sensibel ist.^{7;38}

Die intravitreale Therapie wird in der Regel einmal verabreicht. Bei Bedarf kann sie nach 48 h wiederholt werden. Von mehrfachen Gaben ist Abstand zu nehmen. Einmal wegen der bereits erwähnten Retinotoxizität der zu verabreichenden Medikamente, zum anderen wegen der erhöhten Traumatisierung des Auges durch Mehrfach-Injektion mit dem Risiko der Netzhautabösung.^{2;14;21;24}

Additiv wird subkonjunktival 25mg Vancomycin bei grampositiven Keimen oder 100 mg Ceftazidim bei gramnegativen Keimen verabreicht. Dexamethason wird ebenfalls in Dosierungen von 1 – 12 mg empfohlen.

Die topische Therapie besteht aus Ofloxacin AT und Erythromycin AT stündlich im Wechsel verabreicht, sowie Ofloxacin AS zur Nacht.^{35;74;75;80;111;112;118}

Der Wert der systemischen Gabe ist nach wie vor fraglich. Es werden mangels Vaskularisation des Glaskörpers bis auf vereinzelte Ausnahmen die notwendigen intravitrealen Wirkspiegel nicht erreicht, obwohl entzündungsbedingt die Blut-Retina-

Schranke meist nicht mehr intakt ist. Im Tierexperiment konnte ein positiver Effekt von Imipenem mit relativ hohen intravitrealen Wirkspiegeln nachgewiesen werden ohne den gefürchteten retinotoxischen Effekt. Deshalb wird in der Augenklinik der LMU München bei bakterieller Endophthalmitis 3 x 1 g Imipinem i.v. über 7 Tage verabreicht. ^{5;8;11;29;30;65}

Das medikamentöse Therapieschema wird je nach Erregerbestimmung und Resistenzlage angepasst.

Auch die medikamentöse Therapie der mykotischen Endophthalmitis stützt sich auf die Säulen intravitreale, systemische, subkonjunktivale und topische Therapie.

Die Vitrektomie stellt die operative Ergänzung zur alleinigen Antibiotika-Therapie dar. Ein Vorteil ist die mögliche Entfernung des infizierten Materials mit den Erregern, Toxinen und Entzündungsmediatoren, sowie die bessere Verteilung der injizierten antibiotischen Lösung. Zudem wird durch die Vitrektomie immer ausreichend Material für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen, da die Keimkonzentration hier meist um ein Vielfaches höher liegt, als in der Vorderkammer.

Dem gegenüber steht das erhebliche intraoperative Risiko der Verletzung oder gar der Netzhautablösung. Um davon zu profitieren, ist der Zeitpunkt der Vitrektomie entscheidend. Die Endophthalmitis Vitrectomy Study konnte zeigen, dass in frühen Fällen der akuten Endophthalmitis nach Katarakt-OP, d. h. bei noch gutem Visus und Funduseinblick, die alleinige Antibiotikatherapie der Kombinationstherapie aus Vitrektomie und Antibiotikagabe ebenbürtig ist. Bei foudroyantem Verlauf mit raschem Visusverlust und Eintrübung des Glaskörpers ist die Vitrektomie zur Verbesserung von Krankheitsverlauf und Langzeitprognose jedoch unerlässlich. Das bedeutet für die Praxis, dass in schweren Fällen von Endophthalmitis bei Erlöschen des Fundusrotes und / oder einem Visus von Handbewegungen und schlechter die Vitrektomie zusätzlich zur o. g. konservativen Therapie sofort durchgeführt werden soll. ^{2;10;20;46;48;55;67}

Die Enucleation sollte nur bei Panophthalmitis als ultima ratio erfolgen.

A.2.6. Differentialdiagnose

Ähnliche klinische Symptome wie bei der akuten infektiösen Endophthalmitis sind bei allen akuten Reizzuständen sämtlicher Augenabschnitte zu finden. Diese können direkte Folge eines Traumas (Operation oder Verletzung) in Form der sterilen Uveitis oder aber die Immunantwort auf eingebrachtes Fremdmaterial oder zurückgelassene Linsenkapselreste sein. Auch toxische Wirkungen von intraokular verabreichten Medikamenten sind möglich. Nach Operationen finden sich oftmals Hornhautödeme, intraokulare Blutungen oder Inkarzeration von Iris- oder Glaskörperanteilen, die die Symptome der infektiösen Endophthalmitis wie Schmerzen und ein Entzündungsbild des vorderen Augenabschnittes bis hin zum Hypopyon simulieren. Nicht zu vergessen sind die unter A.2.2. genannten Formen der nichtinfektiösen Endophthalmitis.^{32;76;121}

Besteht allerdings auch nur der leiseste Verdacht auf eine infektiöse Form der Endophthalmitis, so ist im Zweifelsfall vorzugehen, als ob diese bestätigt ist, um bei der Therapie nicht wertvolle Zeit und damit die Chance auf Erhalt der Integrität des betroffenen Auges zu verlieren.

A.2.7. Prognose und Prävention

Die Prognose der infektiösen Endophthalmitis ist ernst. Sie wird bestimmt vom klinischen Bild des Krankheitsverlaufs, vom Eintrittsmechanismus (postoperativ oder posttraumatisch) und von der Art der Erreger und deren Virulenz, sowie von der Immunkompetenz des Patienten. Entscheidend jedoch für die Prognose ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns. Ein foudroyanter Verlauf korreliert mit einer hohen Erreger-Virulenz und damit mit einer schlechten Visusprognose.

Nach Traumata findet sich überwiegend *Bacillus cereus* als äußerst aggressiver Keim, und ein unmittelbarer Therapiebeginn ist meist nicht möglich. Diese Faktoren führen zu einem mangelhaften visuellen Ergebnis. Die endogen fortgeleitete

Endophthalmitis basiert auf einem supprimierten Immunsystem der Patienten und wird, da ein äußeres Trauma fehlt, oft spät diagnostiziert. Sie hat daher die schlechteste Prognose der infektiösen Endophthalmitiden. Insgesamt zeigt sich also bei der postoperativen Endophthalmitis die günstigste Prognose. Vorausgesetzt, die Patienten werden postoperativ engmaschig überwacht, über die typische Klinik aufgeklärt und angehalten, sich bei geringsten Symptomen unverzüglich vorzustellen.^{10;27;78;83;105;115;120}

Die Endophthalmitis Vitrectomy Study konnte zeigen, dass 9-12 Monate nach Behandlung einer postoperativen Endophthalmitis unabhängig vom Erreger 53% der Patienten besser als 20/40, insgesamt 74% besser als 20/100 und 15% schlechter als 5/200 sahen. 5% der Patienten sahen .Nulla Lux. zu diesem Zeitpunkt.

Speziell für den in dieser Studie verwendeten *Staphylococcus aureus* zeigte sich in diversen Arbeiten in über 50% der Fälle ein visuelles Ergebnis von 20/400 oder schlechter.^{2;3;10;58;93}

Präventivmaßnahmen bestehen vor allem aus gründlicher OP-Vorbereitung. Diese besteht zuerst aus gründlicher Anamnese und Untersuchung des Patienten. Risikofaktoren wie bestehende akute und chronische Infektionen des Auges und seiner Umgebung sind zu erkennen und vorab zu behandeln. In speziellen Risikokonstellationen (Neurodermitis, Diabetes mellitus etc.) ist ein präoperativer Abstrich mit Keim- und Resistenzbestimmung sinnvoll.³⁶ Die medikamentöse Infektions-Prophylaxe ist nach wie vor umstritten und uneinheitlich. Prä- wie postoperative Desinfektion des Bindehautsackes mit 1 – 5%-iger Polyvidon-Jod-Lösung wird empfohlen. Dabei bleiben jedoch in bis zu 20% der Fälle noch Keime nachweisbar.^{16;41} Alternativ kann mit Chlorhexidin oder Hexachlorphen gespült werden, was allerdings aufgrund der deutlich höheren Hornhaut-Toxizität dem Fall der Jod-Allergie vorbehalten bleiben soll.⁶⁹

Es ist außerdem üblich, lokal Antibiotika zu applizieren. Entweder alternativ zu oder in Kombination mit Desinfektionsmaßnahmen. Letzteres ist nach unseren eigenen Studien effektiv in der Minderung der Keimzahl. Als Antibiotika haben sich vor allem Fluorchinolone, z. B. Ofloxacin bewährt, aber auch der Einsatz von Erythromycin, Neomycin oder Gentamicin wurde beschrieben. Die subkonjunktivale Gabe von Antibiotika unmittelbar postoperativ ist verbreitet, aber in ihrer Wirksamkeit

umstritten. Dasselbe gilt für die postoperative Injektion von antibiotischen Substanzen in die Vorderkammer.

Die Injektion der Antibiotika direkt in den Glaskörper ist komplikationsreich und sollte ausschließlich in der Therapie angewandt werden.

Bei Risikopatienten mit vorbestehenden Infektionen am Auge oder in der Umgebung, oder bei geschwächter Immunlage wird prophylaktisch eine systemische Antibiotika-Gabe durchgeführt. Hierfür eignen sich neben den seit über zwei Jahrzehnten bewährten Cephalosporinen auch Imipenem oder wiederum Fluorochinolone, welche zu diesem Zweck auch oral verabreicht werden können. ^{4;16;17;22;39;89;92;96}

Abkleben von Lid und Wimpern ist selbstverständlich.

Zum Standard der OP-Durchführung sollten überdies sterile Arbeitsweise des Operateurs, sowie Vermeidung von unnötig langer OP-Dauer und Traumatisierung des Gewebes gehören.

Zuletzt spielt die Wahl der verwendeten Materialien eine bedeutende Rolle zur Vermeidung von Infektionen. An Prolene-Oberflächen haften Bakterien z. B. sehr leicht im Vergleich zu PMMA und können sich dort, geschützt durch Bildung einer Extrazelulärmatrix ungestört vom Immunsystem vermehren. ¹¹⁴

A.3. Elektrophysiologie

A.3.1. Grundlagen

Die Netzhaut des Auges besteht aus Photosensorzellen (Zapfen und Stäbchen) und Pigmentepithel, Horizontal-, Amakrin-, Bipolar- und Ganglienzellen.

Beim photosensorischen Prozess werden Lichtquanten vom Rhodopsin der Photosensoren absorbiert. Dies führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran unter Lichteinfluss auf bis zu -70mV. Die Photosensoren sind über Bipolar- mit den Ganglienzellen verbunden. Folge der Hyperpolarisation ist eine verminderte Transmitterausschüttung an den nachgeschalteten Synapsen. Hier kommt es dadurch ebenfalls zur Änderung des Membranpotentials. Diese zeitlich definierte

Abfolge von Spannungsschwankungen macht man sich zu Nutze in dem man sie als Elektroretinogramm ableitet.¹⁰⁶

A.3.2. Das Elektroretinogramm

Die bei Netzhautbelichtung in definierter zeitlicher Abfolge entstehenden Aktionspotentiale der Photorezeptoren und der nachgeschalteten Neurone lassen sich als elektrisches Signal ableiten. Man leitet sie über die Cornea gegen die Haut und eine Neutralelektrode ab. Sie werden verstärkt und aufsummiert, um Störpotentiale zu nivellieren. Durch die Wahl von geeigneten Lichtreizen und Auswertung unterschiedlicher Komponenten des dabei entstehenden Signals kann man die verschiedenen retinalen Funktionseinheiten untersuchen.

Mittels dunkeladaptiertem Blitz-ERG lässt sich eine Aussage treffen über die Funktion von Stäbchen bzw. bei höherer Leuchtdichte eine Kombination aus Stäbchen- und Zapfenfunktion und Bipolarzellen, mit dem helladaptierten Flimmer-ERG über die Zapfen-Funktion und durch das Muster-ERG kann man die Funktion der Ganglienzellen beurteilen. Die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten ERG waren ausschließlich dunkeladaptierte Blitz-ERG. Diese Methode wird im Folgenden kurz erläutert.

Nach einer mindestens halbstündigen Dunkeladaptation wird das Auge in Mydriasis einer Folge von Lichtblitzen ausgesetzt. Im ERG zeigt sich nun bei hohen Blitzintensitäten eine Kombination aus negativer a-Welle und positiver b-Welle. Die a-Welle entspricht der Photosensor-Antwort, die b-Welle der Aktivität der Bipolarzellen. Entscheidend für die Beurteilung der Funktion dieses Netzhautbereiches ist die b-Welle, da ohne Stäbchenfunktion eine Weiterleitung an die Bipolarzellen nicht möglich wäre. Eine fehlende a-Welle ist bei niedriger Lichtintensität physiologisch. Sie kann durch die viel größere b-Welle überdeckt sein. Ein Erlöschen der b-Welle ist ein sicheres Früh-Symptom für eine Funktionsstörung und Schädigung der Netzhaut. Die Amplitude der a-Welle wird von der Nulllinie zum tiefsten Punkt gemessen. Die b-Wellen-Amplitude wird von diesem Talpunkt zum Gipfel der positiven b-Wellen-Kurve gemessen.^{18;49}

In Abbildung 1 ist eine standardisierte typische ERG-Kurve schematisch dargestellt:

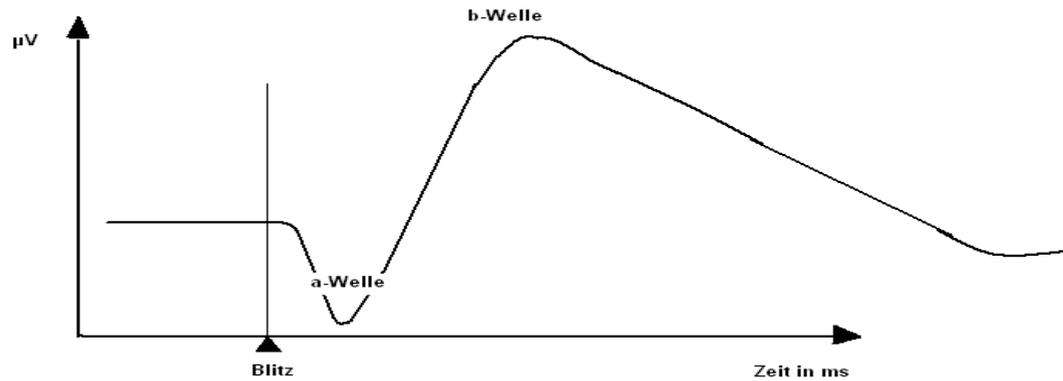


Abbildung 1: Standardisierte ERG-Kurve mit a- und b-Welle im zeitlichen Ablauf.

Das Elektretinogramm ist prinzipiell bei jeder Form der Netzhaut-Schädigung von Nutzen. Theoretisch ist damit eine Erfassung von Funktionsänderungen möglich noch bevor die ersten klinischen Zeichen zu sehen sind. Umgekehrt ist ein Blitz-ERG auch bei trüben Medien noch ableitbar. Dies bedeutet, dass man den Krankheitsgrad einstufen kann, obwohl ein Funduseinblick möglicherweise nicht mehr möglich ist. Kombiniert mit der Sonographie lässt sich so vor geplanten Eingriffen wie beispielsweise der Vitrektomie die Prognose besser einschätzen.

