

---

**Imipenem in der intravenösen antibiotischen  
Prophylaxe und Therapie der experimentellen  
Endophthalmitis durch *Staphylococcus aureus***

Michael Engelbert

---



München 2005

Aus der Augenklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Imipenem in der intravenösen antibiotischen Prophylaxe und Therapie  
der experimentellen Endophthalmitis durch *Staphylococcus aureus***

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

Vorgelegt von  
Michael Engelbert  
aus München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Klauss  
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. rer. nat. W. Fischer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Griese  
Prof. Dr. med. H.-W. Pfister

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

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 2005

**1. Einleitung**

1.1. Kontroverse in Endophthalmitistherapie und -prophylaxe	6
1.2. Begriffsdefinition	8
1.3. Historischer Rückblick	8
1.4. Inzidenz	9
1.5. Ätiologie und Pathogenese	10
1.6. Klinik	12
1.7. Differentialdiagnose	14
1.8. Prävention	14
1.8.1. Präoperative Desinfektion mit Polyvidon-Jod	15
1.8.2. Lokale Antibiotika	15
1.8.3. Postoperative subkonjuntivale Antibiotikagabe	16
1.8.4. Antibiotika in der Spülflüssigkeit	16
1.8.5. Postoperative Gabe von Antibiotika in die Vorderkammer	17
1.8.6. Intravitreale Injektion von Antibiotika	17
1.8.7. Intravenöse antibiotische Prophylaxe	17
1.8.8. Gefahren der antibiotischen Prophylaxe	18
1.9. Labordiagnostik	18
1.10. Therapie	20
1.10.1. Intravitreale Antibiotikagabe	20
1.10.2. Intravenöse Antibiotikagabe	21
1.11. Prognose	24

**2. Material und Methode**

2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	27
2.2. Versuchstiere und Anästhesie	27
2.3. Herstellung einer Bakteriensuspension mit definierter Keimzahl	28
2.4. Infektion des Glaskörpers mit <i>S.aureus</i>	28
2.5. Bestimmung der Erregermenge im Glaskörper	28
2.6. Auswertung der klinischen Verlaufsbeurteilungen	29
2.7. Auswertung der histologischen Befunde	29
2.8. Statistische Auswertung	30

**3. Experimenteller Teil**

3.1. <b>Intravenöse Prophylaxe mit Imipenem</b>	32
3.1.1. Material und Methode	32
3.1.2. Studiendesign	32
3.1.3. Ergebnisse	33

<b>3.2. Intravenösen Therapie mit Imipenem im Vergleich zur Kombination Ceftazidim und Amikacin</b>	
3.2.1. Material und Methode	38
3.2.2. Studiendesign	38
3.2.3. Ergebnisse	38
<b>3.3. Intravenöse Therapie mit Imipenem im Vergleich zur intraokulären Eingabe von Vancomycin und Amikacin</b>	
3.3.1. Material und Methode	45
3.3.2. Studiendesign	45
3.3.3. Ergebnisse	46
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Kontroverse über antimikrobiellen Prophylaxe und Therapie der Endophthalmitis	52
4.2. Das Modell der akuten Endophthalmitis mit <i>S. aureus</i> im Kaninchenauge	52
4.3. Neue experimentelle Befunde	54
4.3.1. Intravenöse Prophylaxe mit Imipenem	54
4.3.2. Intravenöse Therapie mit Imipenem vs. Ceftazidim und Amikacin	57
4.3.3. Intravenöse Therapie mit Imipenem vs. intraokuläre Eingabe von Vancomycin und Amikacin	60
<b>5. Zusammenfassung</b>	63
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	64
<b>7. Danksagung</b>	73
<b>8. Lebenslauf</b>	74

## 1. Einleitung

### 1.1. Kontroverse in Endophthalmitistherapie und -prophylaxe - Studienziel

Die bakterielle Endophthalmitis zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach intraokulären Eingriffen. Trotz der niedrigen Inzidenz, verglichen mit allgemeinchirurgischen Operationen, wird sie gefürchtet, da sie im besten Fall in einem suboptimalen Visus resultiert, im schlimmsten Fall den Verlust des betroffenen Auges bedeutet. Dies ist inakzeptabel für eine Komplikation, die meistens nach einem elektiven Eingriff, nämlich der Kataraktextraktion vorkommt, zumal immer mehr Patienten in immer früheren Stadien der Linsentrübungen mit gutem präoperativem Visus operiert werden und die Erwartungen an den Behandlungserfolg hoch sind.

Trotz neuer Operationstechniken und verschiedener Strategien zur Prophylaxe hat sich die Inzidenz der Endophthalmitis in den letzten Jahrzehnten nicht nennenswert verringert; die absolute Fallzahl ist wegen der steigenden Zahl der intraokulären Eingriffe eher gestiegen. Im Gegensatz zu anderen chirurgischen Disziplinen gibt es in der Augenheilkunde keine allgemein akzeptierte Prophylaxestrategie, welche auf der Basis einer kontrollierten und randomisierten Studie erstellt wurde und welche eine Senkung der postoperativen Infektionsrate zur Folge gehabt hätte. Deshalb werden von Augenärzten uneinheitlich und ohne schlüssigen Nachweis von entsprechender Wirkung prä- und postoperative Antibiotika lokal getropft oder injiziert. Da die Endophthalmitis oft nicht früh genug erkannt und therapiert werden kann, sind bessere Strategien zur Prophylaxe zu fordern.

Die Therapie der Endophthalmitis hat sich in den letzten Jahrzehnten revolutioniert. Die Entwicklung der Vitrektomie ermöglicht es, den infizierten Glaskörper mitsamt Mikroorganismen und Entzündungszellen sowie deren toxischen Mediatoren und Abbauprodukten zu entfernen, während früher die intraokuläre Eingabe von Antibiotika und die lokale und systemische Antibiose die einzigen Therapiemöglichkeiten darstellten. Vor allem Patienten mit schwerer Endophthalmitis scheinen von der Vitrektomie zu profitieren.

Ein Streitpunkt in der Behandlung ist aber nach wie vor, ob es bestimmte Endophthalmitisfälle gibt, die im Frühstadium erfolgreich mit intravenösen Antibiotika allein therapiert werden können und ob sich neben der imperativen

intraokulären Therapie bei manifester Endophthalmitis neben der intraokulären Therapie intravenöse Antibiotika günstig auf den Behandlungserfolg auswirken.

Die amerikanische Endophthalmitis Vitrectomy Study Group hat versucht, diese Fragen in einer randomisierten Multicenter-Studie zu klären. In dieser Studie konnten die Autoren keinen zusätzlichen günstigen Effekt einer systemischen Antibiose mit Ceftriaxon und Amikazin neben der intraokulären Antibiotikagabe feststellen.

In der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wird seit mehreren Jahren Imipenem für die systemische Endophthalmitistherapie verwendet. Imipenem zeichnet sich durch besonders gute Penetration in den Glaskörper und geringe Retinotoxizität aus, weshalb es sich für die Behandlung intraokulärer Infektionen hervorragend eignet. Obwohl der Eindruck besteht, dass Imipenem einen positiven Effekt auf den Verlauf der behandelten Endophthalmitiden hatte, erschien es interessant, die Effizienz von Imipenem in Endophthalmitisprophylaxe und -therapie in einer randomisierten Studie zu untersuchen. Wegen der niedrigen Inzidenz und um möglichst viele unwägbar Variable eliminieren zu können, sollten die folgenden Fragen in einem Kaninchenmodell der bakteriellen Endophthalmitis untersucht werden:

1. Kann die systemische Prophylaxe mit Imipenem das Auftreten einer experimentell induzierten Endophthalmitis verhindern?
2. Ist die systemische Therapie der Endophthalmitis mit Imipenem wirksamer als die Kombination von Ceftriaxon und Amikazin, die von der Endophthalmitis Vitrectomy Study Group gewählt worden war?
3. Wie wirkt die systemische Therapie der Endophthalmitis mit Imipenem im Vergleich zu intraokulären Antibiotika auf den Therapieerfolg? Ergibt sich ein zusätzlicher Effekt durch die Kombination mit intraokulären Antibiotika?

Dementsprechend gliedert sich die folgende Studie in drei Teile, deren Methoden für alle Teile weitgehend identisch sind und daher gesammelt in einem Teil abgehandelt werden. Die übrige Arbeit gliedert sich jeweils in einen experimentellen Teil mit Einleitung, Material und Methode (unter Verweis auf die allgemeine Methodologiesektion), Studiendesign und Ergebnisse, welche dann im Diskussionsteil erörtert und in der Zusammenfassung abschliessend interpretiert werden.

## **1.2. Begriffsdefinition**

Streng genommen umfasst der Begriff "Endophthalmitis" jede Art der intraokulären Entzündung. Im allgemeinen klinischen Gebrauch bezieht er sich jedoch ausschliesslich auf bakterielle und mykotische Infektionen des Augeninneren und nicht auf Uveitiden und Entzündungen von Netz- und Aderhaut mit anderer Ursache, wie autoimmune oder viral/parasitäre Erkrankungen.

Unterschieden wird zwischen exogener Endophthalmitis und endogener Endophthalmitis. Exogene Endophthalmitiden werden durch mikrobielle Erreger hervorgerufen, die nach intraokulären Eingriffen und penetrierenden Verletzungen des Auges aus der Umwelt oder von der periorbitalen Epidermis oder Bindehaut ins Augeninnere gelangen. Endogene Endophthalmitiden sind weitaus seltener und entstehen als Folge einer septischen Streuung von Mikroorganismen, die einem Fokus im Körper des Patienten entstammen, wie etwa einer bakteriell besiedelten Herzklappe (Burns, 1979, McCue und Dreher, 1979). Sie können aber auch iatrogen oder bei intravenösem Drogengebrauch in den Kreislauf gelangen (Rose, 1978, Freeman et al., 1974, Aguilar et al., 1979). Ihrerseits bleibt die exogene Endophthalmitis in der Regel auf das Auge beschränkt und streut nicht.