Auch die bereits erwähnte Retinotoxizität verschiedener intravitreal applizierter Substanzen lässt sich mittels ERG objektivieren. ^{12;53;56;64;85;86;127}

A.4. Immunologie und histopathologische Veränderungen

Bei der infektiösen Endophthalmitis kommt es zur Entzündungsreaktion der Gewebe und Flüssigkeiten des Auges einerseits durch direkte schädigende Wirkung durch die eingebrachten Erreger und ihre Toxine. Andererseits ist durch Studien belegt, dass auch nach Abtöten der Keime bei sterilen Verhältnissen die Entzündungsreaktion weiterlaufen kann. ^{76;81;113} Dies ist nur zum Teil auf die Keim- und Toxinrückstände zurückzuführen. Die Hauptursache dafür liegt im Immunsystem des Patienten. Hier wird eine Entzündungskaskade auf molekularer Ebene in Gang gesetzt. Durch die

Freisetzung von aktiven Entzündungsmediatoren (IL1, IL6, IL8, TNF, ELAM, ICAM u.a.) kommt es aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität der Netzhautgefäße der Kapillaren von Iris und Ziliarkörper zur Einwanderung von polymorphkernigen Leukozyten und neutrophilen Granulozyten, welche ihrerseits unmittelbar die neurosensorische Netzhaut schädigen können. Sie wird ödematös und es kommt allmählich zur Auflösung der Schichtung. Durch die geschädigte Gefäßwand gelangen auch Erythrozyten, Plasma und Fibrin in den Gaskörper. Die Bildung von Glaskörperabszessen ist häufig. Es kommt zur Akkumulation von Entzündungszellen in der Vorderkammer, was als Hypopyon sichtbar wird. Der Schlemm'sche Kanal verstopft und es kommt zum Sekundärglaukom. Lymphozyten und Plasmazellen wandern ein und zerstören Iris und Pigmentepithel. Neovaskularisation ist zu beobachten, ebenso Proliferation des Ziliarkörpers und Bildung von Glaskörpermembranen und Adhäsionen, welche ihrerseits einen Risikofaktor für die Netzhautablösung darstellen. Die Linse ist bei intakter Kapsel nur sekundär betroffen. Rupturiert die Kapsel, so kommt es zu einer granulomatösen Reaktion. Nicht zuletzt durch untergehende Leukozyten werden lytisch wirksame Enzyme freigesetzt, die alle intraokularen Gewebe angreifen können. ^{31;37;61;68;88;98;116;117}

A.5. Glucocorticoide

A.5.1. allgemeine Grundlagen

Glucocorticoide sind Steroidhormone. Sie werden neben Mineralocorticoiden und Sexualhormonen (Androgene, adrenale Östrogene und Gestagene) ausschließlich in der Nebennierenrinde (=NNR) gebildet. Die biologisch wirksame Form ist das Cortisol. Die Synthese unterliegt einem strengen Regelkreis. Aus dem Hypothalamus pulsatil ausgeschüttetes CRH (=Corticotropin Releasing Hormon) führt wiederum zur Ausschüttung von ACTH (=AdrenoCorticoTropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. Dies bewirkt in der NNR die Bildung von Cortisol. Hierfür kann sowohl Acetat (=de-novo-Synthese), als auch im Blut zirkulierendes Cholesterol

verwendet werden. Die Ausschüttung von CRH bzw. ACTH und somit die Cortisol-Bildung ist beeinflussbar durch verschiedene Faktoren. Zunächst wird CRH stoßweise einer zirkadianen Rhythmik folgend ausgeschüttet. Angepasst an den Bedarf unterliegt dieser Mechanismus einer negativen Rückkopplung durch Cortisol, sowie einer möglichen Steuerung durch verschiedene Hormone und Neurotransmitter, die z.B. bei Stress oder anderen Bedürfnislagen des Körpers ausgeschüttet werden.

In der Leber wird Cortisol irreversibel inaktiviert und anschließend über Urin, Galle und Stuhl ausgeschieden.¹

Abbildung 2 gibt einen Überblick über den Cortisol-Regelkreis und die Einflussfaktoren.

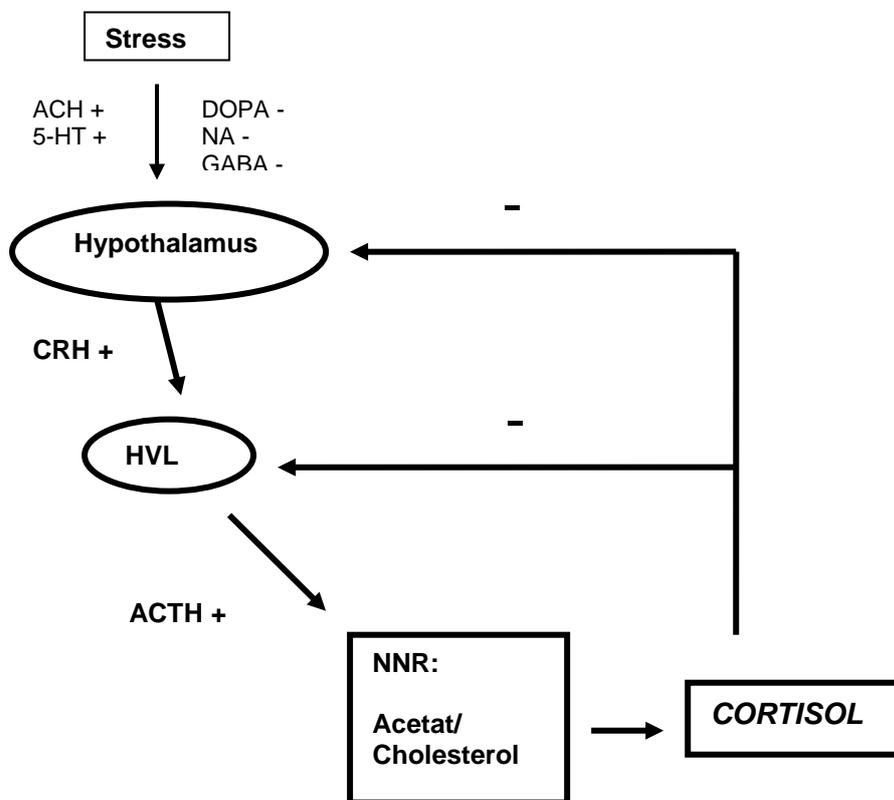


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Cortisol-Synthese. Regelkreis mit Rückkopplungsmechanismen und Einflussfaktoren.

Die Wirkung der Corticoide zielt auf Erhalt der Homöostase des Organismus in einer sich ständig verändernden Umwelt ab. Sie machen es möglich, den ständigen Noxen und Belastungen, denen der Organismus ausgesetzt wird, adäquat zu begegnen.

Daher auch der umgangssprachlich gebrauchte Begriff „Stress-Hormon“. Die Glucocorticoide haben nun die Aufgabe den Lipid-, Glucose- und Proteinhaushalt im Gleichgewicht zu halten bzw. den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen. Man unterscheidet eine intrazelluläre und eine periphere Wirkung. Sie ist dosisabhängig, das heißt im physiologischen (nicht pharmakologischen) Bereich abhängig von Ruhe oder Stress und daraus resultierenden Plasmaspiegel der Glucocorticoide. Die wichtigsten Wirkungen spielen sich im molekularen Bereich ab. Ausnahmslos jede Zelle des Körpers besitzt spezifische Corticoidrezeptoren, lediglich die Affinität ist individuell verschieden. Über Bindung an den Rezeptor kommt es zur Bildung eines aktiven Corticoid-Rezeptor-Komplexes, welcher in den Zellkern gelangt und dort an die DNS bindet. Dadurch wird direkt die Transskriptionsrate bestimmter Gene und damit die Produktionsrate von bestimmten Proteinen verändert. Diese Proteine sind ihrerseits für die daraus folgende periphere Wirkung verantwortlich. Eines dieser Proteine ist das sogenannte Lipocortin. Dieses ist ein Antagonist der Phospholipase A2. Eine weitere Wirkung des Cortisols ist die Hemmung der Synthese von Interleukin 1 (IL 1). Dies ist einer der wichtigsten Entzündungsmediatoren. Es stimuliert Prostaglandine, Lymphozyten, die Bildung von Akute-Phase-Proteinen (z.B. CRP), und ist verantwortlich für systemische Erscheinungen wie Fieber und Leukozytose. Ebenso wirkt Cortisol antagonistisch zu Tumornekrosefaktor (TNF), IL2 und IL6. Es kommt außerdem zu einer Verminderung von Lymphozyten, Monozyten und eosinophilen Leukozyten. Neutrophile Leukozyten steigen an. Cortisol führt unmittelbar zu einer Veränderung der Membraneigenschaften. Ein Effekt, der bei diversen Erkrankungen mit Ödembildung genutzt wird. Weitere Wirkungen von Glucocorticoiden sind Veränderung an der Blut-Hirn-Schranke, Antiemese, Insulinantagonismus, Suppression von CRH, ACTH, ADH und β -Endorphin, Stimulation der Surfactant-Synthese und vieles mehr. Es ist bislang nur ein Teil der Mechanismen der vielfältigen Wirkungen der Glucocorticoide genau geklärt. ^{1;15;54}

A.5.2. Anwendung von Glucocorticoiden in der Augenheilkunde

Für den Augenarzt sind die Glucocorticoide von herausragender Bedeutung. Nicht zuletzt wegen des beschriebenen antinflammatorischen Effektes, der hier um ein

Vielfaches höher ist, als bei den Mineralocorticoiden. Sie werden in unterschiedlichsten Darreichungsformen wie Augentropfen, Salben, Lösung zur intravitrealen oder auch intravenösen Injektion verwendet. Behandelt werden Erkrankungen aller Augenabschnitte. In den meisten Fällen handelt es sich um entzündliche Veränderungen, die akut oder chronisch, infektiös oder autoimmunologisch bedingt sein können. Der Nutzen der Glucocorticoide besteht in der Hemmung von proliferativen Prozessen und damit der Neovaskularisation und der Fibroblastenaktivität. Durch Vasokonstriktion und Veränderung der Kapillarpermeabilität kommt es zu verminderter fibrinöser Exsudation, Einwanderung von Leuko-, Lympho- und Monozyten. Ödeme und Trübungen, sowie die Bildung von Synechien oder hyperplastischen Narben und sogar die Bildung eines Sekundärglaukomes lassen sich dadurch verhindern oder zumindest einschränken. Je nach Lokalisation des Prozesses werden Glucocorticoide topisch als Augentropfen oder Salbe appliziert oder subconjunctival, in Vorderkammer oder Glaskörper injiziert. Die systemische Gabe hat sich vor allem bei der Therapie von Autoimmunerkrankungen mit Augenbeteiligung bewährt.

Bei der Behandlung der Endophthalmitis gibt es widersprüchliche Literaturangaben bezüglich der Applikation von Corticosteroiden. In experimentellen Studien wurden sowohl ein positiver, als auch negativer oder gar kein Einfluss der Glucocorticoide auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen. ^{25;26;35;63;75;79;100;112;126}

A.6. Ziele der Studie

1. Erstellung eines standardisierten, experimentellen Endophthalmitis-Modells durch Provokation einer akuten, therapierbaren Endophthalmitis am Kaninchenauge durch intravitreale Injektion einer definierten Menge eines Stammes von *Staphylococcus aureus*, der sensibel gegen Methicillin, Vancomycin, Amikacin und Imipenem ist.
2. Nach Entwicklung einer manifesten Endophthalmitis Randomisierung der Tiere und Therapiebeginn mit üblicher Standardtherapie mit oder ohne die Zugabe von Dexamethason, bzw. keine Therapie in der Kontrollgruppe.
3. Verfolgung des klinischen Entzündungsverlaufs nach Therapiebeginn mittels Untersuchung an der Spaltlampe und Fundusskopie in definierten Zeitabständen und Bewertung der Befunde nach festgelegten einheitlichen Kriterien mit Foto-Dokumentation.
4. Objektive Beurteilung der Netzhautfunktion mittels Elektroretinogramm in zuvor festgelegten Zeitabständen mit Dokumentation.
5. E nukleation der Augen im Anschluss an klinische und elektrophysiologische Untersuchungen und Anfertigung von histologischen Schnittpräparaten zur Beurteilung der histopathologischen Veränderungen im Verlauf der Entzündung.
6. Auswertung und Vergleich der ermittelten klinischen, elektrophysiologischen und histopathologischen Untersuchungsergebnisse bezüglich der Auswirkung der Zugabe von Glucocorticoiden in der Endophthalmitistherapie.

Ein Teil der in dieser Studie erarbeiteten Ergebnisse wurde veröffentlicht in Retina 02/2008.

B. Material und Methoden

B.1. Bakterienstamm

Der verwendete Bakterienstamm von *Staphylococcus aureus* stammt von einem Endophthalmitis-Patienten der Augenklinik der LMU München. Er wurde dort isoliert, klassifiziert und nach hauseigenem Schema numeriert. Zur Kontrolle wurde der Stamm vor Ort nochmals biochemisch klassifiziert mit einem Reagenztest von Biomérieux und seine Sensibilität getestet. Hierfür wurde die Plättchen-Diffusions-Technik. Voraussetzung für die Verwendung war die volle Sensibilität gegenüber Methicillin, Vancomycin, Amikacin und Imipenem. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die antibiotische Therapie erfolgreich verlief. Dies machte es möglich allein die Wirkung des Dexamethason auf die endogene Entzündungsreaktion zu beurteilen.

B.2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden weiße Neuseeland-Albinokaninchen mit einem Körpergewicht von 1,75 bis 2,25 kg eingesetzt. Sie wurden entsprechend den Richtlinien der „Association for Research in Vision and Ophthalmology“ (ARVO), Rockville, USA, für die Verwendung von Versuchstieren in der visuellen Forschung und Ophthalmologie gehalten. Die Tiere waren separaten Käfigen mit 12-Stunden Hell-Dunkel-Wechselbeleuchtung untergebracht, um dem circadianen Rhythmus der Kaninchen gerecht zu werden.

Für die ophthalmologische Forschung sind Kaninchen besonders gut geeignet und werden auch in großem Umfang verwendet, da ihre Augen trotz geringer physiologischer und anatomischer Unterschiede denen des Menschen sehr ähneln. Zudem ist das Auge der Kaninchen im Vergleich zum Körper sehr groß, was die Arbeit daran erheblich erleichtert, wie auch der Umstand, dass Kaninchen äußerst friedfertige Tiere sind. Man verfügt außerdem inzwischen über langjährige Erfahrung in Experimenten mit Kaninchen. Dies erleichtert natürlich die Interpretation der Ergebnisse.

Das Kaninchenauge selbst ist inzwischen ebenfalls genau erforscht. Hornhaut und Linse sind im Vergleich zum gesamten Bulbus sehr groß. Der Ziliarkörper ist schwach ausgebildet und das Trabekelwerk des Kammerwinkels uveoskleral und nicht corneoskleral lokalisiert. Die Iris des Albinokaninchens ist pigmentfrei und damit durchscheinend. Dieser Umstand erschwert die Beurteilung einer Rubeosis. Pigment beeinflusst zudem die Pharmakokinetik, da Wirkstoffe nicht an den Farbstoff gebunden werden und somit intraokulär schneller wirken und auch wieder abfluten.

Die vorgewölbte Papille befindet sich oberhalb der horizontalen Mittellinie. Von ihr laufen myelinisierte Nervenfasern nach nasal und temporal. Diese werden von retinalen Gefäßen begleitet, die zumeist intravitreal verlaufen, kaum intraretinal. Die restliche Netzhaut ist avaskulär. Diesen nur teilweise vaskularisierten Zustand der Kaninchen-Retina bezeichnet man als merangiotisch.

Auch elektrophysiologisch funktionieren die Augen von Mensch und Kaninchen vergleichbar. Daher lässt sich der Visusverlust eines Kaninchens wie beim Menschen durch das Elektretinogramm (ERG) objektivieren.

Vor Inokulation von Bakterien und Medikamenten, sowie vor der Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchung wurden die Tiere mit einer intramuskulären Injektion von Ketaminhydrochlorid (35 mg/kg Körpergewicht) in Kombination mit Lidocainhydrochlorid (5 mg/kg Körpergewicht) und einer lokalen Applikation von Proparacainhydrochlorid 0,5% -Augentropfen für 30 bis 60 Minuten anästhesiert und relaxiert. Für alle weniger schmerzhaften Untersuchungen wurden die Tiere lediglich mit Acepromazin (1-2 mg/kg Körpergewicht), intramuskulär injiziert, sediert. In einer speziellen Haltebox wurden dann die Pupillen mit Tropicamid 1%- und Phenylephrin 2,5%-Augentropfen dilatiert und wiederum unter lokaler Bindehautanästhesie ein Lidspreizer eingesetzt. So konnten Ophthalmoskopie, Spaltlampenbiomikroskopie und auch Fundusphotodokumentation regelrecht durchgeführt werden.

B.3. Herstellung einer Bakteriensuspension definierter Erregerkonzentration

Zur Inokulation mußte eine Bakterienlösung mit der Endkonzentration von 1000 CFU („colony-forming units“) in 0,100ml hergestellt werden. Hierfür wurde zunächst der

zuvor charakterisierte *S. aureus* aus dem Dauermedium (Sanofi Diagnostics Pasteur, Freiburg) in sterile Trypticase Soya-Bouillon (TSB) inokuliert und 24h bei 37°C bebrütet. Danach wurden Schafblut-Agarplatten mit den Bakterien aus der TSB beimpft und nochmals 24h bei 37°C bebrütet. Anschließend wurden 2 Kolonien entnommen, in TSB eingebracht und wiederum 24h bei 37°C kultiviert.

Nun wurde, um die Bakterien von Nährbouillon zu reinigen, die Lösung zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und durch sterile Kochsalzlösung ersetzt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und so eine reine, konzentrierte Bakterienlösung gewonnen.

0,1ml dieser „Stammlösung“ wurde in eine standardisierte Verdünnungsreihe bis 10^{-15} überführt. Je 0,1ml der jeweiligen Verdünnung wurde auf sterile Petrischalen verteilt, noch flüssiger Trypticase Soya-Agar hinzugegeben und gleichmäßig verteilt. Nach 24h bei 37°C wurden die gewachsenen Kolonien gezählt und so die Konzentration in der jeweiligen Lösung bestimmt.

Am Tag vor der Inokulation wurden erneut von einer zuvor beimpften und bebrüteten Blutagarplatte 2 Kolonien entnommen, wie beschrieben aufbereitet und die Inokulationslösung auf die gewünschte Konzentration von 1000 CFU in 0,100ml verdünnt.

Zur Qualitätskontrolle wurde von dieser endgültigen Lösung nochmals TSA beimpft und inkubiert. Die gewachsenen Kolonien wurden erneut auf Kontamination überprüft und ausgezählt.

B.4. Inokulation der Bakterien

Die rechten Augen der Tiere wurden inokuliert, die linken dienten als gesunde Kontroll-/ Referenzaugen. Alle Kaninchen wurden vor Inokulation wie beschrieben systemisch wie lokal anästhesiert und relaxiert. Nach Dilatation der Pupille wurde zunächst eine Vorderkammerparazentese durchgeführt, indem mit einer 27-Gauge-Kanüle auf einer Tuberkulinspritze unter dem Mikroskop 0,1ml Vorderkammerflüssigkeit aspiriert wurde. Nun wurde eine 29-Gauge Kanüle auf einer Tuberkulinspritze über die Pars plana, etwa 2mm hinter dem Limbus in den Glaskörper eingeführt und die Nadelspitze unter Sicht hinter der Linse plaziert.

Anschließend wurde, weiterhin unter Sicht 0,1ml der vorbereiteten Bakteriensuspension inokuliert. Somit wurde gewährleistet, dass alle Versuchstiere dieselbe Erregerkonzentration erhielten. Nach Entfernen der Nadel wurde die Einstichstelle für etwa eine Minute komprimiert. Anschließend wurde das Auge mittels indirekter Ophthalmoskopie auf inokulationsbedingte Veränderungen hin untersucht, sowie der Augeninnendruck palpatorisch kontrolliert.

B.5. Randomisierung und Therapie

Nach erfolgreicher Inokulation der Bakterien wurden die Tiere zunächst alle 3 Stunden klinisch mit Spaltlampe und indirekter Ophthalmoskopie untersucht, um zuverlässig die ersten Anzeichen einer beginnenden Endophthalmitis zu erkennen. 20 Stunden nach Inokulation zeigten alle Augen erste Entzündungsreaktionen, so daß nun mit der Therapie begonnen werden konnte.

Die Tiere wurden drei Gruppen zugeteilt:

Fünf Kaninchen wurde eine Kombination aus 0,1mg Vancomycin und 0,4mg Amikacin in 0,1ml intravitreal injiziert (= Gruppe: VA/A). Fünf weitere Tiere bekamen zusätzlich zu dieser antibiotischen Therapie 0,8mg Dexamethason in 0,1ml ebenfalls intravitreal verabreicht (= Gruppe VA/A+CS).

Die Inokulation dieser Medikamente wurde wie die Bakterieninokulation in vollständiger Anästhesie unter mikroskopischer Kontrolle und nach vorheriger Vorderkammerparazentese in beschriebener Weise durchgeführt.

Zusätzlich bekamen beide Therapiegruppen angelehnt an die übliche Standardtherapie in der Augenklinik der LMU München in den ersten 4 Tagen alle 8 Stunden Imipenem (37.5 mg/Kg Körpergewicht) intravenös verabreicht, da sich hier in diversen Untersuchungen gezeigt hat, dass intravenös verabreichtes Imipenem sehr gut in den Glaskörper penetriert.

Zwei Kaninchen erhielten keinerlei intravitreale oder systemische Therapie und fungierten somit als Kontrollgruppe (= Gruppe KO).

B.6. Klinische Untersuchung und Verlaufsdokumentation

Der klinische Entzündungsverlauf wurde in allen Gruppen am 1., 3., 6., 10. und 13.Tag nach Therapiebeginn mit der Spaltlampe und dem indirekten Ophthalmoskop untersucht und schriftlich, sowie mit je einem Foto dokumentiert. Zur objektiven Einteilung des Entzündungsgrades wurde folgende standardisierte Grading-Skala verwendet:

Konjunktiva:

- 0 reizfrei, feucht
- 1 mildes Ödem
- 2 Ödem, beginnende Hyperämie, leichte Exsudation
- 3 Ödem, deutliche Hyperämie, ausgeprägte Exsudation

Cornea:

- 0 glatt, klar, glänzend
- 1 diskrete stromale Trübung
- 2 mäßige stromale Trübung
- 3 völlig getrübbte Hornhaut

Vorderkammer:

- 0 klar
- 1 wenig Tyndall, kaum Fibrin
- 2 deutlicher Tyndall viel Fibrin, Iris noch gut abgrenzbar
- 3 Iris kaum mehr zu erkennen

Iris:

- 0 Normale Struktur und Farbe
- 1 beginnende Hyperämie
- 2 ausgeprägte Hyperämie
- 3 zusätzlich Synechien, Pupille irregulär

Glaskörper:

- 0 klar, Fundusdetails gut erkennbar
- 1 vereinzelt bakterielle Herde, Blutungen, Nekrosen
- 2 partielles Fundusrot, keine Details mehr erkennbar
- 3 kein Fundusrot

Tabelle 1: Schema zur objektiven Einteilung der klinischen Befunde

Da die einzelnen Augenabschnitte im Entzündungsverlauf unterschiedliche Varianz zeigen und ihnen daher unterschiedliche Gewichtung zukommt, wurden vor dem Aufaddieren des Scores Vorderkammer und Iris mit dem Faktor 2 und der Glaskörper mit dem Faktor 3 versehen. Diese Methode wurde bereits von Peyman et.al. in ähnlicher Form beschrieben.

Um eine objektive Beurteilung zu erzielen wurden dem Untersucher die Tiere ohne vorherige Identifikation vorgestellt. Das unmittelbar schriftlich dokumentierte Ergebnis wurde anschließend von einer zweiten Person dem entsprechenden Versuchstier zugeordnet.

B.7. Elektroretinogramm

Das ERG wurde an einem Licht-Elektroretinographie-System PE der Fima Tomey aus Madrid, Spanien durchgeführt. Die ERG-Messung erfolgte nach 30-minütiger Dunkeladaptation. Nach dieser Zeitspanne ist ein Kaninchenauge nahezu vollständig an die Dunkelheit adaptiert, so daß eine ausreichende Reizantwort zu erwarten ist. Diese wurde simultan vom rechten und linken Auge über Cornealelektroden (Menicon EA-200, 16mm) abgeleitet. Die Referenzelektrode wurde an der zuvor rasierten Stirn, die Erdungselektrode am Ohr befestigt.

Nach Stimulation durch elektronische Lichtblitze (6mal im Abstand von je 1 Minute), wurden die Antwortsignale beider Augen abgeleitet und nach automatischer Filterung und Verstärkung aufgezeichnet. Die Amplitude wurde vom tiefsten Punkt der a-Welle bis zum höchsten Punkt der b-Welle gemessen und anschließend der Durchschnitt dieser b-Wellen-Amplitude für jedes Auge errechnet. Der Quotient aus der b-Welle des rechten und linken Auges wurde als Index für die Veränderung der Netzhautfunktion verwendet.

Im Vorfeld wurden von 13 dunkeladaptierten Kaninchen, vor jeglicher Manipulation, sogenannte Basis-ERGs erstellt. Dies geschah einerseits, um mit der Technik vertraut zu werden, andererseits sollten intra- und interindividuelle Unterschiede, sowie physiologische und auch gerätbedingte Schwankungen der b-Wellen-Amplituden des ERGs am gesunden Kaninchenauge herausgearbeitet und später

berücksichtigt werden können. Der b-Wellen-Quotient dieses Basis-ERGs betrug 1,09 ($\pm 0,12$ St.Abw.).

Die Netzhautfunktion der infizierten Tiere wurde 6 und 45 Stunden, sowie 7 und 14 Tage nach Therapiebeginn untersucht. Der b-Wellen-Quotient wurde hier zwischen dem entzündeten rechten Auge und dem gesunden linken Auge ermittelt. Mittelwert und Standardabweichung wurden für jede Gruppe errechnet und mittels Student-t-Test statistisch verglichen

B.8. Enukleation, Qualitätskontrolle und Konservierung der Bulbi

Am 14. Tag nach Therapiebeginn wurden die Tiere zur Durchführung des letzten ERGs vollständig wie beschrieben anästhesiert und anschließend durch eine intrakardiale Injektion von 500mg Pentobarbital getötet. Danach wurden die Augen enukleiert und 0,1ml Glaskörper mit einer 27-Gauge-Kanüle auf einer Tuberkulinspritze aspiriert. Das im Anschluß daran homogenisierte Glaskörperaspirat wurde zur Kontrolle in TSB eingebracht und 24h bei 37°C bebrütet. Die Bulbi wurden nun in 10%igem Formalin mit einer Phosphat-gepufferten Salzlösung fixiert und bis zur histopathologischen Untersuchung konserviert.

B.9. Histopathologische Untersuchung und Beurteilung

Alle Augen wurde in Höhe des Sehnerven halbiert, beide Hälften makroskopisch beurteilt und jeweils mittels Foto dokumentiert. Anschließend wurden die Präparate in Paraffin-Blöcke eingebettet, 5- μ m-Schnitte erstellt und auf Glasobjektträger aufgezogen. Danach wurden sie standardisiert mit Hämatoxylin-Eosin (HE), Perjodsäure-Schiff-Reaktion, kombiniert mit Hämatoxylin (PAS), und nach Gram gefärbt. Nun wurden die histologischen Präparate anhand der entzündlichen Veränderungen von Cornea, Iris, Glaskörperbasis, Ziliarkörper und Netzhaut beurteilt und objektiv mit einem Score bewertet, der nach folgendem Schema ermittelt wurde:

Cornea und Limbus

0	nicht beurteilbar
1	normal
2	0-1 Infiltrat (=Leukozyten–Infiltration), kaum limbische Infiltration
3	1-2 Infiltrate, mäßige limbische Infiltration
4	3-5 Infiltrate, mäßige limbische Infiltration
5	3-5 Infiltrate, starke limbische Infiltration und Schwellung
6	>5 Infiltrate, starke limbische Infiltration und Schwellung

Kammerwinkel: Beurteilung der Zellzahl

0	nicht beurteilbar
1	Normalbefund
2	0-10
3	10-50
4	50-100
5	100-200
6	200 ++

Irisgefäße

0	nicht beurteilbar
1	normal
2	1-10 Gefäße (=Anzahl der Gefäße bei 40facher Vergrößerung)
3	11-20 Gefäße
4	21-30 Gefäße
5	31-50 Gefäße
6	>50 Gefäße

Ziliarkörper

0	nicht beurteilbar
1	normal
2	0-50 Zellen (=Anzahl der Leukozyten bei 40 x Vergrößerung)
3	50-100 Zellen
4	100-200 Zellen
5	>200 Zellen
6	völlige Destruktion des Ziliarkörpers

Glaskörperbasis

0	nicht beurteilbar
1	normal
2	0-20 Zellen
3	20-50 Zellen
4	50-100 Zellen
5	>150 Zellen
6	Fehlende Trennung von Ziliar- und Glaskörper

Retina: Leukozytäre Infiltration

- 0 nicht beurteilbar
- 1 Normalbefund
- 2 NH erhalten, Schichten nicht mehr klar abgegrenzt
- 3 grobe Schichtung oK, Photorezeptoren gut abgrenzbar
- 4 grobe Schichtung oK, Photor. kaum/nicht abgrenzbar
- 5 NH ohne klare Struktur erkennbar
- 6 Zerstörung der Retina

Retina: Strukturelle Veränderungen

- 0 nicht beurteilbar
- 1 Normalbefund
- 2 Retina zystoid, bis 2_fache Dicke
- 3 Retina zystoid, bis 2_fache Dicke, Infiltrate
- 4 Retina zystoid, Struktur/Schichtung erkennbar, Infiltr
- 5 Retina zystoid, kaum Strukturen erkennbar
- 6 Retina total zerstört

Choroidea: Leukozytäre Infiltration und Struktur

- 0 = nicht beurteilbar
- 1 = Normalbefund
- 2 = etwas verdickt, herdförmige leuk. Infiltration
- 3 = verdickt mit kräftiger leuk. Infiltration
- 4 = kaum abgrenzbar, massive leuk. Infiltration
- 5 = nicht abgrenzbar, massive leuk. Infiltration
- 6 = Choroidea total infiltriert, Struktur fast aufgehoben

Tabelle 2: Schema zur objektiven Einteilung der histopathologischen Befunde

Dieser Score wurde an drei verschiedenen Stellen des Schnittbildes ermittelt: die zentrale Netzhaut, circa 20° parazentral und im Bereich der Ora serrata. Die Netzhaut wurde temporal und auch nasal beurteilt, um eventuelle Fehler durch lokalisierte Prozesse zu vermeiden, bzw. Artefakte durch die Schnitthanfertigung herauszufiltern.