Die Endophthalmitis kann entsprechend ihrem Verlauf und Inkubationszeit als akut oder fulminant (innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen) oder als chronisch (Wochen bis Monate) bezeichnet werden. Meistens werden akute Endophthalmitiden durch virulente Erreger wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Pseudomonaden hervorgerufen (Johnson et al., 1997, Aaberg, Jr. et al., 1998), während die chronischen Endophthalmitiden durch normalerweise harmlose Bakterien der eigenen Normalflora, vor allem *Staphylococcus* und Verwandte, sowie *Propionibakterium acnes* ausgelöst werden (Meisler et al., 1986, Ficker et al., 1987, Pedersen, 1988).

## **1.3. Historischer Rückblick**

Diagnose und Therapie der Endophthalmitis haben sich in den letzten 40 Jahren erheblich weiterentwickelt. Vor dem Jahre 1964 wurde die Diagnose Endophthalmitis aufgrund des klinischen Bildes und der konjunktivaler Kultureergebnisse gestellt, bis Theodore (Theodore, 2002) nachwies, dass sich Kulturen, die aus dem Kammerwasser und von der Bindehaut gewonnen worden waren, durchaus



unterscheiden konnten. Eine Zeitlang war die Aspiration und Kultur von Kammerwasser Standard, bis sich im Jahre 1974 der Glaskörper als beste diagnostische Material erwies (Forster, 1974), da Kammerwasserkulturen oft keimfrei sind, während im hinteren Augensegment eine aktive Infektion fortschreitet. Folgerichtig wurde die Glaskörperaspiration und –kultur zur Standarddiagnostik erhoben.

Die ersten Versuche mit direkter intraokulärer Eingabe von Antibiotika fanden schon im Jahre 1944 statt, waren jedoch nicht sonderlich erfolgreich. Erst in den 70er Jahren wiesen Peyman (Daily et al., 1973) und Forster (Forster, 1974) unabhängig voneinander die Wirksamkeit einer solchen lokalen Antibiose nach. Die von ihnen verwendete Kombination eines Aminoglykosides mit einem Cephalosporin oder Vancomycin ist noch heute die empirische Standardtherapie für die bakterielle Endophthalmitis. Besonders akute Endophthalmitiden konnten jedoch auch damit nicht erfolgreich behandelt werden, und erst die Entwicklung der Vitrektomie, welche die Entfernung des infizierten Glaskörpers mitsamt Erregern, Entzündungszellen und deren toxischer Produkte erlaubte, brachte eine neue therapeutische Chance (Peyman et al., 1980). Obwohl die umfangreiche Endophthalmitis Vitrectomy Study (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995) versucht hat, Richtlinien zur chirurgischen Therapie der Endophthalmitis aufzustellen, sind die Indikationen zur Vitrektomie nach wie vor umstritten. Fest steht, dass Patienten mit einer Sehschärfe schlechter als “Wahrnehmung von Handbewegung” bei initialer Vorstellung von der Vitrektomie profitieren.

#### **1.4. Inzidenz**

Aus den Vereinigten Staaten von Amerika wurden im Jahr 1990 etwa 1200 postoperative Endophthalmitisfälle gezählt (Kattan et al., 1991), meist nach intraokulären Eingriffen (Panda et al., 1999), vor allem nach Kataraktextraktion (Hughes und Hill, 1994), wo die Inzidenz in den USA und Deutschland etwa 0.08 % beträgt (Aaberg, Jr. et al., 1998, Schmitz et al., 1999), aber auch nach geringfügigeren Eingriffen wie radialer Keratotomie (Gelender et al., 1982), posteriorer Kapsulotomie (Driebe, Jr. et al., 1986), Vorderkammerparazentese (Prokop, 1984) und Linsenreposition (Joondeph und Joondeph, 1986). Die Inzidenz nach Trabekulektomie (Katz et al., 1985) und Hornhauttransplantation (Aiello et al., 1993)

ist ungefähr 4 – 9 fach so hoch. Diese Eingriffe werden aber im Vergleich zur Staroperation seltener durchgeführt. Prinzipiell kann eine Endophthalmitis nach allen Eingriffen auftreten, die auch nur für kurze Zeit die Hornhaut/Sklera-Barriere durchbrechen.

### **1.5. Ätiologie und Pathogenese**

Die häufigsten Endophthalmitiserreger, nämlich *S.epidermidis* und *S. aureus* stammen überwiegend aus der patienteneigenen konjunktivalen und periorbitalen Flora (Bannerman et al., 1997, Speaker et al., 1991). Ausserdem können während eines intraokulären Eingriffs Mikroorganismen über vom Hersteller kontaminierte Linsen (Pettit et al., 1980), Spüllösungen (O'Day, 1985) oder Schlauchsysteme (Mino de Kaspar et al., 2000), aber selbstverständlich auch durch unzureichende Sterilisation und nachlässige Handhabung der aseptischen Arbeitsweise über Instrumente ins Auge gelangen. Die ophthalmologische Literatur belegt die mikrobielle Kontamination der Vorderkammer nach Kataraktoperation in alarmierender Häufigkeit, je nach Studie bis zu 40% (Feys et al., 1999, Feys et al., 1993, Dickey et al., 1991, Ariyasu et al., 1993, Egger et al., 1994, Srinivasan et al., 1999). Eine versehentliche Traumatisierung der Glaskörpermembran (Beyer et al., 1984) und Glaskörperverlust (Beyer et al., 1983) erleichtert dann den vorhandenen Bakterien das Vordringen in den Glaskörperraum.

Gelangen die Erreger nicht während der Operation oder durch eine Verletzung in das Auge, können leckende Nähte (Driebe, Jr. et al., 1986), Glaskörperzipfelchen, die in Wunden eingeklemmt wurden (Lindstrom und Doughman, 1979), oder Sickerkissen (Mandelbaum et al., 1985) Eintrittspforten darstellen. Werden Fäden entfernt, bevor die Wunde vollständig heilen konnte oder zu schnell absorbierbares Nahtmaterial verwendet (Gelender, 1982), entstehen unter Umständen lokale Wundspalten, durch die Erreger eindringen können. Bei intakter Naht können Fäden, die bis in die Vorderkammer reichen, als Dochte für Bakterien wirken (Confino und Brown, 1985). Insgesamt sind Wundkomplikationen für etwa ein Fünftel der Endophthalmitiden nach Kataraktextraktion mit Einsetzung einer Hinterkammerlinse oder sekundäre Linsenimplantation (Scott et al., 1995) verantwortlich gemacht worden (Driebe, Jr. et al., 1986).

Die am häufigsten isolierten Bakterien sind koagulase-negative Kokken, vornehmlich *Staphylococcus epidermidis* (70 % der züchtbaren Erreger) und andere grampositive Bakterien (24%), darunter *S. aureus* (10%), Streptokokken (9%) und seltener Enterokokken (2%). gramnegative machen etwa 6% der züchtbaren Erreger aus (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995). Das weniger virulente *Propionibacterium acnes* verursacht vor allem chronischen Endophthalmitiden, die relative indolent verlaufen und manchmal erst nach Monaten oder sogar Jahren Symptome verursachen (Fox et al., 1991, Friberg und Kuzma, 1990, Haimann et al., 1991). Von etwa 30% aller Glaskörperproben werden keine Erreger kultiviert. Das kann oft auf Probleme bei Gewinnung, Transport und Verarbeitung der Proben zurückgeführt. Infektionen durch *S. epidermidis* werden im Tiermodell vom Wirtsorganismus beseitigt und vielleicht handelt es sich bei vielen Kultur-negativen Endophthalmitiden um Infektionen, deren Erreger vom Immunsystem bereits eliminiert wurden, jedoch durch die Entzündung und Trübung der optischen Achse noch Symptome unterhalten.

*S. aureus* ist wesentlich virulenter als *S. epidermidis* und trotz einer schnell und kräftig einsetzenden Immunantwort kann sich *S. aureus* relativ ungehindert im Auginnenraum vermehren (fulminante Endophthalmitis), und führt zu einem meist schlechten Visusergebnis (Han et al., 1996). Das mag an der Vielzahl der Toxine liegen, die die Erreger während der Infektion produzieren, da ein *S. aureus* Mutant mit einer Deletion im quorum-sensing *agr*-Operon, welches die spätexponentielle Regulation vieler bekannter Virulenzfaktoren reguliert, in seiner Virulenz im Vergleich zum isogenen Stamm erheblich gemildert ist (Booth et al., 1995, Booth et al., 1997). Für Enterokokken wurde das Cytolysin als bedeutender Virulenzfaktor identifiziert (Jett et al., 1992, Stevens et al., 1992) und andere charakterisierte Virulenzfaktoren sind wahrscheinlich für die Schwere der Infektion bei anderen grampositiven und den gramnegativen Infektionen verantwortlich. *S. epidermidis* hingegen wird erfolgreich vom Immunsystem eliminiert und die begleitende Immunantwort ist relativ mild und vorübergehend (Meredith et al., 1990).

Die bakterielle Endophthalmitis ist durch eine schwere intraokuläre Entzündung gekennzeichnet und vermutlich trägt diese zum zellulären Schaden durch bakterielle Virulenzfaktoren und Metaboliten bei.