C. Ergebnisse

C.1. Klinische Untersuchung

Vor jeglicher Manipulation wurden alle Tiere auf Unversehrtheit des Auges untersucht. Mit der Therapie wurde begonnen, als alle Tiere Symptome einer fortgeschrittenen Endophthalmitis zeigten, das heißt einen klinischen Score von mindestens 12 Punkten aufwiesen. Als charakteristische Zeichen wurden Hyperämie und Chemosis der Konjunktiven, corneale Trübung, Fibrinniederschläge oder Hypopyon der Vorderkammer, Hyperämie oder sogar Synechien der Iris, sowie Glaskörpertrübung bis hin zum völligen Verlust des Fundusrotos.

Am ersten Tag nach Therapiebeginn zeigten alle Augen noch eine deutliche Entzündungsreaktion, wobei der Score der Therapiegruppen deutlich niedriger lag, als in der Kontrollgruppe. Im Verlauf konnte in der zusätzlich mit Dexamethason therapierten Gruppe eine mildere Entzündungsreaktion beobachtet werden, als in der Gruppe, die allein antibiotisch behandelt wurde. Der Befund der Kontrollgruppe änderte sich bezüglich Glaskörperreaktion nicht.

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über den ermittelten Score für jedes Tier an jedem Tag. Zwei Kaninchen verstarben in den ersten drei Tagen nach Therapiebeginn.

Kaninchen	11 KO				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	2	3	2	3	3
Hornhaut:	1	0	0	0	0
Vorderk. x2:	2	1	1	1	0
Iris x2:	3	3	3	3	3
Glask. x3:	3	3	3	3	3
Score:	22	20	19	20	18
Kaninchen	12 KO				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	2	verstorben			
Hornhaut:	1				
Vorderk. x2:	2				
Iris x2:	3				
Glask. x3:	3				
Score:	22				

Tabelle 3: Klinischer Verlaufsscore für die **Kontrollgruppe** ohne jede Therapie. Ab Tag 3 konnte hier nur noch ein Tier bewertet werden.

Kaninchen	1 VA/A				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	3	2	2	0	2
Hornhaut:	1	0	0	0	0
Vorderk. x2:	2	2	1	0	0
Iris x2:	2	2	3	3	2
Glask. x3:	3	3	2	3	3
Score:	21	19	16	15	18
Kaninchen	2 VA/A				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	1	2	1	0	0
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	1	1	0	1	1
Iris x2:	3	1	2	2	1
Glask. x3:	3	3	3	3	3
Score:	18	15	14	15	13
Kaninchen	4 VA/A				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	2	1	1	1	0
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	2	0	0	1	0
Iris x2:	0	1	1	1	0
Glask. x3:	2	2	1	2	2
Score:	12	9	6	11	6
Kaninchen	5 VA/A				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	1	2	2	3	2
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	1	0	0	1	1
Iris x2:	3	3	2	3	3
Glask. x3:	2	3	3	3	3
Score:	15	17	15	20	19
Kaninchen	6 VA/A				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	1	verstorben			
Hornhaut:	0				
Vorderk. x2:	1				
Iris x2:	2				
Glask. x3:	2				
Score:	13				

Tabelle 4: Klinischer Verlaufsscore für die Gruppe der Tiere, die **allein mit Vancomycin und Amikacin (=VA/A)** behandelt wurden.

Kaninchen	3 VA/A+CS				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	3	2	2	0	2
Hornhaut:	1	1	1	0	0
Vorderk. x2:	2	2	2	1	1
Iris x2:	2	2	3	3	3
Glask. x3:	2	3	3	3	3
Score:	18	20	22	17	19
Kaninchen	7 VA/A+CS				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	1	2	1	3	2
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	1	0	0	1	0
Iris x2:	3	3	2	2	2
Glask. x3:	2	2	2	2	2
Score:	15	14	11	15	12
Kaninchen	8 VA/A+CS				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	2	2	1	1	0
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	1	0	0	0	1
Iris x2:	1	1	1	2	1
Glask. x3:	2	2	1	1	1
Score:	12	10	6	8	7
Kaninchen	9 VA/A+CS				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	0	1	1	0	1
Hornhaut:	0	0	0	0	0
Vorderk. x2:	0	0	0	1	0
Iris x2:	2	0	1	0	0
Glask. x3:	2	2	2	1	1
Score:	10	7	9	5	4
Kaninchen	10VA/A+CS				
Tag:	1	3	6	10	13
Bindehaut:	1	0	1	0	2
Hornhaut:	0	0	1	1	1
Vorderk. x2:	1	0	0	0	0
Iris x2:	2	0	1	0	0
Glask. x3:	2	0	1	1	1
Score:	13	0	7	4	6

Tabelle 5: Klinischer Verlaufsscore für die Gruppe der Tiere, die mit Vancomycin und Amikacin + Dexamethason (=VA/A+CS) behandelt wurden.

	Tag 1	Tag 3	Tag 6	Tag 10	Tag 13
VA/A	15,8	15	12,75	15,25	14
VA/A+CS	13,6	10,2	11	9,8	9,6
KO	22	20	19	20	18

Tabelle 6: Klinischer Verlauf der Entzündung – **Gesamtscore-Mittelwert** der Therapie- und Kontrollgruppen nach Therapiebeginn

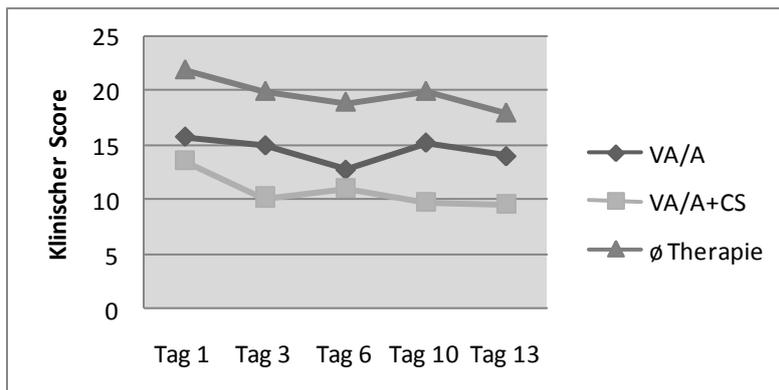


Abbildung 3: Klinischer Gesamtscore im Verlauf. Ein hoher Score-Wert entspricht einem schlechten klinischen Zustand.

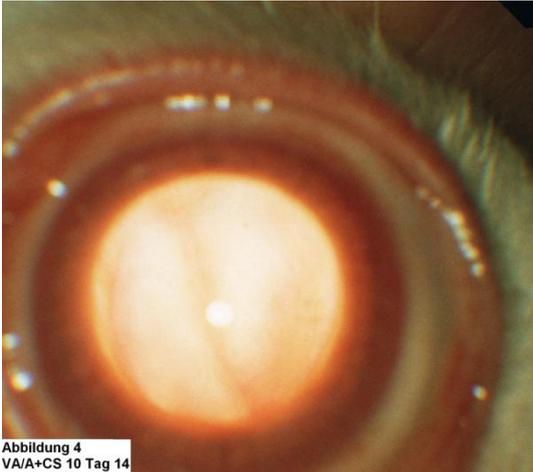


Abbildung 4
VA/A+CS 10 Tag 14



Abbildung 5
VA/A+CS 10 Netzhaut Tag 14

Abbildung 4 und 5: Rechtes Auge von **Nr.10 (VA/A+CS)** am **Tag 14** nach Therapiebeginn. Gut erhaltener Fundusreflex und klare Sicht auf Netzhaut und Papille.

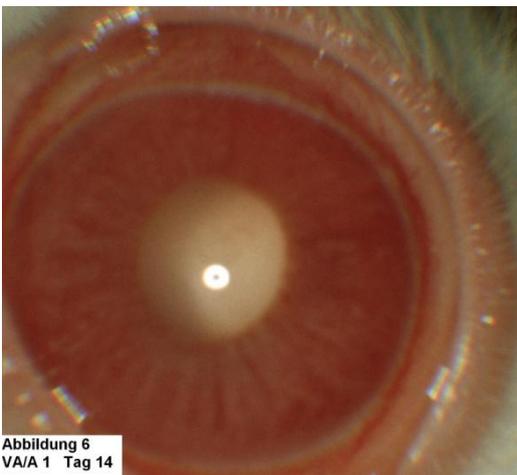


Abbildung 6
VA/A 1 Tag 14

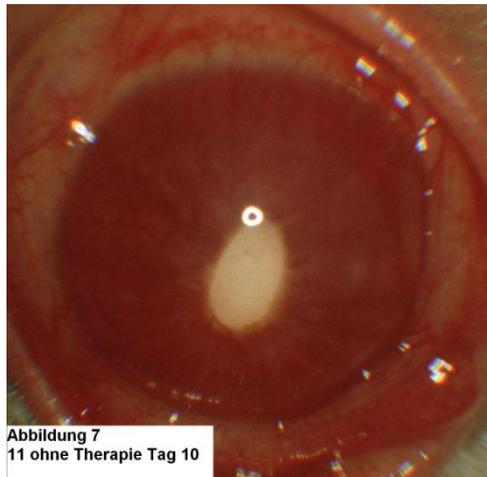


Abbildung 7
11 ohne Therapie Tag 10

Abbildung 6 und 7: Links das rechte Auge von **Nr. 1 (VA/A)** am **Tag 14** nach Therapiebeginn. Der Glaskörper ist vollständig trüb. Kein Fundusrot mehr, mäßige

Miosis, deutliche Vaskularisierung der Iris. Rechts das rechte Auge von Nr. 11 (KO ohne Therapie) mit entrundeter Pupille, starker Miosis, extremer Gefäßzeichnung und ebenfalls erloschenem Fundusrot.

Am 13. Tag nach Therapiebeginn zeigte eines von 4 Kaninchen (1 verstorben) der Gruppe VA/A noch Fundusrot, während dieses bei 4 von 5 Tieren in der Gruppe VA/A+CS noch nachweisbar war. Dieses fünfte Tier (=3CS) zeigte von Beginn an einen außergewöhnlich dramatischen Entzündungsverlauf. Der Score lag mit 17 bis 22 Punkten im Bereich der Kontrollgruppe (s. a. Tabelle 4 und 5). Abbildung 8 und 9 zeigen die Gegenüberstellung der klinischen Verlaufswerte inklusive Standardabweichung mit und ohne die Einbeziehung von Nr. 3CS.

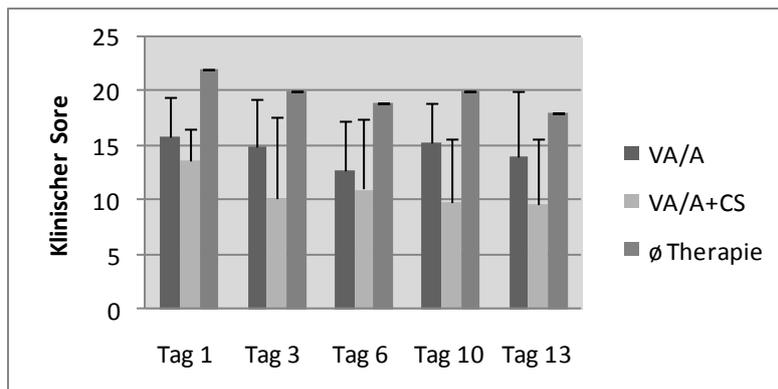


Abbildung 8: Klinischer Gesamtscore im Verlauf mit Standardabweichung

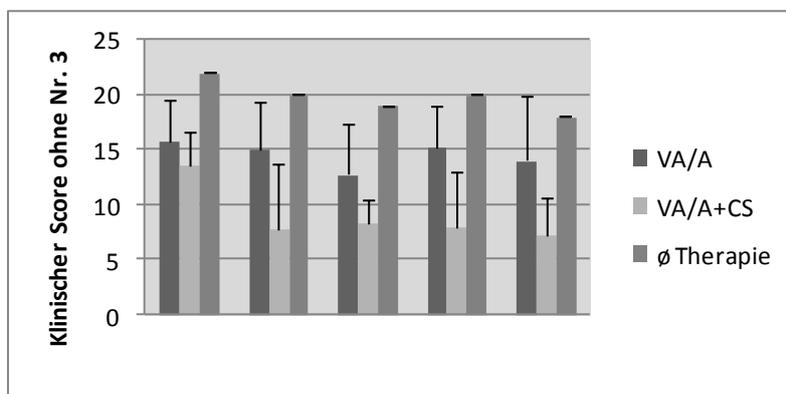


Abbildung 9: Klinischer Gesamtscore im Verlauf mit Standardabweichung ohne Wertung von Nr. 3CS

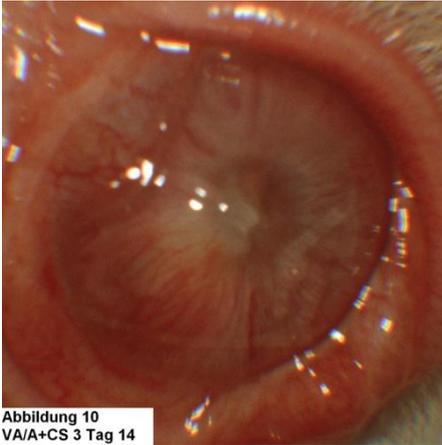


Abbildung 10
VA/A+CS 3 Tag 14

Abbildung 10: Das rechte Auge von **Nr. 3 (VA/A + CS) am Tag 14**. Dieses Auge war von Beginn an in einem äußerst desolaten Zustand. Es wurde der Gruppe der Maximaltherapie inklusive Dexamethason zugeordnet.

Bei alleiniger Berücksichtigung der Glaskörpertrübung ergibt sich ein noch deutlicherer Hinweis auf einen mildereren Entzündungsverlauf der einzelnen Gruppen, wobei auch hier die Standardabweichung innerhalb der Therapiegruppen hoch ist und somit keine statistische Signifikanz gegeben ist.

Allein in der Gruppe, die zusätzlich Dexamethason erhielt, zeigt sich überhaupt eine Tendenz zur Besserung. Ohne Therapie lag von Anfang an eine vollständige Opakifikation des Glaskörpers vor (=Score 9) ohne jegliche Besserung.

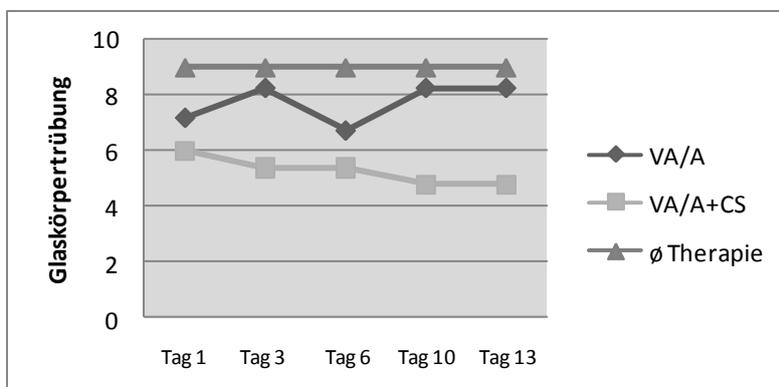


Abbildung 11: Verlauf der **Glaskörpertrübung**

C.2. Elektrophysiologische Ergebnisse

Der b-Wellen-Quotient des Basis-ERGs betrug 1,09 ($\pm 0,12$ St.Abw.). Im Versuch wurden nun 6 und 45h, sowie 7 und 14 Tage nach Beginn der Therapie ERGs an den Tieren durchgeführt. Alle drei Gruppen büßten durch die Entzündung Retinafunktion ein. Anfangs zeigen sie nur unwesentliche Unterschiede bezüglich der abgeleiteten b-Wellen-Quotienten (VA/A: $0,77 \pm 0,13$; VA/A+CS: $0,62 \pm 0,15$; KO: $0,60 \pm 0,05$). Jedoch bereits nach 45h ließ sich in der Kontrollgruppe nur noch ein Null-ERG ableiten. Nach 7 Tagen kam die Netzhautfunktion auch in der gesamten Gruppe der allein antibiotisch therapierten Tiere zum Erliegen. Diese Ergebnisse sind trotz großer Standardabweichung in der Dexamethasongruppe, auch hier wiesen nach 7 Tagen ein, nach 14 Tagen zwei Tiere ein Null-ERG auf, statistisch signifikant ($p < 0,05$). Es wurde zudem beobachtet, dass einmal erloschene Netzhautfunktion (Null-ERG) sich nicht wieder erholte.

Tabelle 5 und 6 zeigen die b-Wellen-Quotienten für die einzelnen Tiere der Gruppen, sowie für jede Gruppe mit Standardabweichung.

Zeit n Th:	6h	45h	7d	14d
1 VA/A	0,91	0,4	0	0
2 VA/A	0,8	0	0	0
4 VA/A	0,66	0,42	0	0
5 VA/A	0,85	0,2	0	0
6 VA/A	0,61	verstorben		
3 VA/A+CS	0,77	0,73	0,65	1,1
7 VA/A+CS	0,84	0,46	0,71	0,76
8 VA/A+CS	0,5	0,37	0	0
9 VA/A+CS	0,57	0,58	0,45	0
10VA/A+CS	0,58	0,76	0,49	0,65
11 KO	0,56	0	0	0
12 KO	0,63	0	verstorben	

Tabelle 7: Übersicht über die ermittelten **Mittelwerte der b-Wellen-Quotienten** pro Tier und Zeitpunkt (6 Lichtblitze pro Untersuchungseinheit)

Zeit n Th:	6h	45h	7d	14d
VA/A	0,766	0,258	0	0
St.Abw.	0,127	0,196	0	0
VA/A+CS	0,652	0,58	0,46	0,492
St.Abw.	0,145	0,168	0,279	0,472
KO	0,595	0	0	0
St.Abw.	0,05	0	0	0

Tabelle 8: Mittelwerte der b-Wellen-Quotienten für jede Gruppe mit Standardabweichung.

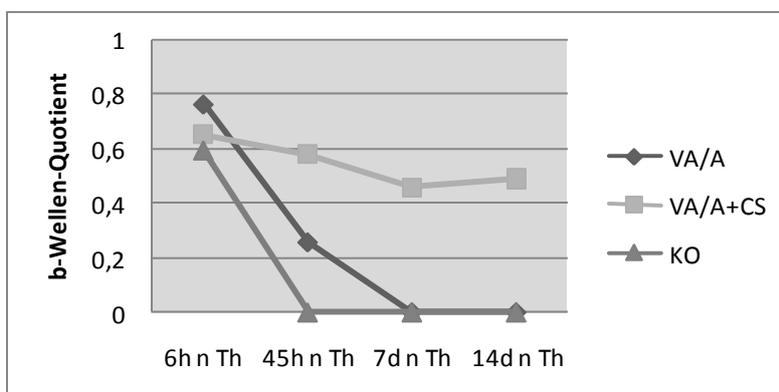


Abbildung 12: b-Wellen-Quotienten im Verlauf graphisch dargestellt

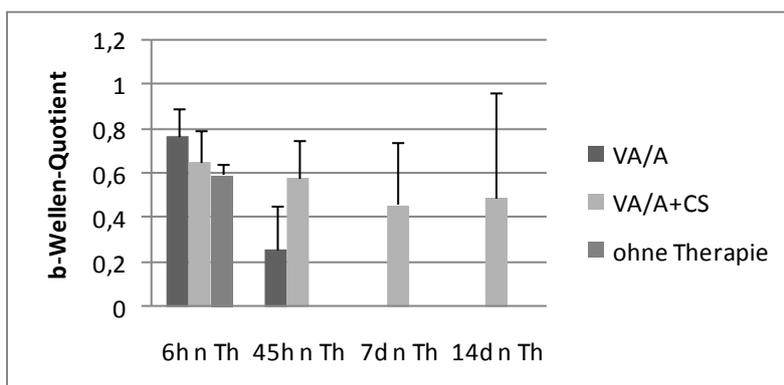


Abbildung 13: b-Wellen Quotienten mit Standardabweichung

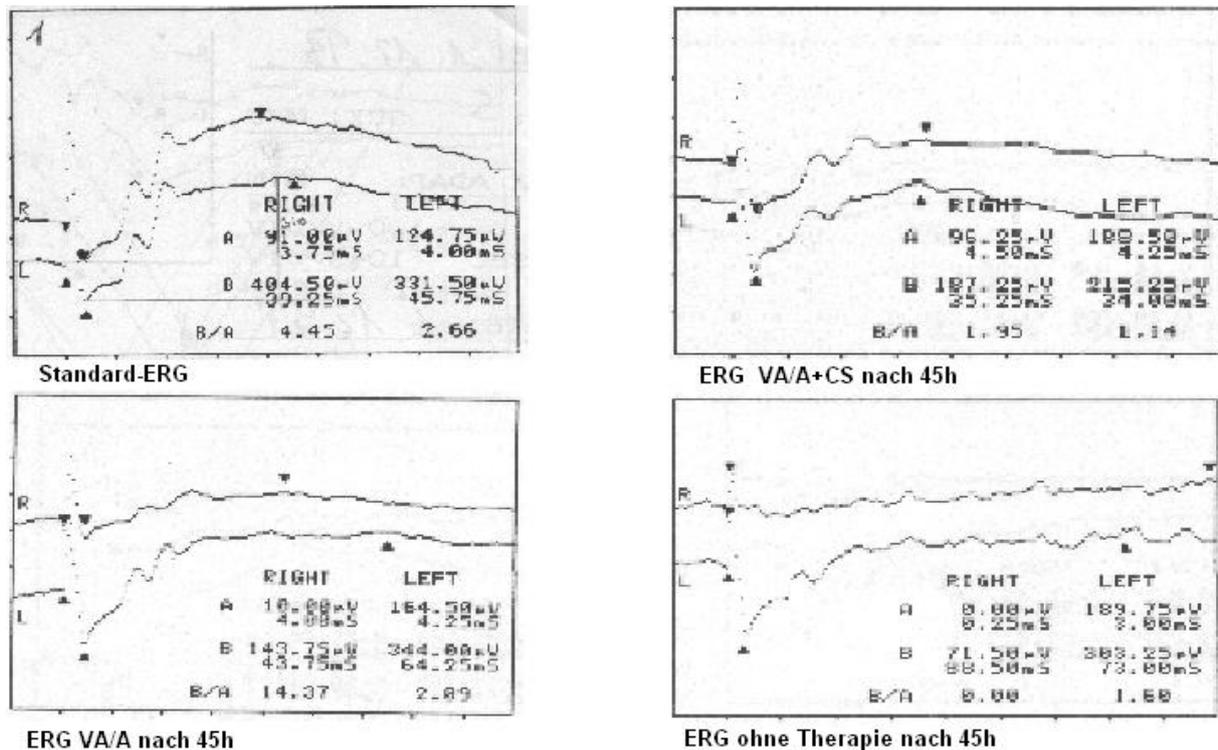


Abbildung 14: ERG-Kurven nach 45h von allen Gruppen mit Standard-ERG (links oben) zum Vergleich.

C.3. Histopathologische Ergebnisse

Bei der histopathologischen Untersuchung zeigten die Bulbi der Kontrolltiere eine starke Zerstörung der Netzhaut bis hin zur völligen Auflösung der Schichtung. Dies lässt sich in allen untersuchten Abschnitten der Retina gleichermaßen erkennen.

Die Augen der Tiere, die antibiotisch behandelt wurden, zeigten deutlich weniger Netzhautschädigung und die zusätzliche Gabe von Dexamethason verminderte die Schäden nochmals. Die Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die leukozytäre Infiltration und strukturelle Veränderungen der untersuchten Retina-Abschnitte. Diese zeigten innerhalb einer Gruppe die wenigsten Abweichungen bzw. Ausreißer. Abweichend hiervon stellten sich die Auswertungen der ebenfalls untersuchten Bereiche Cornea, Iris, Glaskörper und Ziliarkörper dar. Diese wiesen in der Kontrollgruppe eine angedeutet stärkere Schädigung auf, als in den beiden

Therapiegruppen. In diesen verhielten sich die Scores jedoch äußerst unbeständig, so dass eine klare Tendenz hier nicht zu erkennen war. Insgesamt zeigte sich unter Therapie eine geringer ausgeprägte Entzündungsreaktion. Nach zusätzlicher Gabe von Dexamethason konnte der Zerstörungsgrad der Retina nochmals erheblich vermindert werden.

Tabelle 7 zeigt den Retina-Score für jedes Tier und jeden Netzhautabschnitt, sowie den Netzhaut-Mittelwert pro Tier. Nasal und temporal wurden zusammengefasst, um etwaige Artefakte auszugleichen.

Retinaabschnitt	zentral	parazentral	ora serrata	MW der ges. Netzhaut pro Tier
Kaninchen				
1VA/A	6	6	3	5
2VA/A		3,75	3	3,38
4VA/A	4,5	5	2	3,83
5VA/A	3,5	4,50	3,25	3,75
6VA/A	2	2,50	2	2,17
3VA/A+CS	2	3	2	2,33
7VA/A+CS	2	1,75	1,75	1,83
8VA/A+CS	3,5	3,5	2	3
9VA/A+CS	2	3	1,5	2,17
10VA/A+CS	2	3	1,5	2,17
11∅ Therapie	5,5	5	4,5	5
12∅ Therapie	4,5	5,5	5	5

Tabelle 9: Retina-Score für jedes Tier und den jeweiligen Retina-Abschnitt, sowie der Mittelwert für jedes Tier für die gesamte Netzhaut

Die Werte des Tieres Nr. 6 aus der Gruppe VA/A, welches am ersten Tag nach Therapiebeginn verstarb, die entzündliche Reaktion nicht vollständig ausbilden konnte und somit in seiner Gruppe deutlich unter dem Score-Durchschnitt lag, wurden einmal mit verwendet, einmal herausgenommen. Die so neu entstandene Gruppe wurde den anderen zur Verdeutlichung. gegenübergestellt.

Es lässt sich außerdem erkennen, dass in den Therapiegruppen die Netzhaut zentral und parazentral stärker geschädigt ist, als peripher. Hier liegen die Score-Werte einheitlich (niedrige Standardabweichung) niedriger, unabhängig von der Therapieform.

Tabelle 8 und Abbildung 13 zeigen die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der Netzhautabschnitte zentral, parazentral und nahe der Ora serrata. Die bereinigte Gruppe ist VA/Ao6 genannt und ist zu Verdeutlichung der gesamten Gruppe VA/A gegenübergestellt.

Netzhaut- lokalisation	KO	VA/A	VA/Ao6	VA/A + CS
zentral	5,00±0,76	4,00±1,55	4,67±1,15	2,30±0,86
parazentral	5,25±0,89	4,28±1,32	4,79±0,97	2,85±1,50
Ora Serrata	4,75±0,89	2,72±0,57	2,93±0,47	1,75±0,64

Tabelle 10: Histopathologischer Score (dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung) der beiden Therapiegruppen (mit und ohne Nr.6) und der Kontrollgruppe (KO)

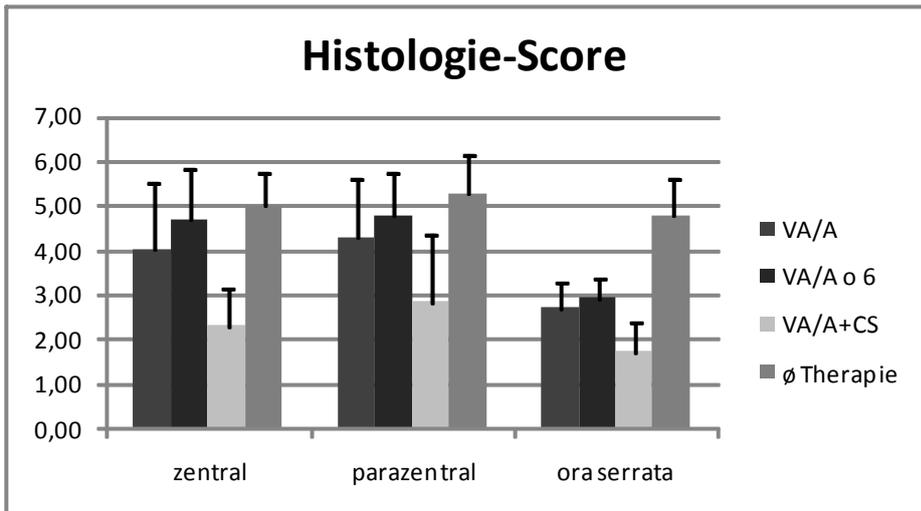


Abbildung 15: Histopathologischer Score der Retina graphisch dargestellt mit Standardabweichung.