## 1.6. Klinik

Sehr virulente Keime wie B-Streptokokken, *Bacillus cereus* oder Pneumokokken rufen manchmal schon nach 24 Stunden ausgeprägte Symptome hervor (Jones et al., 1988, Davey, Jr. und Tauber, 1987, Salvanet-Bouccara et al., 1984). Organismen geringerer Virulenz können aber unter Umständen erst nach Wochen oder sogar Monaten auffällig werden (v.a. *Propionibacterium acnes*) und auch dann unter Umständen mit relativ milden Symptomen (Aldave et al., 1999, Clark et al., 1999, Samson und Foster, 2000).

Dem Patienten fällt zuerst eine Sehverschlechterung auf, daneben bestehen meist starke Schmerzen. Typische Symptome sind Lidschwellung, starke ziliäre Injektion, Chemosis und Hornhautödem mit einer von der Erregervirulenz abhängigen zellulären Infiltration. In der Vorderkammer manifestiert sich die Entzündung durch ein Tyndall-Phänomen, oft liegt ein Hypopyon vor, auch kann Fibrin in der Vorderkammer gefunden werden.

Die Eintrübung des Glaskörpers besteht zunächst nur aus vereinzelt Zellen, später kann ein massives Exsudat die ganze Pupille ausfüllen. Der Funduseinblick ist anfangs vermindert durch die Glaskörpereintrübungen. Eine Periphlebitis der retinalen Gefäße ist als frühes Zeichen beschrieben worden (Packer et al., 1983). Im fortgeschrittenen Stadium einer schweren Endophthalmitis erschwert die Eintrübung die Beurteilung des Fundus, am Ende geht der rote Augenhintergrundsreflex vollständig verloren. Dann läßt nur noch die Echographie die Verhältnisse im Bereich der Netz- und Aderhaut beurteilen (Hasenfratz, 1987).

Die akute Endophthalmitis im Endstadium imponiert durch ein fixiertes, unbewegliches und extrem schmerzhaftes Auge mit ausgeprägtem Lidödem und Lagophthalmus durch die starke Protrusio bulbi, die Bindehaut ist chemotisch und stark hyperämisch, die Hornhaut infiltriert und kann perforieren. Der Visus ist in diesem Stadium oft auf Nulla lux gesunken. Mit diesen ausgeprägten Lokalsymptomen kann ein reduzierter Allgemeinzustand mit Fieber und zentralnervöser Symptomatik einhergehen.

Dieses soeben beschriebenen Symptome beschreibt das Spektrum der möglichen Symptome im Verlauf einer Endophthalmitis. Die folgenden Angaben kommen aus der Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995). Die in dieser Studie beschriebenen Symptome und

klinischen Befunde können als repräsentativ für das initiale Bild einer Endophthalmitis nach Kataraktextraktion angesehen werden, da sie die umfangreichste prospektive und randomisierte Studie zu diesem Thema darstellt.

Allen Patienten mit Endophthalmitis fiel eine Sehverschlechterung auf und drei Viertel klagten über Schmerzen. Aufgrund dieser Symptome kam ein Viertel schon nach 3 Tagen zum Augenarzt, der Median der Zeit zwischen Operation und Vorstellung beim Ophthalmologen lag bei 6 Tagen; immerhin 22% wurden erst nach 2 bis 6 Wochen vorstellig. Patienten, die erst nach 6 Wochen Beschwerden hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die von der EVS als charakteristisch angesehenen Befunde, die als Einschlusskriterien für die Studie dienten, waren: Visus schlechter als 0,4 und Hypopyon oder Vorderkammer-, bzw. Glaskörpertrübung. 90% dieser Patienten sahen zu diesem Zeitpunkt schlechter als 5/200, die Sehschärfe weiterer 25% betrug nur noch Wahrnehmung von Lichtschein. Etwa ein Drittel der Patienten wiesen ein Hypopyon mit einer Höhe von mehr als 1,5 mm in der Vorderkammer auf. Am Augenhintergrund waren kleinere retinale Gefässe in 10% der Patienten und grosse retinale Gefässe in weiteren 10% sichtbar. Fundusrot ohne Details war in weiteren 10% vorhanden, in 67% der Patienten war kein Fundusrot mehr sichtbar.

Das klinische Bild bei Vorstellung wird entscheidend durch den Erreger bestimmt. Infektionen mit koagulasenegativen Organismen hatten die mildeste klinische Symptomatik.

Andere grampositive Infektionen in der EVS vor allem *S. aureus*, Streptokokken und seltener Enterokokken, sowie gramnegative Erreger rufen im Gegensatz zu den koagulase-negativen Staphylokokken schwere Symptome innerhalb kürzerer Zeit hervor. Die Symptome treten meistens innerhalb von 2 Tagen nach Kataraktoperation auf. Lidschwellung, grössere Hypopyonhöhe, afferenter Pupillendefekt und Verlust des roten Augenhintergrundsreflexes waren signifikant häufiger bei diesen grampositiven und gramnegativen Infektionen verbunden.

Die Endophthalmitis birgt erhebliche Komplikationen: bei 5% der Patienten der EVS entwickelte sich eine Netzhautablösung, bei 3% eine Phthisis bulbi, bei 1% intraokuläre Drücke von über 30 mm Hg (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995).

## **1.7. Differentialdiagnose**

Auch andere Ursachen können nach einer Operation zur Entzündung führen; dazu zählen im Auge verbliebene Linsenbestandteile, Fremdkörper oder chemische Lösungen (z.B. Rückstände von Poliermittel und Sterilisierungslösung für IOCL's) (Stark et al., 1980, Meltzer, 1980). Sie rufen eine sterile Entzündung hervor mit Symptomen, die denen einer Endophthalmitis sehr ähnlich sind: Schmerz und entzündliche Vorderkammerreaktion bis zur Ausbildung eines Hypopyon. Dieses sogenannte Toxic-Lens-Syndrome hatte früher Bedeutung, ist aber durch bessere Herstellungsmethoden mittlerweile weniger häufig und die meisten Fälle stellen heute wahrscheinlich sogenannte „lokalisierte Endophthalmitiden“ dar, nämlich Infektionen durch gering virulente Organismen wie *P. acnes* (Friedman et al., 1978, Jaffe et al., 1986, Meisler et al., 1987, Piest et al., 1987, Sawusch et al., 1989) dar, die sich im Kapselsack zusammenballen und dort für lange Zeit relativ symptomlos persistieren. Nach YAG-Kapsulotomien führen sie dann unter Umständen zu einer schweren Entzündung (Carlson und Koch, 1988).

Werden Teile der Iris oder des Glaskörpers in die Wunde eingeklemmt, gibt es manchmal Zeichen einer milden Entzündung; aus bisher unbekanntem Gründen reagieren aber manche Patienten postoperativ stärker als mit der gewöhnlichen leichten Iridozyklitis. Diese Entzündungen werden im Gegensatz zur toxischen Iritis nach Einsatz einer Hinterkammerlinse unter dem Begriff sterile Iritis zusammengefasst. Beiden sprechen auf eine Behandlung mit lokalem Kortison und Mydriatika gut an. Leider gibt es keine spezifischen klinischen Zeichen, die eine mikrobielle von einer sterilen Endophthalmitis trennen lassen (Verbraeken, 1994).

Gelegentlich werden auch rote Blutzellen in der Vorderkammer mit Entzündungszellen verwechselt.

## **1.8. Prävention**

Während die antibiotische Prophylaxe in der Allgemeinchirurgie nur „unsauberen“ Eingriffen, etwa in der Abdominalchirurgie vorbehalten ist, wird die antibiotische Prophylaxe in der Augenheilkunde wegen der potentiell verheerenden Folgen und schlechten Therapierbarkeit einer Endophthalmitis von der grossen Mehrheit der Augenärzte in unterschiedlicher Form praktiziert (Masket, 1998) und das, obwohl es

keine kontrollierten und randomisierten Studien gibt, die bewiesen, dass diese oder jene Strategie die Inzidenz der Endophthalmitis gesenkt hätte.

Da die Endophthalmitiserreger meistens offenbar der patienteneigenen periokulären Flora entstammen, ist es wohl sinnvoll, diese Flora präoperativ weitestmöglich zu beseitigen. Über die effektivste perioperative Prophylaxe der Endophthalmitis wird nach wie vor gestritten.

#### 1.8.1. Präoperative Desinfektion mit Polyvidon-Jod

Die präoperative periorbitale und konjunktivale Desinfektion mit Polyvidon-Jod wird in Deutschland von zwei Dritteln der operativen Augenärzte praktiziert (Schmitz et al., 1999) und reduziert als 1-5% Lösung die Anzahl von konjunktivalen Organismen (Binder et al., 1998, Binder et al., 1999, Hara et al., 1997) scheinbar ebenso wirkungsvoll wie die dreitägige präoperative Anwendung lokaler Antibiotika (Speaker und Menikoff, 1991). Über den Rückgang der postoperativen Endophthalmitis nach Anwendung von 5% Polyvidon-Jod Lösung wurde mehrfach berichtet (Schmitz et al., 1999, Bohigian, 1999). Allerdings ist zu bedenken, dass Polyvidon-Iod toxisch auf das Hornhautepithel wirkt (Alp et al., 2000) und in bestimmten Konzentrationen zu Trübungen führen kann, die den Eingriff erschweren. Andere Substanzen wie Chlorhexidin und Hexachlorophen habe sich als ausgesprochen Hornhaut-toxisch erwiesen (Mac Rae et al., 1984) und sind deshalb unbrauchbar.