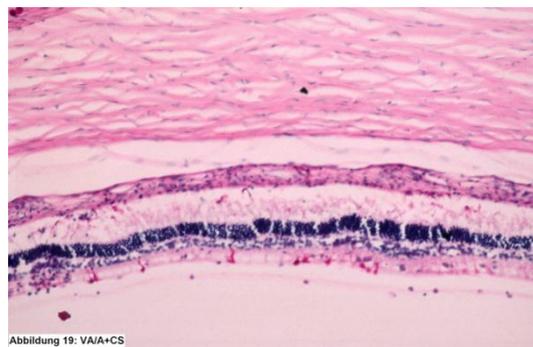
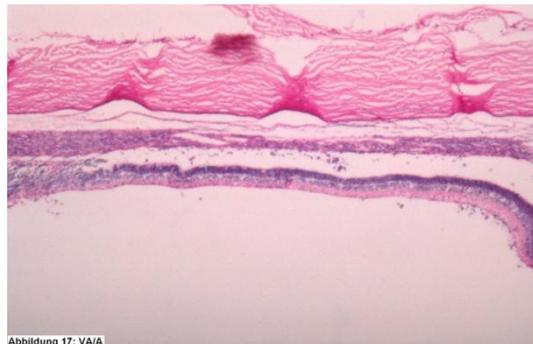
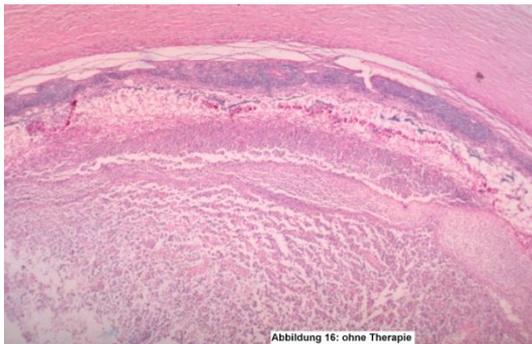


Abbildung 16, 17, 18, 19: Histologische Netzhaut-Präparate der einzelnen Gruppen. Während die Netzhaut mit Corticosteroiden in ihrem Aufbau gut erhalten werden konnte (die beiden unteren Fotos), kann man rechts oben einen Schnitt durch die Netzhaut eines Tieres erkennen, welches nur antibiotisch behandelt wurde, sowie

links oben die Kontrollgruppe. Zunehmender Verlust der Schichtung und Leukozyteninfiltration als Zeichen der Entzündungsreaktion.

C.4. Ergebnisse der Glaskörperkulturen

Am 14. Tag nach Therapiebeginn wurden die Augen enukleiert und 0,1ml Glaskörper mit einer 27-Gauge-Kanüle auf einer Tuberkulinspritze aspiriert. Das im Anschluß daran homogenisierte Glaskörperaspirat wurde zur Kontrolle in TSB eingebracht und 24h bei 37°C bebrütet. Es zeigte sich in keiner der Kulturen bakterielles Wachstum, auch nicht in den Kulturen der Glaskörper-Aspirate von den Tieren der Kontrollgruppe.

D. Diskussion

Wie eingangs erwähnt, wird der Einsatz von Glucocorticoiden in der Endophthalmitistherapie kontrovers behandelt.

Die postoperative Endophthalmitis ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach bulbuseröffnenden Eingriffen. Die am häufigsten isolierten Erreger sind *Staphylococcus epidermidis* und *aureus*. Letzterer zeichnet sich durch höhere Virulenz aus. Er führt zu deutlich dramatischeren Entzündungsbildern mit akutem Beginn und stärkerer Zerstörung der Strukturen. Daraus resultiert bei foudroyantem Verlauf meist eine schlechte Prognose mit schlechtem Visus. Die Ursache hierfür liegt einerseits in der direkten Wirkung der Bakterien und ihrer Toxine, andererseits auch in der Immunantwort des Organismus. Die Vorgänge, die durch Reaktion des Körpers auf die Infektion ausgelöst werden, können durch Glucocorticoide aufgehalten oder zumindest abgeschwächt werden. Damit kommt es zu verminderter zellulärer Infiltration, Exsudation und Proliferation sowohl von Gefäßen, als auch Kollagenfasern. Der Grad der Retinaschädigung kann deutlich reduziert werden.

Wegen der niedrigen Inzidenz der Endophthalmitis, des uneinheitlichen Patienten- und Erregerspektrums sind randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit einer Therapie praktisch nicht durchführbar. Daher sind die bislang zu diesem Thema vorliegenden Studien zur Endophthalmitis vor allem experimentelle Tiermodelle.

Für unsere Studie wurde das Kaninchenmodell der akuten Endophthalmitis, ausgelöst durch *Staphylococcus aureus* gewählt. Durch seine hohe Virulenz konnte gewährleistet werden, dass in kurzer Zeit das Vollbild einer infektiösen Endophthalmitis vorlag.

Staphylococcus epidermidis wurde nicht gewählt, da er eine längere Inkubationszeit hat, relativ einfach therapiert werden kann und im Tiermodell auch ohne Therapie nach wenigen Tagen meist ohne allzu schwere anatomische und funktionelle Folgen eliminiert wird.⁸¹ Deshalb eignet er sich schlecht für die Wirksamkeitstestung von Medikamenten. Da beide Keime jedoch ähnliche Physiologie und Resistenzspektrum aufweisen, lassen sich jedoch gewisse Rückschlüsse aus den mit *S. aureus* gewonnenen Ergebnissen auf *S. epidermidis* zu.

Prinzipiell ist bei der Interpretation von in Tiermodellen gewonnenen Ergebnissen daran zu denken, dass diese nicht ohne Einschränkung auf den menschlichen Organismus übertragbar sind. Der allgemein gesteigerte Stoffwechsel beim kleineren Lebewesen kann zu veränderter Pharmakokinetik und -dynamik führen. Im Tiermodell werden deswegen erheblich höhere Dosierungen in Bezug auf das

Körpergewicht gewählt, als dies beim Mensch der Fall wäre. Die Verteilung in den Geweben und damit die Wirkspiegel und die Toxizität weichen im Tierorganismus von den Verhältnissen beim Menschen ab. Für die Retinotoxizität bestimmter Medikamente wurden Übereinstimmungen zwischen dem Tiermodell und Versuchen an menschlichem retinalen Gewebe festgestellt.⁵²

Im hier verwendeten Endophthalmitismodell ergeben sich folgende Unterschiede: In dieser Arbeit zur medikamentösen Therapie wurden phake Kaninchenaugen untersucht. Die Penetration der Antibiotika in den Glaskörper ist zum aphaken Kaninchenauge verschieden.^{50;97} Das Auge von Patienten mit postoperativer Endophthalmitis ist in der Regel aphak und so die Penetration von Antibiotika und die Kommunikation mit der Vorderkammer erleichtert. Die Linsenextraktion im Kaninchenauge ist jedoch mit erheblichem technischen Aufwand verbunden und hätte die Durchführung der vorliegenden Arbeit unmöglich gemacht.

Die Abwesenheit von Pigment im Auge des Albinokaninchens führt durch die fehlende Bindung von Antibiotikum an den Farbstoff zum schnellen Ansteigen und Absinken von Antibiotika-Konzentrationen im Glaskörper.¹²⁷

Weiterhin wird im Tierexperiment das Inokulum direkt in den Glaskörper injiziert, während bei der echten postoperativen Endophthalmitis die Erreger von den vorderen Augenabschnitten einwandern. Die Entzündungsreaktion dürfte deshalb einen anderen Verlauf nehmen. Das Endophthalmitismodell im aphaken Kaninchenauge ist die Basis einer Vielzahl von Untersuchungen. Bei der Interpretation dieser im tierexperimentellen Endophthalmitismodell gewonnenen Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass sie sich nicht ohne weiteres auf die Endophthalmitis im menschlichen Auge übertragen lassen, aber eine bedingte Aussage zur Effektivitätsprüfung einer Therapie zulassen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte nun gezeigt werden, dass im phaken Kaninchenauge unter experimentellen Bedingungen die Kombination aus intravitreal appliziertem Dexamethason mit intravitreal und intravenös verabreichten Antibiotika der alleinigen antibiotischen Therapie der durch *Staphylococcus aureus* induzierten Endophthalmitis überlegen ist.

Die klinische Untersuchung mittels Spaltlampe und indirekter Ophthalmoskopie ließ schon früh erkennen, dass die Tiere, die therapiert wurden deutlich weniger klinische Entzündungszeichen aufwiesen, als die Tiere der nicht therapierten Kontrollgruppe.

Die zusätzliche intravitreale Injektion von Dexamethason konnte diesen positiven Effekt noch verstärken. Am 13. Tag nach Therapiebeginn wiesen vier von fünf Kaninchen aus der Gruppe die mit der Kombination Antibiotika + Dexamethason behandelt wurde noch erkennbares Fundusrot auf (=80%), während in der Gruppe die nur mit Antibiotika behandelt wurde lediglich ein Tier noch Fundusrot erkennen ließ (=20%). Die Tiere der Kontrollgruppe wiesen bereits am 1. Tag, nachdem die Therapie der beiden anderen Gruppen begonnen wurde kein Fundusrot mehr auf. Es ist also klinisch ein deutlicher Trend erkennbar, dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die geringe Gruppengröße und die Tatsache, dass zwei Tiere innerhalb der ersten 72 verstarben, mögen die Ursache dafür sein. Des Weiteren liegt es möglicherweise daran, dass Tier Nr. 3, welches von Beginn an klinisch eine außergewöhnlich starke Entzündungsreaktion zeigte, in die Gruppe für Kombinationstherapie genommen wurde, um ein mögliches Ungleichgewicht von vorneherein auszugleichen. Dieses Tier war auch dasjenige aus dieser Gruppe mit vollständigem Fundusrotverlust.

Die retinale Funktion wurde mittels Elektroretinogramm ermittelt. Alle Tiere büßten bereits nach sechs Stunden deutlich Retinafunktion ein, d. h. noch bevor jegliche Therapie eingeleitet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wies die Gruppe, die allein mit Antibiotika behandelt wurde, einen höheren b-Wellen-Quotienten auf als die beiden anderen Gruppen. Die Entzündungsreaktion und Retinaschädigung war also vor Therapiebeginn in der Gruppe, die zusätzlich Dexamethason erhielt, mindestens genauso stark ausgeprägt, wie in der antibiotisch behandelten Gruppe. Nach bereits 45h war in der Kontrollgruppe ohne Therapie keine b-Welle mehr messbar und somit die Retinafunktion erloschen. Diese erholte sich bis zum letzten Tag nicht mehr. Auch die beiden Therapiegruppen wiesen einen Retinafunktionsverlust auf. In der Gruppe, die allein mit Antibiotika behandelt wurde, erlosch die retinale Funktion nach 7 Tagen bei allen Tieren. Auch hier war bis zur Enukleation keine b-Welle mehr ableitbar. Im Gegensatz hierzu ließ sich in der Gruppe, die zusätzlich Dexamethason erhielt, bei drei von fünf Tieren bis zum Ende noch eine mäßige bis gute Retinafunktion nachweisen mit Tendenz zur Verbesserung. Auffallend ist hierbei, dass das Tier Nr. 3, welches ausgeprägte klinische Krankheitszeichen aufwies, nach 14 Tagen ein normales ERG, d. h. einen b-Wellen-Quotienten von 1,1 aufwies, obwohl das Fundusrot bei diesem Tier bereits erloschen war. Der Unterschied

zwischen den beiden Therapiegruppen war ab Stunde 45 nach Inokulation der Bakterien und somit etwa 25 Stunden nach Therapiebeginn signifikant ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bestätigen die vorangegangenen Beobachtungen nochmals.

Es zeigte sich mit Therapie eine geringer ausgeprägte Entzündungsreaktion als ohne jegliche Therapie. Durch zusätzliche Gabe von Dexamethason konnte der Zerstörungsgrad der Retina nochmals erheblich vermindert werden.

Das Tier Nr. 6, welches bekanntermaßen innerhalb 24 Stunden nach Therapiebeginn verstarb, konnte das Vollbild der Entzündung nicht mehr ausbilden. Vor allem die immunologischen Prozesse sind hier noch nicht in vollem Gange. Daher liegt der histopathologische Score-Wert deutlich unter dem Durchschnitt der Gruppe VA/A.

Nach Herausnehmen dieser Score-Werte ist der Unterschied zwischen der Gruppe der Tiere, die allein mit Antibiotika behandelt wurde und der Gruppe, die zusätzlich Dexamethason erhielt, und somit die positive Wirkung der Behandlung mit Glucocorticoiden auf den Entzündungsverlauf nochmals deutlicher erkennbar, wenn auch statistisch nicht signifikant.

Wie auch schon bei der Auswertung der elektrophysiologischen Untersuchungen so fällt bei der histopathologischen Untersuchung ebenfalls auf, dass Kaninchen Nr. 3 bezogen auf den Grad der Netzhautschädigung genau im Schnitt der Gruppe liegt, d. h. deutlich niedriger, als das klinische Bild vermuten ließ. Dies kann bedeuten, dass die Ausprägung der Entzündungsreaktion auch in klinisch akut verlaufenden Fällen durch die antiinflammatorische Wirkung von Dexamethason eingedämmt werden kann.

Vergleichbare Ergebnisse zeigen frühere und auch neuere Studien. Dabei handelt es sich allerdings um experimentelle Tiermodelle von Endophthalmitis verursacht durch *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* und *Streptococcus pneumoniae*. Auch hier konnte durchwegs ein positiver Effekt von intravitreal verabreichtem Dexamethason auf den Verlauf der infektiösen Endophthalmitis nachgewiesen werden.^{44;62;63;75;80;94;112;125} In einer Arbeit wurde sogar im Fall der experimentellen Pilz-Endophthalmitis ein günstiger Einfluss von intravitreal verabreichten Steroiden auf den Entzündungsverlauf beschrieben.⁷⁰ Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Arbeit lag eine weitere Studie vor, in

welcher wie bei uns an einem durch *S. aureus* induzierten Endophthalmitis-Modell gearbeitet wurde und die einen günstigen Einfluss von Dexamethason nachweisen konnte. Hier war das Ziel der Studie allerdings, herauszufinden, welches der günstigste Zeitpunkt zur Injektion von Dexamethason ist.¹²⁶ Nach Yoshizumi et al. ist nach 20 Stunden kein positiver Effekt durch Dexamethasongabe zu erwarten. Nur 36 Stunden nach Inokulation, nicht früher und auch nicht später profitierten die Versuchstiere von der Glucocorticoidtherapie. Allerdings wurden in unserer Studie fast zehnmal so viele Bakterien (1000 CFU vs. 150 CFU) inokuliert. Dadurch kann ein fulminanterer Verlauf ausgelöst worden sein und damit früher ein vergleichbarer Ausgangspunkt für die Steroidtherapie vorgelegen haben.