#### 1.8.2. Lokale Antibiotika

Die präoperative Anwendung von örtlichem Polyvidon-Jod und Antibiotika reduziert die konjunktivale bakterielle Flora, vor allem wenn beides in Kombination verwendet wird (Binder et al., 1998, Binder et al., 1999, Apt et al., 1995). Lokal angewandte Antibiotika erster Präferenz in Deutschland und den USA sind heute die Fluoroquinolone (Masket, 1998, Schmitz et al., 1999); sie sind breit wirksam und gut verträglich und verfügen ausserdem über relativ günstige okuläre Pharmakokinetik. Trotzdem tritt die Endophthalmitis auch bei so prophylaktisch behandelten Patienten auf. In einer Serie von 65 Endophthalmitispatienten hatten 40% präoperativ lokale Antibiotika erhalten und 85% präoperative Antibiotika in anderer Form (Aaberg, Jr. et

al., 1998). Die isolierten Erreger waren gewöhnlich empfindlich für diese Antibiotika. Dies liegt wohl daran, dass lokal verabreichte Antibiotika keine oder nur vorübergehend bakterizide Spiegel im Glaskörper erreichen (Donnenfeld et al., 1997, Ozturk et al., 2000a, Ozturk et al., 2000b) und die Erreger dem Medikament nicht mehr ausgesetzt sind, sobald sie sich im Auge befinden (Donnenfeld et al., 1997, Liesegang, 2001).

### 1.8.3. Postoperative subkonjuntivale Antibiotikagabe

Die postoperative subkonjuntivale Antibiotikagabe wird von jedem zweiten deutschen operierenden Augenarzt (Schmitz et al., 1999) und von etwa jedem dritten amerikanischen Ophthalmologen (Masket, 1998) durchgeführt. Sie ergibt nur für begrenzte Zeit therapeutisch bedeutsame Glaskörperspiegel (Peyman und Daun, 1994, Barza et al., 1978). Deshalb überrascht es nicht, dass nach zwei neueren Publikationen 36 von 37 Endophthalmitispatienten subkonjuntivale Antibiotika erhalten hatten (Kattan et al., 1991, Speaker und Menikoff, 1991).

### 1.8.4. Antibiotika in der Spülflüssigkeit

Entsprechend der hohen Kontaminationsrate der Vorderkammerflüssigkeit nach Kataraktoperation wurde vorgeschlagen, der während intraokulärer Chirurgie verwendeten Spülflüssigkeit Antibiotika beizufügen. Jedoch haben viele Studien erwiesen, dass dies möglicherweise nur begrenzt nützlich ist, da sich dabei immer noch Kultur-positive Aspire aus der Vorderkammer gewinnen lassen, vielleicht, weil ausreichend hohe antibakterielle Konzentrationen nur für kurze Zeit auftreten (Ferro et al., 1997, Feys et al., 1997b, Feys et al., 1997a). Die offizielle Empfehlung der American Academy of Ophthalmology für Vancomycin besagt, dass “die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ergebnisse zu Vancomycin in der Spülflüssigkeit relativ ungünstig sind” und dass es “keine gut durchgeführten und ausreichend kontrollierten prospektiven Studien gibt, welche einen potentiellen Effekt ... hätten nachweisen können”.



#### 1.8.5. Postoperative Gabe von Antibiotika in die Vorderkammer

Verbreitet ist mittlerweile auch die Praxis, am Ende der Operation Antibiotika in die Vorderkammer zu injizieren, am häufigsten Vancomycin und ein Aminoglykosid wie Gentamycin, alleine oder in Kombination. In Deutschland wird das von etwa 60% unter 311 befragten Ophthalmologen durchgeführt (Schmitz et al., 1999), in den USA von 35% unter 1300 befragten Ophthalmologen (Masket, 1998); die Autoren letzterer Studie meinten, bei der statistischen Auswertung dieser retrospektiven Befragung eine Senkung der Inzidenz in der Gruppe zu sehen, die intrakamerale Prophylaxe erhalten hatte.

#### 1.8.6. Intravitreale Injektion von Antibiotika

Wirksame intraokuläre Spiegel lassen sich nur durch direkte intraokuläre oder systemische Gabe erreichen. Intravitreale Injektionen bergen jedoch das Risiko für Komplikationen wie Netzhautablösung, Glaskörperblutung und Retinotoxizität. Das verbietet diese Form der Prophylaxe für die den routinemässigen Gebrauch.

#### 1.8.7. Intravenöse antibiotische Prophylaxe

Die intravenöse Prophylaxe wird von deutschen Augenärzten nur ausnahmsweise praktiziert (6,5% unter 311), obwohl es Hinweise auf eine verringerten Inzidenz der Endophthalmitis gab (Schmitz et al., 1999). Nur wenige systemisch verabreichte Antibiotika erreichen therapeutische Spiegel im Glaskörper des gesunden Auges mit intakter Blut-Retina Schranke (Aguilar et al., 1995, Axelrod und Kochman, 1982, Barza et al., 1980, el Massry et al., 1996a, Ferencz et al., 1999, Fiscella et al., 1997, Gatti und Panozzo, 1995, Meredith et al., 1995, Mester et al., 1982, Robinet et al., 1998). Imipenem penetriert sehr gut in den Glaskörper und wirkt gegen ein breites Spektrum von potentiellen Erregern (Adenis et al., 1994, Axelrod et al., 1987, Garau et al., 1986). Zudem ist es auch in weit übertherapeutischen Dosen nicht retinotoxisch (Loewenstein et al., 1993). Bei Risikopatienten mit Immunsuppression, Diabetes mellitus, hohem Alter und bei sekundärer Linsenimplantation (Kattan et al., 1991) oder bei Verlust der Linsenhinterkapsel (Beyer et al., 1985) kann deshalb eine perioperative systemische Antibiose mit Imipenem in Erwägung gezogen werden.

Eine tierexperimentelle Studie im phaken Kaninchenauge zur Endophthalmitisprophylaxe brachte erste Erfolge: Imipenem und zwei Fluoroquinolone (Sparfloxacin, Pefloxacin) reduzierten die Menge intravitrealer Bakterien im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen und Kaninchen, die mit intravenösem Amikacin oder Vancomycin behandelt worden waren. Die zuverlässige Sterilisierung war mit der Prophylaxe (einmalige intravenöse Gabe 2 Stunden vor Inokulation) und dem gewählten Inokulum (500 CFU eines klinischen Isolates von *S. aureus*) jedoch nicht möglich (Marrakchi-Benjaafar et al., 1995).

#### 1.8.8. Gefahren der antibiotischen Endophthalmitisprophylaxe

Grundsätzlich ist bei der präoperativen Prophylaxe der Endophthalmitis zu bedenken, dass der Gebrauch von Antibiotika über einen längeren Zeitraum zur Selektion resistenter Bakterien führt, vor allem wenn subinhibitorischen Spiegel auf die Flora wirken (Drake et al., 2002). Das ist für die konjunktivale Eingabe von Ciprofloxacin in 30-40% der Fälle nachgewiesen worden (Hodge et al., 2002). Ausserdem sollen Reserveantibiotika wie Vancomycin nicht routinemässig verwendet werden, wenn es Alternativen gibt.

### 1.9. Labordiagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik wird in ihrer Bedeutung unterschätzt und deshalb oft vernachlässigt, was sich in entsprechend niedrigen positiven Nachweisquoten zwischen 50 und 75% niederschlägt (Forster, 1978, Forster et al., 1980, Ness und Pelz, 2000). Dafür gibt es Erklärungen wie zu geringe Probenmengen, Probleme bei Transport und Lagerung, oder die Verwendung unzureichender Labormethoden.

Im folgenden wird das in der Augenklinik der Universität München seit 1989 praktizierte Vorgehen dargestellt (Mino de Kaspar et al., 1993).

Die Gewinnung von Material aus Vorderkammer und Glaskörperraum erfolgt nach den von Forster und Mandelbaum beschriebenen Methoden (Driebe, Jr. et al., 1986). Etwa 0,1 – 0,2 ml Flüssigkeit werden mit einer 26 oder 30 gauge Nadel auf einer Tuberkulinspritze aus der Vorderkammer aspiriert. Entsprechend können aus dem Glaskörper über die Pars plana 0,1 – 0,5 ml Material gewonnen werden. Die Vitrektomie erleichtert die Gewinnung von grösseren Mengen von Glaskörper, ergibt

aber nach der Endophthalmitis Vitrectomy Study keine signifikant höhere Rate positiver Kluturergebnisse (Barza et al., 1997). Für die mikroskopische Untersuchung werden sofort nach Entnahme der Probe auf sterilen Objektträgern Nativpräparate sowie Gram- und Giemsa-Färbungen durchgeführt, bei Verdacht auf Pilzinfektion wird eine Laktophenolblaufärbung angefertigt und das Nativpräparat zusätzlich mit 10% Kaliumhydroxid behandelt und mit dem Phasenkontrastmikroskop bei 40facher Vergrößerung mikroskopisch beurteilt. Vor der Inokulation werden die zur Aspiration verwendeten Nadeln gegen neue sterile ausgetauscht. Außerdem werden zur mikrobiologischen Analyse 2-3 Tropfen konzentrierten Probenmaterials direkt im Operationsbereich in folgende Medien inokuliert:

- Für aerobe oder mikroaerophile Keime (alle bei 37°C und im CO<sub>2</sub>-System): Hemoline-aerobe Bouillon (Blutkulturmedium), Frischblutagar (Columbia), Kochblutagar (Polyvitex), Herz-Hirn-Bouillon, Thioglykolat-Bouillon
- Für anaerobe Keime (alle bei 37°C im Anaerob-Bag-System): Kochblutagar (Polyvitex), Schädler-Frischblutagar, Hemoline-anaerob-Bouillon (Blutkulturmedium), Schädler-Bouillon
- Für Pilze (alle bei 30°C): 2 Platten Sabouraud 4%Glukoseagar mit Gentamycin und Chloramphenicol, Sabouraud-Bouillon (Blutkulturmedium)

Das Bakterienwachstum wird folgendermaßen klassifiziert: Minimalvoraussetzung für einen positiven Kulturbefund ist das Wachstum identischer Keime auf mindestens 2 der 10 Medien.