Die Arbeit von Meredith TA et al. hat gezeigt, dass in Fällen von sehr ausgeprägter Entzündungsreaktion (hier ausgelöst durch 100.000 CFU *S. aureus*), Dexamethason nicht wirksam ist bzw. durch Immunsuppression noch verstärkend auf die Entzündungsreaktion wirkt. Es ist neben der hohen Keimzahl jedoch zu berücksichtigen, dass es sich zum einen um aphake Kaninchenaugen handelte und damit eine andere Pharmakodynamik vorlag, zum anderen das Dexamethason nach Vitrektomie in den Bulbus injiziert wurde. Es liegt somit eine relativ höhere Konzentration mit potentiell höherer Toxizität vor.⁷⁹

Eine weitere Arbeit dieser Arbeitsgruppe zeigte weder positiven, noch negativen Effekt von Glucocorticoiden auf den Entzündungsverlauf der experimentellen *S. aureus* Endophthalmitis ebenfalls am aphaken Kaninchenauge. Die Steroide wurden in diesem Fall außerdem systemisch verabreicht, was einen direkten Vergleich wiederum schwierig macht.⁶ Graham et al. zeigten, dass hohe Dosen von Dexamethason intravitreal injiziert werden können, ohne eine toxische Wirkung auf die Retina zu haben.³⁵ Auch in unserer Arbeit konnte ein toxischer Effekt von Dexamethason trotz hoher Dosierung nicht nachgewiesen werden.

Überdies scheint intravitreal verabreichtes Dexamethason die Metabolisierung und damit die Eliminierung von intravitrealem Vancomycin zu verringern, was die antimikrobielle Wirkung desselben potenziert.⁹⁵

Die klinischen, meist retrospektiven Studien, die zur intravitrealen Gabe von Dexamethason existieren, sind völlig uneinheitlich. Sie berichten über positiven Effekt auf die Sehschärfe ebenso wie über nachteilige Resultate.^{72;110} Prospektive Studien zeigten zwar durchwegs eine Verminderung der Entzündungsreaktion durch Dexamethason, jedoch wurden die Auswirkungen auf das Sehvermögen der

Patienten uneinheitlich beschrieben. In keinem Fall kam es allerdings zu einer Visusverschlechterung.^{25;33;34;102}

Es gibt Schwachstellen in der vorliegenden Studie. Erstens handelt es sich um ein experimentelles Tiermodell. Die Schwierigkeiten bei der Übertragung der Ergebnisse aus solchen Studien auf den Menschen wurden bereits zu Beginn der Diskussion erläutert. Zweitens wurden unsere Versuche am phaken Auge durchgeführt. Auch hier ergeben sich die genannten Unterschiede in Pharmakodynamik, Entzündungsverlauf und Immunantwort im Vergleich zum aphaken Auge. Dies wird bestätigt durch die heterogenen Ergebnisse der erwähnten experimentellen Studien. Drittens handelt es sich um ein Experiment mit genau festgelegten Rahmenbedingungen. Faktoren, die die Untersuchungsergebnisse beeinflussen, können, müssen und werden im Versuchsaufbau eliminiert. Beim Menschen sind diese Einflüsse wie breites Erregerspektrum mit unterschiedlicher Virulenz der Keime, unterschiedliche Keimlast, verschiedene Entzündungsverläufe und klinische Bilder, auch in Abhängigkeit von Immunkompetenz und Vorerkrankungen der Patienten nicht immer im Vorfeld zu erkennen und auszulöschen. Auch im Tiermodell ist fraglich, ob man mit anderer Keimzahl, einem anderen Erreger am aphaken Auge zum Beispiel die gleichen Ergebnisse erhält.

Der Zeitpunkt des Therapiebeginns spielt eine große Rolle. Patienten demonstrieren ihre Infektionen in unterschiedlichsten Stadien. Es ist also schwierig, die aus den vorliegenden Ergebnissen gezogenen Schlüsse eins zu eins auf die praktische Arbeit am Patienten zu übertragen.

Hinzu kommt, dass wir Imipenem i. v. als zusätzliche Therapie über vier Tage verabreichten. Dies ist zwar in der Augenklinik der LMU München üblich, aber keineswegs Standard-Therapie bei der Behandlung von Endophthalmitis-Patienten. Zuletzt haben wir die Tiere über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet. Uns fehlen somit zum einen Erkenntnisse über mögliche Langzeitfolgen der Glucocorticoidbehandlung wie Katarakt, erhöhter Augeninnendruck oder Sekundärinfektionen durch Immunsuppression, zum anderen liegen die Beobachtungszeiträume bezüglich Langzeitergebnisse der postoperativen Endophthalmitis bei mindestens neun bis zwölf Monaten. Das heißt, wir untersuchten einen Zwischenstand im Entzündungsverlauf und können nicht genau sagen, wie

hoch die Rate der spontanen Verbesserung der Retinafunktion und damit der Sehkraft gewesen wäre.

Die letzte Frage ist, inwieweit der klinische Verlauf eine Aussage über Retinafunktion und Sehvermögen zulässt. Bei Tier Nr. 3 zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen Klinik und Elektrophysiologie bzw. Histopathologie. Es bleibt offen, ob es als Wirkung des Dexamethasons zu betrachten ist, dass der erwartete Funktionsverlust und die Zerstörung der Netzhaut ausblieb, oder ob vielmehr das klinische Bild nicht immer in direktem Zusammenhang mit der Retinaschädigung steht.

E. Zusammenfassung

Endophthalmitis ist trotz rascher und keimgerechter Standard-Therapie nach wie vor eine visusbedrohende Erkrankung. Es kommt zu hochgradigem Visusverlust durch Eintrübung des Glaskörpers und Zerstörung der Netzhaut, sowohl durch die unmittelbare Wirkung der Keime und ihrer Toxine selbst, als auch durch die Immunantwort des Patienten. Die Vorgänge, die ursprünglich zur Erregerabwehr dienen sollten richten sich bei schweren Entzündungsreaktionen auch gegen körpereigenes Gewebe und zerstören dies. Die Suppression der Immunantwort erscheint daher sinnvoll. Die intravitreale Gabe von Dexamethasone kann durch Blockierung oder Abschwächung der Immunantwort die fortschreitende Schädigung der intraokularen Gewebe vermindern.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass im Tierversuch unter standardisierten, experimentellen Bedingungen die Therapie der exogenen, durch *S. aureus* induzierten Endophthalmitis mit intravitreal appliziertem Dexamethason zusätzlich zur antibiotischen Standardtherapie die Retinafunktion in 80% der Fälle bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gut erhalten werden konnte, während unter antibiotischer Therapie allein die Netzhautfunktion nach sieben Tagen zu 100% erloschen war.

Diese Feststellungen wurden durch die histopathologische Untersuchung der enukleierten Augen bestätigt. Die Zerstörung der Netzhaut war nach zusätzlicher Glucocorticoidgabe deutlich geringer ausgeprägt als nach alleiniger antibiotischer Behandlung. Ein toxischer Effekt von Dexamethason konnte nicht nachgewiesen werden.

Corticosteroid-Therapie konnte im vorliegenden Modell einer experimentellen durch *S. aureus* induzierten Endophthalmitis am phaken Kaninchenauge den Entzündungsverlauf mildern und somit die Netzhautfunktion schützen. Dies wurde mittels klinischer Untersuchung, Elektroretinogramm und histopathologischer Aufarbeitung bestätigt.

Daraus lässt sich folgern, dass die intravitreale Gabe von Dexamethason, zusätzlich zu suffizienter antibiotischer Therapie bei nachgewiesener *S. aureus*-Endophthalmitis einen den Entzündungsverlauf günstig beeinflussen und durch Hemmung der Immunantwort einen protektiven Effekt auf die retinale Funktion haben und damit zum Visuserhalt der Patienten beitragen können.

F. Literaturverzeichnis

1. Cortisontherapie. Corticoide in Klinik und Praxis. Kaiser H, Kley HK, (eds.). Stuttgart-New York: Georg-Thieme-Verlag,1992; 9: 14-23, 405-16
2. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Arch.Ophthalmol. 1995;113:1479-96.
3. Microbiologic factors and visual outcome in the endophthalmitis vitrectomy study. Am.J.Ophthalmol. 1996;122:830-46.
4. Aaberg TM, Jr., Flynn HW, Jr., Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. Ophthalmology 1998;105:1004-10.
5. Adenis JP, Mounier M, Salomon JL, Denis F. Human vitreous penetration of imipenem. Eur.J.Ophthalmol. 1994;4:115-17.
6. Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental Staphylococcus aureus endophthalmitis. Am.J.Ophthalmol. 1996;121:310-17.
7. Aguilar HE, Meredith TA, el Massry A, Shaarawy A, Kincaid M, Dick J et al. Vancomycin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. Retina 1995;15:428-32.
8. Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, Kincaid M, Dick J. Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. Retina 1995;15:154-59.
9. Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA, Shah GK, Fischer DH, Maguire JI. Treatment strategies for postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. Ophthalmology 1999;106:2395-401.
10. Altan T, Acar N, Kapran Z, Unver YB, Yurttaser S, Kucuksumer Y et al. Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery: success of initial therapy, visual outcomes and related factors. Retina 2009.
11. Axelrod JL, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ. Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics. Am.J.Ophthalmol. 1985;100:570-75.
12. Bach M, Rover J. [Prognostic value of ERG, ultrasound and VEP in vitreous body hemorrhage]. Fortschr.Ophthalmol. 1984;81:274-76.
13. Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. Arch.Ophthalmol. 1997;115:357-61.

14. Baum J, Peyman GA, Barza M. Intravitreal administration of antibiotic in the treatment of bacterial endophthalmitis. III. Consensus. *Surv.Ophthalmol.* 1982;26:204-06.
15. Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986;232:977-80.
16. Binder C, de Kaspar HM, Engelbert M, Klauss V, Kampik A. [Bacterial colonization of conjunctiva with *Propionibacterium acnes* before and after polyvidon iodine administration before intraocular interventions]. *Ophthalmologe* 1998;95:438-41.
17. Binder CA, Mino dK, Klauss V, Kampik A. [Preoperative infection prophylaxis with 1% polyvidon-iodine solution based on the example of conjunctival staphylococci]. *Ophthalmologe* 1999;96:663-67.
18. Bornfeld N, Wessing A. Erkrankungen der Netzhaut. In: Axenfeld T, Pau H, eds. Stuttgart, New York, Jena: Gustav-Fischer-Verlag, 1992:385-86.
19. Breitbach R, Spitznas M. [Perioperative risk of infection in cataract surgery]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1991;198:94-98.
20. Busbee BG. Advances in knowledge and treatment: an update on endophthalmitis. *Curr.Opin.Ophthalmol.* 2004;15:232-37.
21. Campochiaro PA, Lim JJ. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 1994;112:48-53.
22. Chang DF. Reducing the risk of endophthalmitis after cataract surgery. *J.Cataract Refract.Surg.* 2007;33:2008-09.
23. Cowan CL, Jr., Madden WM, Hatem GF, Merritt JC. Endogenous *Bacillus cereus* panophthalmitis. *Ann.Ophthalmol.* 1987;19:65-68.
24. D'Amico DJ, Caspers-Velu L, Libert J, Shanks E, Schrooyen M, Hanninen LA et al. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. *Am.J.Ophthalmol.* 1985;100:264-75.
25. Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br.J.Ophthalmol.* 1999;83:1050-55.
26. Demols P. [Intravitreal injections of corticoids]. *Bull.Soc.Belge Ophtalmol.* 2007;117-23.
27. Deramo VA, Lai JC, Winokur J, Luchs J, Udell IJ. Visual outcome and bacterial sensitivity after methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated acute endophthalmitis. *Am.J.Ophthalmol.* 2008;145:413-17.
28. Elston RA, Chattopadhyay B. Postoperative endophthalmitis. *J.Hosp.Infect.* 1991;17:243-53.

29. Engelbert M, Mino dK, Mette M, Thiel M, Ta CN, Grasbon T et al. Intravenous treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: imipenem versus the combination of ceftazidime and amikacin. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2003;241:1029-36.
30. Engelbert M, Mino dK, Thiel M, Grasbon T, Ta CN, Schulze-Schwering M et al. Intravitreal vancomycin and amikacin versus intravenous imipenem in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2004;242:313-20.
31. Engstrom RE, Jr., Mondino BJ, Glasgow BJ, Pitschekian-Halabi H, Adamu SA. Immune response to *Staphylococcus aureus* endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1991;32:1523-33.
32. Forster RK. Endophthalmitis. In: Duane TD, Jaeger EA, eds. *Duane's clinical ophthalmology*, revised ed. Philadelphia: Harper & Row, 1984; 4, chapter 24, 1-21
33. Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, Feron E, Peperkamp E, Veckeneer M et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2005;243:1200-05.
34. Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, van Meurs JC. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2005;243:1186-89.
35. Graham RO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1974;92:149-54.
36. Grasbon T, Mino dK, Klauss V. [Coagulase-negative staphylococci in normal and chronically inflamed conjunctiva]. *Ophthalmologie* 1995;92:793-801.
37. Gregory M, Callegan MC, Gilmore MS. Role of bacterial and host factors in infectious endophthalmitis. *Chem.Immunol.Allergy* 2007;92:266-75.
38. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am.J.Ophthalmol.* 1996;122:1-17.
39. Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M. Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery. *Ophthalmologica* 1997;211 Suppl 1:62-67.
40. Hassan IJ, MacGowan AP, Cook SD. Endophthalmitis at the Bristol Eye Hospital: an 11-year review of 47 patients. *J.Hosp.Infect.* 1992;22:271-78.
41. Haut J, Liotet S, Quesnot S. [Role of antisepsis in the preventive chemo-antibiotic treatment of postoperative endophthalmitis]. *J.Fr.Ophtalmol.* 1993;16:595-601.