Die Resistenzbestimmung wird nach der Methode von Bauer und Kirby für folgende Antibiotika durchgeführt:

- *Penicilline*: Amoxicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Oxacillin, Penicillin;
- *Cephalosporine*: Cefalexin, Cefalotin, Cefazolin, Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftazidim;
- *Gyrasehemmer*: Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin;
- *Makrolide*: Clindamycin, Erythromycin, Lincomycin;
- *Aminoglykoside*: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Tobramicin;
- außerdem: Doxycyclin, Tetracyclin, Polymyxin B, Colistin, Teicoplanin, Imipenem, Rifampicin, Trimethoprim, Vancomycin. Chloramphenicol.
- Pilze werden auf ihre Resistenz gegen Ketoconazol, Cotrimoxazol, Miconazol, Amphotericin B, Nystatin und 5-Fluorocytosin geprüft.

## **1.10. Therapie**

### **1.10.1. Intravitreale Antibiotikagabe**

Die intravitreale Antibiotikaeingabe ist die Therapie der Wahl bei postoperativer Endophthalmitis von Patienten, deren Sehschärfe bei Vorstellung besser als Handbewegung ist (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995); häufig gebrauchte Antibiotika zur intravitrealen Eingabe sind Vancomycin, Amikazin, und Ceftazidim.

Durch intravitreale Injektion von Antibiotika werden schnell hohe therapeutische Spiegel ohne systemische Nebenwirkungen erreicht werden, bei einmaliger Applikation allerdings auch nur für einen begrenzten Zeitraum nach Injektion. Vor allem in entzündeten Augen können die Spiegel schnell sinken, da die Blut-Netzhaut-Schranke durchbrochen und die Clearance intravitrealer Substanzen erhöht ist. Tierexperimentelle Studien haben erwiesen, dass die Halbwertszeit sowohl wasser- als auch lipid-löslicher Antibiotika in entzündeten Augen signifikant herabgesetzt ist (Cobo und Forster, 1981, Koul et al., 1990, el Baba et al., 1992). Zum Beispiel fällt die Halbwertszeit von Amikacin von 25 Stunden in phaken nicht-entzündeten Augen auf 14 Stunden in gesunden aphaken Augen und auf nur 7 Stunden in aphaken entzündeten Augen. (Mandell et al., 1993). Die Halbwertszeit der meisten Antibiotika ist jedoch weit kürzer als die von Amikazin (Peyman und Schulman, 1994); man muss daher davon ausgehen, dass die meisten Antibiotika nach intraokulärer Injektion höchstens 24 Stunden lang wirksame Spiegel im Glaskörper halten. Das könnte erklären, warum manche Fälle persistieren und wiederholte intravitreale Applikation erfordern (Shaarawy et al., 1995). Streitig bleibt, für welche Fälle eine wiederholte intravitreale Eingabe sinnvoll ist. Stern et al. schlagen vor, bei allen kulturpositiven Patienten mehrfach intravitreal zu injizieren und die Vitrektomie in Betracht zu ziehen (Stern et al., 1989). Ein positives Kulturergebnis ist aber für die Indikationsstellung fragwürdig, da die Rate der bakteriologischen Nachweise zwischen verschiedenen Zentren stark variiert und kaum als allgemeingültiger Maßstab für den Grad einer Infektion herangezogen werden kann (Driebe, Jr. et al., 1986). Die wiederholte Injektion birgt jedoch das Risiko der iatrogenen Netzhautablösung, der Glaskörperblutung und der Retinotoxizität in sich, das letztere vor allem, wenn Aminoglykoside verwendet

werden (Campochiaro und Lim, 1994, Campochiaro und Conway, 1991, Talamo et al., 1985).

### 1.10.2. Intravenöse Antibiotikagabe

Intravenöse Antibiotika bieten gegenüber intravitreal injizierten Antibiotika den Vorteil, dass sie praktisch unbegrenzt die Erhaltung gewisser intravitrealer Spiegel ermöglichen. Der Gebrauch intravenöser Antibiotika ist in der Endophthalmitistherapie jedoch nach wie vor umstritten, da die meisten Substanzen selbst dann keine therapeutischen Spiegel im Glaskörper erreichen, wenn die Blut-Retina-Schranke geschädigt ist und dadurch die Penetration in den Glaskörper steigert (Records und Ellis, 1967, Barza et al., 1973, Coles et al., 1971, Rubinstein et al., 1987).

Gute Penetration zeigen Ciprofloxacin (el Baba et al., 1992). Cefazolin (Martin et al., 1990), Ceftazidim (Aguilar et al., 1995) und Vancomycin (Meredith et al., 1995), die im Tiermodell in entzündeten aphaken Augen bakterizide Spiegel erreichen. Ciprofloxacin zeigt nach oraler Gabe beim Menschen Spiegel, die gegen die meisten *S. epidermidis*-Stämme, *Bacillus spp.* und Enterobakterien, nicht jedoch gegen *S. aureus* und *Pseudomonas* wirken (el Baba et al., 1992). Vancomycin penetriert in aphake und aphake, vitrektomierte Kaninchenaugen in ausreichendem Masse, um die meisten grampositiven Erreger einschliesslich *S. aureus* und *S. epidermidis* zu hemmen (Meredith et al., 1995). Gramnegative Erreger werden durch Vancomycin aber nicht erfasst. Von den Betalactam-Antibiotika Cephalotin, Cefazolin, Methicillin, Oxacillin und Nafcillin, die Patienten vor Vitrektomie verabreicht wurden, erreichte nur Cefazolin Spiegel, die gegen *S. epidermidis*, nicht jedoch gegen *S. aureus* wirksam waren (Axelrod et al., 1985). Cefotaxim erreicht keine ausreichenden Spiegel im menschlichen Glaskörper (Rubinstein et al., 1987).

In der Endophthalmitis Vitrectomy Study wurde die Kombination Ceftazidim und Amikacin zur intravenösen Therapiekombination gewählt.

**Ceftazidim** ist ein halbsynthetisches Cephalosporin der dritten Generation, das verstärkte Aktivität gegen gramnegative Bakterien aufweist, darunter auch Pseudomonaden; gegen grampositive Mikroorganismen besitzt Ceftazidim die geringste Wirksamkeit. Wegen seiner geringen Plasmabindung penetriert es gut in den Liquorraum. Tierexperimentell erreicht Ceftazidim messbare Spiegel im

entzündeten phaken und aphaken Auge erst nach 24 Stunden, im gesunden und entzündeten aphaken und vitrektomierten Auge aber schon nach 2 Stunden Spiegel, die gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus sp.* und *Klebsiella* wirksam sind (Meredith, 1993, Aguilar et al., 1995, Ferencz et al., 1999).

**Amikacin** ist ein semisynthetisches Aminoglykosid mit einem Aktivitätsspektrum, das Gentamicin sehr ähnelt und somit einen weiten Bereich grampositiver und gramnegativer Organismen umfaßt, vor allem *S. aureus*, die meisten *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, sowie andere Enterobakteriazeen. Wegen seiner höheren Aktivität gegen *P. aeruginosa* und geringeren Retinotoxizität (Talamo et al., 1985) wird es Gentamicin in der intravitrealen Therapie mittlerweile vorgezogen. Bei systemischer Gabe werden ausreichende bakterizide Konzentrationen im Glaskörper nicht erreicht (Kasbeer et al., 1975).

Ein herausragendes Problem der antimikrobiellen Chemotherapie stellt die zunehmende Antibiotikaresistenz bestimmter Bakterien dar. *S. aureus* ist weitgehend resistent gegen Penicilline. Gegen Pseudomonaden ist Ceftazidim als einziges Cephalosporin der 3. Generation wirksam, allerdings werden auch gegen Ceftazidim vermehrt Resistenzen festgestellt. *E. faecalis* kann meist nur mit Imipenem oder Vancomycin bekämpft werden und wird durch die Cephalosporine der 3. Generation und Chinolone nicht genügend gehemmt.

Die im Rahmen der EVS isolierten Stämme erwiesen sich in vitro zu 88% empfindlich für die Kombination Ceftazidim/Amikacin. Da Amikacin jedoch nachgewiesen keine bakteriziden Glaskörperspiegel erreicht, ist die Aktivität in vivo bei gleichzeitiger Gabe von Ceftazidim und Amikacin auf die Wirkung von Ceftazidim beschränkt. Dadurch ergibt sich eine große Wirkungslücke im grampositiven Bereich: 38% bei grampositiven Mikrokokken, 22% bei *S. aureus*, 8% bei *Streptococcus spp.* und 100% bei Enterokokken. Auch von den gramnegativen Isolaten werden 10% nicht erfaßt. Nimmt man das gesamte Spektrum der isolierten Erreger, kann Ceftazidim nur 66,7% der Keime in vitro abdecken.

**Imipenem** unterscheidet sich von den erwähnten Antibiotika nicht nur durch sein außergewöhnlich breites Spektrum, das alle denkbaren Endophthalmitiserreger umfasst, sondern auch hinsichtlich seiner guten Penetration in den Glaskörper. Wahrscheinlich wegen seines niedrigen Molekulargewichts (Neu, 1985) und der niedrigen Eiweissbindung (Drusano und Standiford, 1985) erreicht Imipenem nach systemischer Gabe sowohl in infizierten wie auch gesunden Augen therapeutisch

wirksame Spiegel, sowohl für *S. aureus*, als auch für *S. epidermidis* und ebenso für fast alle gramnegativen Organismen (Adenis et al., 1994, Axelrod et al., 1987). Bei einem Endophthalmitispatienten wurden Spiegel gemessen, die selbst für Pseudomonaden oberhalb der MIC liegen (Finlay et al., 1983, Adenis et al., 1994). Auch in Konzentrationen weit über der therapeutischen Dosis ist Imipenem nicht retinotoxisch (Loewenstein et al., 1993).

Dies macht Imipenem in besonderer Weise geeignet für Prophylaxe und Therapie der Endophthalmitis. Erfolgversprechende erste Ergebnisse in der Prophylaxe mit Imipenem wurden im Tiermodell gewonnen (Marrakchi-Benjaafar et al., 1995). Bei der Prophylaxe muss Imipenem die intakte Blut-Retina-Schranke passieren, bei der Endophthalmitis ist diese Barriere durchlässig und die Penetration von Imipenem erleichtert.

Die Rolle der *Vitrektomie* für die initiale Therapie wird sehr kontrovers beurteilt. Auf der einen Seite wird bei der Vitrektomie zwar das infizierte Glaskörpermaterial mit den darin enthaltenen Keimen und Toxinen entfernt, was vor allem bei *S. aureus* und Pseudomonaden von Bedeutung sein könnte, reichlich Probenmaterial für die Kultur gewonnen, eine bessere Antibiotikaverteilung gewährleistet und Detritus aus der optischen Achse entfernt. Auf der anderen Seite steht das Risiko einer Netzhautablösung. Ausserdem findet der Eingriff unter erschwerten Bedingungen statt: Die Einsicht in das Auge ist in der Regel sehr schlecht, die Netzhaut ödematös und das Auge generell entzündet. Sehr guten Erfahrungen mit der diagnostisch-therapeutischen Frühvitrektomie in Bezug auf die Entwicklung der Endophthalmitis stehen also mögliche schwerwiegende Spätkomplikationen gegenüber, die die Frage aufwerfen, ob die Vitrektomie nur den schweren Verlaufsformen der Endophthalmitis vorbehalten bleiben sollen.

Lund und Kampik ziehen als Basis der Indikationsstellung den klinischen Verlauf der Endophthalmitis heran (Lund und Kampik, 1983): foudroyante intraokuläre Entzündungen mit beginnender Corpusbeteiligung sollen vor allem dann frühvitrektomiert werden, wenn trotz Gabe hochdosierter lokaler und systemischer Antibiotika keine Rückbildung der Symptome zu verzeichnen ist. Bei den subakuten und chronischen Infektionen z.B. durch koagulase-negative Staphylokokken sollte vor der Vitrektomie eine Antibiose stehen und erst bei weiterer Verschlechterung der Glaskörper entfernt werden und intravitreal Antibiotika eingegeben werden

Rowsey et al. sehen eine Glaskörperentfernung immer dann indiziert, wenn die Netzhaut nicht mehr zu beurteilen ist (Rowsey et al., 1982). Diamond zieht die Ultraschalluntersuchung zur Entscheidung heran und empfiehlt die Vitrektomie bei intravitrealer Abszessformierung (Diamond, 1981). Körner et al. fordern eine Vitrektomie bei schwerer Glaskörpertrübung und sehr niedrigem prätherapeutischen Visus. Die schon bei den systemischen Antibiotika erwähnte Studie der Endophthalmitis Vitrectomy Study Group sieht keinen Vorteil in einer frühzeitigen Vitrektomie bei Patienten, deren prätherapeutischer Visus besser als Lichtwahrnehmung ist, weist jedoch die Bedeutung dieser Maßnahme für Patienten mit schlechterer Sehkraft nach (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995). Wiederum muß man die mangelhafte Differenzierung nach bestimmten Erregern kritisieren.

Bei der Panophthalmitis gibt es zur Eukleation meistens keine Alternative mehr.

### **1.11. Prognose**

Die folgenden Daten sind wieder der Endophthalmitis Vitrectomy Study entnommen, da sie die grösste randomisierte und kontrollierte Studie zum Thema darstellt (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995).

9-12 Monate nach Behandlung sahen 53% der Patienten besser als 20/40, insgesamt 74% besser als 20/100 und 15% sahen schlechter als 5/200. Immerhin 5% der Patienten sahen "Nulla Lux" zu diesem Zeitpunkt.

Von der EVS identifizierte negative prognostische Faktoren bei Vorstellung sind schlechter Visus, kleine Pupille nach maximaler Dilatation, Rubeosis iridis und ein fehlender roter Fundusreflex. Weitere Risikofaktoren für ein schlechtes Visusergebnis nach Behandlung waren Diabetes und Glaukom. Klinische Befunde, welche prognostisch ungünstig sind, waren afferenter Pupillendefekt, Hornhautinfiltrat oder Ringulkus, nicht normaler Augeninnendruck (<5 mm Hg oder >25 mm Hg) und nicht einsehbare Fundusdetails. Die EVS empfiehlt für Patienten mit diesen schlechten prognostischen Faktoren die umgehende Vitrektomie.

Letztendlich wird die Prognose entscheidend durch den infizierenden Mikroorganismus bestimmt. Wie schon besprochen werden koagulase-negative Staphylokokken im Tierexperiment erfolgreich vom Immunsystem eliminiert und



wahrscheinlich handelt es sich bei vielen “kultur-negativen Endophthalmitiden” um koagulase-negative Staphylokokkeninfektionen. Sowohl im Tierexperiment, als auch bei Patienten sind diese Infektionen die leichtesten, sowohl hinsichtlich der klinischen Symptomatik als auch der Visusergebnisse nach Behandlung. So erreichen 62% der mit koagulase-negativen Mikrokokken infizierten Patienten einen posttherapeutischen Visus von besser als 20/40, und 84% einen besseren Visus als 20/100. Nur 4% haben einen schlechteren Visus als 5/200.

“Andere” grampositive Infektionen in der EVS schliessen vor allem *S. aureus* und die Streptokokken ein. Seltener sind Enterokokken. Diese und die gramnegative Erreger rufen im Gegensatz zu den koagulase-negativen Staphylokokken schwere Symptome innerhalb kürzerer Zeit hervor. So war ein Beginn innerhalb von 2 Tagen nach Operation und Lidschwellung, grössere Hypopyonhöhe, afferenter Pupillendefekt und Verlust des roten Augenhintergrundsreflexes signifikant häufiger mit anderen grampositiven und gramnegativen Infektionen verbunden. Der posttherapeutische Visus nach 9-12 Monaten lag für etwa ein Drittel der Patienten mit anderen grampositiven oder gramnegativen Erregern bei schlechter als 5/200, während nur 4% der mit koagulase-negativen Erregern ein ähnlich schlechtes Ergebnis aufwiesen. Umgekehrt hatten nur zwischen 29% und 44% der Patienten mit anderen grampositiven oder gramnegativen Erregern ein Visusergebnis von 20/40 oder besser. Unter den grampositiven Erregern waren die Pneumokokken am virulentesten (nur 40% erreichen einen Visus von besser als 5/200 9 Monate nach Behandlung), gefolgt von den Enterokokken (57 % erreichen einen Visus von besser als 5/200 9 Monate nach Behandlung), *S. aureus* (63 % erreichen einen Visus von besser als 5/200 9 Monate nach Behandlung) und Viridans-Streptokokken (54% erreichen einen Visus von besser als 20/100 9 Monate nach Behandlung). Infektionen mit gramnegativen Erregern hatten insgesamt bessere Visusergebnisse nach Behandlung zur Folge als Infektionen durch die eben genannten grampositiven Erreger (56% erreichen einen Visus von besser als 20/100 9 Monate nach Behandlung).

Die häufigsten klinischen Korrelate der schweren Visusminderungen (Visus schlechter als 20/40) in der EVS sind zu jeweils einem Drittel Makuladegenerationen mit Pigmentveränderungen (33%) und das Makulaödem (32%). In etwa einem Viertel der Fälle findet sich kein Untersuchungsbefund, der die Visusminderung erklären könnte. Weitere wichtige Befunde sind Verzerrungen der Makula oder präretinale

Membranen (15%), vermutete Schädigung des Nervus opticus (13%), Phthisis oder Atrophia bulbi (13%) und Hornhauttrübung oder -irregularität. Weniger häufig sind Hinterkapseltrübung (7%), Netzhautablösungen (8%), Makulaischämie (6%) und Glaskörpertrübungen (3%).

Wie schon im Abschnitt zur Klinik erwähnt geht die Endophthalmitis mit erheblichen Komplikationen einher, die die Sehkraft massiv beeinträchtigen können: bei 5% aller Patienten der EVS entwickelte sich eine Netzhautablösung, bei 3% eine Phthisis bulbi, bei 1% intraokuläre Drücke von über 30 mm Hg. In Folge dieser Komplikationen war bei 1% der Patienten eine Enukleation oder komplette Evisceration des Auges notwendig (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995).

## **2. Material und Methoden**

Die hier beschriebene Methodik gilt für alle drei Teilstudien der vorliegenden Arbeit..

### **2.1. Staphylococcus aureus**

Für die Inokulation wurde der Bakterienstamm *Staphylococcus aureus* ATTC 29123 (American Type Culture Collection) verwendet.

### **2.2. Versuchstiere und Anästhesie**

Das Endophthalmitismodell im Kaninchenauge ist die Basis einer Vielzahl von Untersuchungen, von welchen einige in der Einleitung zitiert sind (Barza et al., 1973, Booth et al., 1995, Booth et al., 1997, Coles et al., 1971, Daily et al., 1973, Gatti et al., 1995, Jett et al., 1992, Koul et al., 1990, Mester et al., 1982, Ozturk et al., 2000a, Shockley et al., 1985). Deshalb wurden als Versuchstiere New Zealand White Albinokaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 2,1 und 2,6 kg gewählt.