42. Hughes DS, Hill RJ. Infectious endophthalmitis after cataract surgery. *Br.J.Ophthalmol.* 1994;78:227-32.
43. Javitt JC, Street DA, Tielsch JM, Wang Q, Kolb MM, Schien O et al. National outcomes of cataract extraction. Retinal detachment and endophthalmitis after outpatient cataract surgery. Cataract Patient Outcomes Research Team. *Ophthalmology* 1994;101:100-05.
44. Jett BD, Jensen HG, Atkuri RV, Gilmore MS. Evaluation of therapeutic measures for treating endophthalmitis caused by isogenic toxin-producing and toxin-nonproducing *Enterococcus faecalis* strains. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1995;36:9-15.
45. Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF, Barza M, Wilson LA, Barr CC et al. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997;104:261-72.
46. Jonas JB, Budde WM. Early versus late removal of retained intraocular foreign bodies. *Retina* 1999;19: 193-97.
47. Jonas JB, Knorr HL, Budde WM. Prognostic factors in ocular injuries caused by intraocular or retrobulbar foreign bodies. *Ophthalmology* 2000;107:823-28.
48. Kampik A, Heidenkummer HP. Management of acute endophthalmitis. The european standpoint. In: Bialasiewicz AA, Schaal KP, eds. *Update on Infectious Diseases of the Eye. Nosocomial infections.* Buren, the Netherlands: Aeolus Press, 1994: 325-31.
49. Kanski JJ. *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie.* New York: Georg-Thieme-Verlag, 1996.
50. Kasbeer RT, Peyman GA, May DR, Homer PI. Penetration of amikacin into the aphakic eye. *Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin.Exp.Ophthalmol.* 1975;196:85-94.
51. Kattan HM, Flynn HW, Jr., Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991;98:227-38.
52. Kawasaki K, Ohnogi J. Nontoxic concentration of antibiotics for intravitreal use evaluated by human in-vitro ERG. *Doc.Ophthalmol.* 1988;70:301-08.
53. Kawasaki K, Ohnogi J, Okayama Y, Yonemura D. Effects of antibiotics on the in vitro ERG of the albino rabbit. Penicillins and cephalosporins antibiotics. *Doc.Ophthalmol.* 1987;66:75-84.
54. Kern JA, Lamb RJ, Reed JC, Daniele RP, Nowell PC. Dexamethasone inhibition of interleukin 1 beta production by human monocytes. Posttranscriptional mechanisms. *J.Clin.Invest* 1988;81:237-44.
55. Klauss V, de Kaspar HM, Kampik A. Endophthalmitis. In: Kampik A, Grehn F, (eds) *Bücherei des Augenarztes.* Stuttgart: Ferdinand-Enke-Verlag, 1998; 138:122-28.

56. Krieglstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M. Atlas der Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999; 11: 234-36.
57. Kunimoto DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan U et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part II. Posttraumatic endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. Am.J.Ophthalmol. 1999;128:242-44.
58. Lalwani GA, Flynn HW, Jr., Scott IU, Quinn CM, Berrocal AM, Davis JL et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. Ophthalmology 2008;115:473-76.
59. Lalwani GA, Flynn HW, Jr., Scott IU, Quinn CM, Berrocal AM, Davis JL et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. Ophthalmology 2008;115:473-76.
60. Lang GK. Sympathische Ophthalmie. In: Lang GK (ed), Augenheilkunde. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 1998; 218-19.
61. Lee WR. Ophthalmic histopathology. London: Springer-Verlag, 2002; 6:128-33
62. Liu F, Kwok AK, Cheung BM. The efficacy of intravitreal vancomycin and dexamethasone in the treatment of experimental bacillus cereus endophthalmitis. Curr.Eye Res. 2008; 33: 761-68.
63. Liu SM, Way T, Rodrigues M, Steidl SM. Effects of intravitreal corticosteroids in the treatment of Bacillus cereus endophthalmitis. Arch.Ophthalmol. 2000;118:803-06.
64. Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, Perlman I. The effects of Depo-Medrol preservative on the rabbit visual system. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1991;32:3053-60.
65. Loewenstein A, Zemel E, Lazar M, Perlman I. Drug-induced retinal toxicity in albino rabbits: the effects of imipenem and aztreonam. Invest Ophthalmol.Vis.Sci. 1993;34:3466-76.
66. Lubin JR, Albert DM, Weinstein M. Sixty-five years of sympathetic ophthalmia. A clinicopathologic review of 105 cases (1913--1978). Ophthalmology 1980;87:109-21.
67. Lund OE, Kampik A. [Vitreotomy in endophthalmitis]. Klin.Monatsbl.Augenheilkd. 1983;182:30-35.
68. Luther TT, Bartz-Schmidt KU. [Endophthalmitis]. Ophthalmologe 1999;96:758-71.
69. Mac Rae SM, Brown B, Edelhauser HF. The corneal toxicity of presurgical skin antiseptics. Am.J.Ophthalmol. 1984;97:221-32.

70. Majji AB, Jalali S, Das T, Gopinathan U. Role of intravitreal dexamethasone in exogenous fungal endophthalmitis. *Eye* 1999;13 (Pt 5):660-65.
71. Maneschg O, Csakany B, Nemeth J. [Ultrasonographic findings in endophthalmitis following cataract surgery : A review of 81 cases.]. *Ophthalmologie* 2008.
72. Mao LK, Flynn HW, Jr., Miller D, Pflugfelder SC. Endophthalmitis caused by *Staphylococcus aureus*. *Am.J.Ophthalmol.* 1993;116:584-89.
73. Margo CE, Mames RN, Guy JR. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis. Report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 1994;101:1298-301.
74. Masket S. Preventing, diagnosing, and treating endophthalmitis. *J.Cataract Refract.Surg.* 1998;24:725-26.
75. Maxwell DP, Jr., Brent BD, Diamond JG, Wu L. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:1370-75.
76. Meltzer DW. Sterile hypopyon following intraocular lens surgery. *Arch.Ophthalmol.* 1980;98:100-04.
77. Menikoff JA, Speaker MG, Marmor M, Raskin EM. A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:1761-68.
78. Meredith TA. Posttraumatic endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1999;117:520-21.
79. Meredith TA, Aguilar HE, Drews C, Sawant A, Gardner S, Wilson LA et al. Intraocular dexamethasone produces a harmful effect on treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 1996;94:241-52.
80. Meredith TA, Aguilar HE, Miller MJ, Gardner SK, Trabelsi A, Wilson LA. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1990;108:857-60.
81. Meredith TA, Trabelsi A, Miller MJ, Aguilar E, Wilson LA. Spontaneous sterilization in experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1990;31:181-86.
82. Mino dK, Grasbon T, Kampik A. Automated surgical equipment requires routine disinfection of vacuum control manifold to prevent postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107:685-90.
83. Mino dK, Kollmann M, Klauss V. [Endophthalmitis. Importance of microbiologic studies for therapy and prognosis]. *Ophthalmologie* 1993;90:726-36.
84. Mino dK, Neubauer AS, Molnar A, Hoepfner AS, Ta CN, Grasbon T et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002;109:687-93.

85. Mochizuki K, Torisaki M, Kawasaki K, Shirao Y, Yamashita Y, Kitano K et al. Retinal toxicity of antibiotics: evaluation by electroretinogram. *Doc.Ophthalmol.* 1988;69:195-202.
86. Moschos M, Grigoras G, Panagakis E, Kontogeorgos G, Zafiropoulos N, Brouzas D. ERG and electron microscopic findings after intravitreal use of aminoglycosides. *Ann.Ophthalmol.* 1990;22:255-8, 262.
87. Mulhern MG, Condon PI, O'Keefe M. Endophthalmitis after astigmatic myopic laser in situ keratomileusis. *J.Cataract Refract.Surg.* 1997;23:948-50.
88. Newell FW. Intraocular inflammations. In: Newell FW (ed). *Ophthalmology. Principles and concepts.* 7th ed. Mosby-Year Book: 1992; 19: 327-30.
89. O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J.Cataract Refract.Surg.* 2007;33:1790-800.
90. O'Day DM. Value of a centralized surveillance system during a national epidemic of endophthalmitis. *Ophthalmology* 1985;92:309-15.
91. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994;101:832-38.
92. Ou JI, Ta CN. Endophthalmitis prophylaxis. *Ophthalmol.Clin.North Am.* 2006;19:449-56.
93. Ozer-Arasli A, Schwenn O, Dick B, Pfeiffer N. [Endophthalmitis after cataract surgery: long-term follow-up]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1997;211:178-82.
94. Park SS, Samiy N, Ruoff K, D'Amico DJ, Baker AS. Effect of intravitreal dexamethasone in treatment of pneumococcal endophthalmitis in rabbits. *Arch.Ophthalmol.* 1995;113:1324-29.
95. Park SS, Vallar RV, Hong CH, von Gunten S, Ruoff K, D'Amico DJ. Intravitreal dexamethasone effect on intravitreal vancomycin elimination in endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1999;117:1058-62.
96. Peyman GA, Daun M. Prophylaxis of endophthalmitis. *Ophthalmic Surg.* 1994;25:671-74.
97. Peyman GA, May DR, Homer PI, Kasbeer RT. Penetration of gentamicin into the aphakic eye. *Ann.Ophthalmol.* 1977;9:871-80.
98. Pleyer U, Mondino BJ, Adamu SA, Pitchekian-Halabi H, Engstrom RE, Glasgow BJ. Immune response to *Staphylococcus epidermidis*-induced endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1992;33:2650-63.
99. Romero CF, Rai MK, Lowder CY, Adal KA. Endogenous endophthalmitis: case report and brief review. *Am.Fam.Physician* 1999;60:510-14.

100. Roth DB, Flynn HW, Jr. Distinguishing between infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone injection. *Am.J.Ophthalmol.* 2008;146:346-47.
101. Salamon SM, Friberg TR, Luxenberg MN. Endophthalmitis after strabismus surgery. *Am.J.Ophthalmol.* 1982;93:39-41.
102. Saleh M, Jehl F, Prevost G, Speeg-Schatz C, Bourcier T. [Advantages of corticosteroids in managing acute bacterial postoperative endophthalmitis]. *J.Fr.Ophthalmol.* 2008;31:825-33.
103. Samson CM, Foster CS. Chronic postoperative endophthalmitis. *Int.Ophthalmol.Clin.* 2000;40:57-67.
104. Schemmer GB, Driebe WT, Jr. Posttraumatic *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1987;105:342-44.
105. Schmidseder E, Mino dK, Klauss V, Kampik A. [Post-traumatic endophthalmitis after penetrating eye injuries. Risk factors, microbiological diagnosis and functional outcome]. *Ophthalmologie* 1998;95:153-57.
106. Schmidt RF. In: Schmidt RF, ed. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1993; 276-87.
107. Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Pfeiffer N. Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* 1999;106:1869-77.
108. Scott IU, Flynn HW, Jr., Feuer W. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. A case-report study. *Ophthalmology* 1995;102:1925-31.
109. Scott IU, Flynn HW, Jr., Feuer W, Pflugfelder SC, Alfonso EC, Forster RK et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1864-70.
110. Shah GK, Stein JD, Sharma S, Sivalingam A, Benson WE, Regillo CD et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107:486-89.
111. Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B, Flynn HW, Jr., Murray TG, Feuer WJ et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005;25:751-58.
112. Smith MA, Sorenson JA, D'Aversa G, Mandelbaum S, Udell I, Harrison W. Treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis with intravitreal vancomycin and intravitreal dexamethasone. *J.Infect.Dis.* 1997;175:462-66.
113. Somani S, Grinbaum A, Slomovic AR. Postoperative endophthalmitis: incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome. *Can.J.Ophthalmol.* 1997;32:303-10.
114. Speaker MG, Menikoff JA. Postoperative endophthalmitis: pathogenesis, prophylaxis, and management. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1993;33:51-70.

115. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639-49.
116. Streilein JW. Regulation of ocular immune responses. *Eye* 1997;11 (Pt 2):171-75.
117. Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog.Retin.Eye Res.* 1999;18:357-70.
118. Sunaric-Megevand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br.J.Ophthalmol.* 1997;81:1006-15.
119. Ta CN, He L, Mino dK. In vitro antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Eye* 2008.
120. Thompson WS, Rubsamen PE, Flynn HW, Jr., Schiffman J, Cousins SW. Endophthalmitis after penetrating trauma. Risk factors and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 1995;102:1696-701.
121. Verbraeken HE. Endophthalmitis after lens extraction. *Doc.Ophthalmol.* 1994;87:153-58.
122. von Keyserlingk J, Beck R, Fischer U, Hehl EM, Guthoff R, Drewelow B. Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humours of patients by different topical application modes. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1997;53:251-55.
123. Waheed S, Ritterband DC, Greenfield DS, Liebmann JM, Seedor JA, Ritch R. New patterns of infecting organisms in late bleb-related endophthalmitis: a ten year review. *Eye* 1998;12 (Pt 6):910-15.
124. Wilson FM. Causes and prevention of endophthalmitis. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1987;27:67-73.
125. Yildirim O, Oz O, Aslan G, Cinel L, Delialioglu N, Kanik A. The efficacy of intravitreal levofloxacin and intravitreal dexamethasone in experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Ophthalmic Res.* 2002;34:349-56.
126. Yoshizumi MO, Lee GC, Equi RA, Kim IT, Pitchenkian-Halabi H, Adamu SA et al. Timing of dexamethasone treatment in experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Retina* 1998;18:130-35.
127. Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I. Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1995;36:1875-84.

G. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. V. Klauß für die Überlassung des Themas und die geduldige und wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Vielmals danke ich Herrn Prof. Dr. A. Kampik, Direktor der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und der Vorstellung auf der ARVO 1999.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. H. Miño de Kaspar für die vielen richtungweisenden Anregungen und die jederzeit bereitwillig und freundlich gewährte Unterstützung bei der theoretischen wie praktischen Durchführung dieser Arbeit. Sie hat durch ihre unermüdliche Motivation dieser Arbeit letztlich zum Abschluss verholfen.

Die Zusammenarbeit mit Frau Dr. Angela Höpfner während des experimentellen Teils dieser Dissertation in Pamplona war ein einzigartiges, ausnahmslos positives Beispiel für bedingungslose Teamarbeit. Danke dafür.

Herrn Dr. Martin Thiel danke ich für die Hilfe bei der Beurteilung und Ausarbeitung der histologischen Ergebnisse.

Mein aufrichtiger Dank gilt dem Team des Histologielabors für die Unterstützung bei der Herstellung der histologischen Präparate und dem Team des Fotolabors für die Anfertigung der Bilddokumente.

Danken möchte ich auch der Hannelore-Zimmermann-Stiftung für die Förderung der Arbeitsgruppe Endophthalmitis.

Frau Dr. rer. nat. Begonia Sesma Bea hat uns in Pamplona nicht nur mikrobiologische Materialien zur Verfügung gestellt, sondern durch ihre Gastfreundschaft und den kollegialen Beistand den Forschungsaufenthalt in einem fremden Land erheblich erleichtert.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die immer für mich da ist.

H. Lebenslauf

Martina Zahneisen, geborene Mette

08.04.1974	geboren in München
1980 – 1984	Grundschule an der Bazeillesstraße, München
1984 – 1993	Wilhelmsgymnasium in München mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am 09.07.1993
1994 – 1996	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1996 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München mit Abschluss des Staatsexamens am 07.11.2000
2000 – 2002	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses München Pasing
01.06.2002	Approbation
2002 – 2006	Facharztausbildung in der Frauenklinik des Klinikums München Pasing (Chefarzt: Prof. Dr. F. Fischbach)
12.06.2006	Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2006 – 2008	Tätigkeit als Fachärztin in der Frauenklinik des Klinikums München Pasing
01.04.2008	Niederlassung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in München