Unter leichter Sedierung mit Acepromazin (5 ml i.m. einer Lösung mit der Konzentration 0,5 g / 100 ml) wird das Kaninchen problemlos über die Zeit etwa einer halben Stunde mit direkter und indirekter Ophthalmoskopie, Spaltlampenbiomikroskopie untersucht und Fundus photographisch dokumentiert, wobei eine Haltebox und ein Lidspreizer unter lokaler Bindehautanästhesie mit Oxybuprocainhydrochlorid (4,0 mg/ml, Conjuncaïn-EDO® sine) vorteilhaft sind. Für schmerzhaftere Eingriffe wird eine stärkere Anästhesie mit 0,3 ml i.m. Xylazinhydrochlorid und 0,7 ml Ketaminhydrochlorid 5% angewendet. Das Tier ist so für ungefähr eine Stunde anästhesiert und relaxiert, atmet aber weiterhin spontan.

Die Tiere wurden entsprechend der Richtlinien der Association for the Research in Vision and Ophthalmology gehalten. Die Untersuchungen wurden am Instituto de Investigacion Biomedica auf dem Campus des Hospital de Navarra der Universidad Publica de Navarra nach Genehmigung der örtlichen Ethikkommission und in Übereinstimmung mit den entsprechenden Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt.

### **2.3. Herstellung einer Bakteriensuspension mit definierter Keimzahl**

Die Bakterien wurden vom Lagermedium mittels einer Platinöse in Tryptikase Soya Medium inokuliert und 24 Stunden bei 37° C inkubiert und anschliessend auf Schafsblut-Agar auf Reinheit geprüft. Zwei isolierte Kolonien wurden in Tryptikase Soya Medium inokuliert. Nach 20 Stunden Inkubation bei 37° C wurde die Kultur dreimal bei 500 g zentrifugiert und in physiologischem Kochsalz resuspendiert. Diese Suspension wurde entsprechend der gewünschten Konzentration verdünnt. Die Keimzahl wurde durch serielle Dilution und Kultur auf Blutagarplatten geprüft.

### **2.4. Infektion des Glaskörpers mit *Staphylococcus aureus***

Vor der Inokulation der Bakteriensuspension wurden die Kaninchen mit einer intramuskulären Injektion der oben beschriebenen Pharmaka anästhesiert. Lokal erhielten sie einen Tropfen Oxybuprocainhydrochlorid (4,0 mg/ml, Conjuncain-EDO® sine). Die Pupillen wurden mit Cyclopentolathydrochlorid 1% (Zyklolat-EDO® sine) erweitert.

Vor der intravitrealen Injektion wurde eine Vorderkammerparazentese mit einer 27-gauge Nadel auf einer Tuberkulinspritze vorgenommen und etwa 0,1 ml Vorderkammerflüssigkeit abgezogen.

Zur Inokulation wird mit einer 30-gauge Nadel auf einer Tuberkulinspritze in einer Entfernung von etwa 2mm über die Pars plana in das Auge eingegangen, die Nadelspitze sichtbar hinter der Linse in der Glaskörpermitte platziert und das Inokulum von 0,1 ml langsam injiziert. Nach der Injektion wurde der Fundus mit indirekter Ophthalmoskopie auf eventuelle durch die Inokulation bedingte Veränderungen untersucht.

### **2.5. Bestimmung der Erregermenge im Glaskörper**

Zur Bestimmung der intravitrealen Keimzahlen wurden die Tiere zu bestimmten Zeitpunkten nach Vollnarkose mit Ketamin/Xylazin durch intrakardiale Injektion von 500 mg Pentobarbital getötet, ihre Augen enukleiert, mit sterilem 0.85% NaCl gewaschen und dann auf sterile Petrischalen gelegt. Mit einer 18 gauge Nadel auf

einer 5 ml Spritze wurde 0.1 bis 0.3 ml Glaskörper aspiriert und in einem Reagenzglas durch einminütiges Schütteln auf einem Vortexer homogenisiert. Das Homogenat wurde seriell verdünnt, auf Blutagarplatten ausgespatelt und 24 Stunden lang bei 37° C inkubiert; anschliessend wurden die Kolonien gezählt.

## 2.6. Auswertung der klinischen Befunde

Der klinische Verlauf der Entzündung wurde täglich mit Spaltlampe und indirektem Ophthalmoskop untersucht und entsprechend der unten aufgeführten Grading Skala dokumentiert. Ausserdem wurden der Vorderabschnitts- und Augenhintergrundsbe fund mit einer Funduskamera dokumentiert, um eine spätere maskierte Beurteilung der klinischen Befunde zu ermöglichen. Das folgende Bewertungssystem wurde zur standardisierten Beurteilung erstellt:

**Tabelle 1.** Bewertungssystem zur quantitativen klinischen Befunderhebung

	Hornhaut	Iris und Vorderkammer	Glaskörper und Netzhaut
0	Klar, glatt und glänzend	Keine pathologischen Veränderungen	Keine pathologischen Veränderungen
1	Milde stromale Trübung	Milde Hyperämie, einige Zellen in der Vorderkammer	Diskrete Glaskörpertrübung(en), Netzhautblutung(en)
2	Mässige stromale Trübung	Mässige Hyperämie; Fibrin in der Vorderkammer	Diffuse Glaskörpertrübung, Papille und grosse Netzhautgefässe noch erkennbar
3	Opake Hornhaut	Irisgefässe deutlich geschwollen, massive fibrinöse Vorderkammerreaktion, Irisstruktur kaum mehr erkennbar	Kein Fundusrot

## 2.7. Auswertung der histopathologischen Befunde

Nach Gewinnung der Glaskörperaspirate wurden die Augen in 10% Formalin über mindesten 24 Stunden fixiert, in Paraffin gebettet, 2-3 µm dünn geschnitten und

mit Hematoxylin und Eosin gefärbt. Die Schnitte wurden mit einem Code versehen und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beurteilt. Hornhaut, Vorderkammer, Ziliarkörper, Glaskörperbasis und Netzhaut wurden beurteilt. Bei der Beurteilung der Retina wurden die Befunde an folgenden Orten gemittelt: zentrale Retina (papillennah am hinteren Pol), ungefähr 20° parazentrale Retina (sowohl nasal wie temporal) und nahe der Ora serrata (sowohl nasal wie temporal). Das folgende Bewertungssystem wurde zur Quantifizierung des Befundes herangezogen.

**Tabelle 2.** Bewertungssystem zur quantitativen histopathologischen Beurteilung

	Hornhaut und Kammerwinkel	Ziliarkörper	Glaskörperbasis	Netzhaut
1	Keine pathologischen Veränderungen	Keine pathologischen Veränderungen	Keine pathologischen Veränderungen	Keine pathologischen Veränderungen
2	0-1 Entzündungs- zellen, wenig Infiltrat im Kammerwinkel	0-50 Entzündungszellen im 40x Feld	0-20 Entzündungszellen im 40x Feld	Cystoide Netzhautveränderungen, bis zu zweifache Netzhautdicke, wenige Infiltrate
3	1-3 Hornhautinfiltrate, mässiges Infiltrat im Kammerwinkel	50-100 Entzündungszellen im 40x Feld	20-50 Entzündungszellen im 40x Feld	Netzhautdicke grösser als zweifach, mildes Infiltrat, erhaltene typische Photo- rezeptormorphologie
4	3-5 Hornhautinfiltrate, wenig Infiltrat im Kammerwinkel	100-200 Entzündungszellen im 40x Feld	50-150 Entzündungszellen im 40x Feld	Retinale Zellschichtung noch erkennbar, ausgeprägtes entzündliches Infiltrat, keine typische Photorezeptormor- phologie mehr erkennbar
5	Ödem, 3-5 Hornhautinfiltrate und ausgeprägtes Infiltrat im Kammerwinkel	>200 Entzündungszellen im 40x Feld	>150 Entzündungszellen im 40x Feld	Keine retinale Zellschichtung mehr erkennbar, massives entzündliches Infiltrat

Entsprechend der Bedeutung der einzelnen Augenabschnitte im Entzündungsgeschehen und hinsichtlich der visuellen Funktion wurden der Glaskörperbefund vor der Berechnung der histopathologischen Gesamtwerte mit dem Faktor 2, und der Netzhautbefund mit dem Faktor 3 multipliziert und anschliessend durch 7 geteilt, um wieder zum Spektrum von 0 (gesundes Auge) bis 5 (Vollbild der fulminanten Endophthalmitis mit vollständiger Zerstörung von Netzhautarchitektur und spezifischer Zellmorphologie) zu gelangen.

## **2.8. Statistische Auswertung**

Mikrobiologische Kulturergebnisse wurden, falls nur qualitativ erhoben (Kulturergebnis “negative” oder “positive”) mit dem  $\chi^2$ -Test, falls quantitativ erhoben (Erregermenge im Glaskörper) mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis H Test analysiert.

Die klinische oder histopathologische Gesamtwerte nach Quantifizierung (wie in 2.6. und 2.7. beschrieben) wurden mittels des Student's *t*-test statistisch miteinander verglichen, oder, falls mehrer Gruppen oder Zeitpunkte verglichen wurden, ein one-way analysis of variance (ANOVA) mit Bonferroni post-test Analyse durchgeführt. Zur statistischen Analyse wurde GraphPad Prism 4.00 Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) verwendet.

### **3. Experimenteller Teil**

#### **3.1. Intravenöse Prophylaxe mit Imipenem**

##### **3.1.1. Material und Methode**

###### **Verwendetes bakterielles Inokulum**

*S. aureus* ATCC 29133 wurde kultiviert wie unter 2.3. besprochen und anschliessend auf eine Endkonzentration von 100 CFU, 1000 CFU und 10 000 CFU in 0,1 ml 0,85% NaCl verdünnt. Die Keimzahl wurde durch serielle Verdünnung und Kultur auf Tryptikase Soya Agar Platten geprüft.

##### **3.1.2. Studiendesign**

Von insgesamt 36 Kaninchen wurden je 18 der Prophylaxe-, bzw. der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Prophylaxegruppe erhielt intravenös Imipenem (IV IPM, 37,5 mg/kg Körpergewicht) über die Ohrmandvene jeweils 8 Stunden und eine halbe Stunde vor Infektion, sowie 8 Stunden nach Infektion. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten keine intravenöse Prophylaxe. Je 6 Tiere aus Prophylaxe- und Kontrollgruppe erhielten intravitreale Injektionen von 100, 1000 und 10 000 CFU *S. aureus* in 0,1 ml 0.85% NaCl ins rechte Auge.

Kaninchen der Kontrollgruppe wurden 5 Tage nach der Infektion getötet. Zu diesem Zeitpunkt waren die Augen sehr stark entzündet und standen kurz vor der Perforation. Die Kaninchen der Prophylaxegruppe wurden bis zum Tag 9 gehalten, um eventuell im Glaskörper verbliebenen Bakterien optimale Vermehrung zu ermöglichen. Die Kaninchen wurden durch intrakardiale Injektion von 500 mg Pentobarbital nach Vollnarkose mit Ketamin/Xylazin getötet und die Augen enukleiert. Danach wurden ca. 0,3 ml Glaskörper mittels einer 18-gauge Nadel aus den infizierten Augen über die Pars plana abgezogen. Das Aspirat wurde homogenisiert, in flüssigem Trypticase Soya Medium für 36 Stunden bei 37° C bebrütet und bakteriologisch untersucht. Der  $\chi^2$ -Test wurde zur statistischen Analyse der Ergebnisse verwendet.



### 3.1.3. Ergebnisse

*S. aureus* konnte aus sämtlichen Glaskörperaspiraten der 18 unbehandelten Kontrolltiere gezüchtet werden.

Die Glaskörperaspirate der Prophylaxegruppe, die mit 100 CFU *S. aureus* infiziert worden war, waren durchweg steril. Bei höherer Keimzahl des Inokulums fand sich auch ein höherer Anteil an positiven Kulturen: bei 1000 CFU 17% der Aspire (1/6) und bei 10 000 CFU 50% der Aspire (3/6). Die statistische Auswertung ergab, dass signifikant weniger positive Nachweise in den Prophylaxegruppen vorhanden waren, welche mit 100 CFU ( $P < 0.001$ ) und 1000 CFU ( $P < 0.01$ ), nicht jedoch in der Prophylaxegruppe, die mit 10 000 CFU ( $P = 0.076$ ) infiziert worden war. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

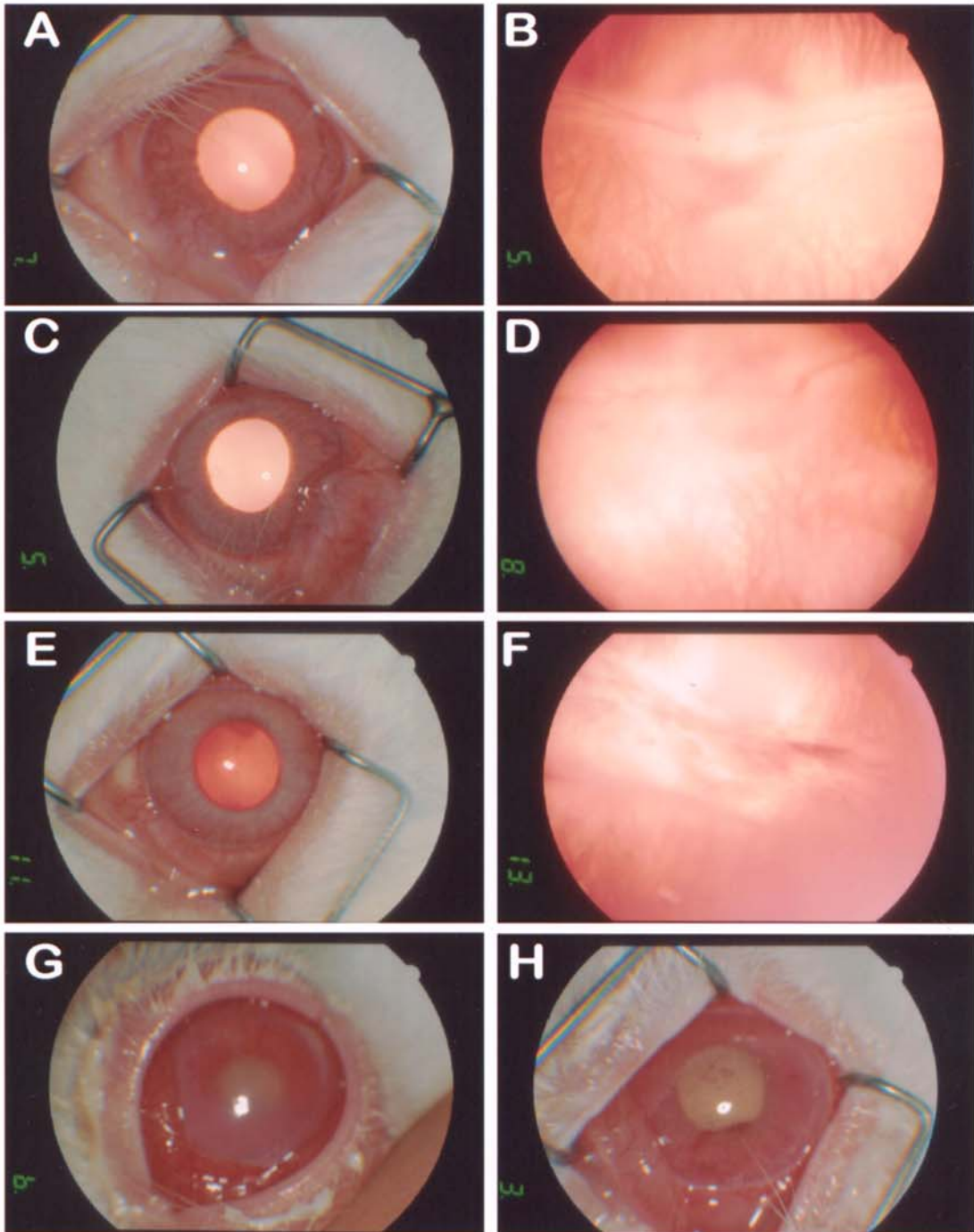
**Tabelle 3.** Kulturergebnisse

Inokulum	100 CFU*		1000 CFU**		10 000 CFU	
Kulturergebnis	+	-	+	-	+	-
Kontrollgruppe	6	0	6	0	6	0
Prophylaxegruppe	0	6	1	5	3	3

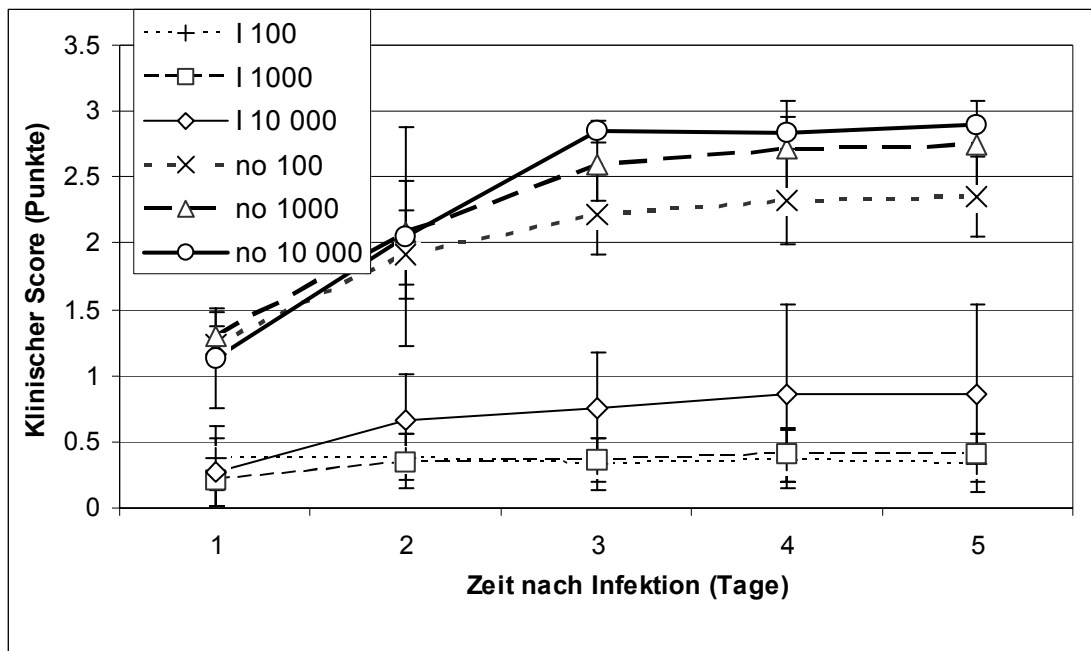
\*hochsignifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Prophylaxegruppe,  $p < 0.001$  ( $\chi^2$  test)

\*\* signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Prophylaxegruppe,  $p < 0.01$  ( $\chi^2$  test)

In den Augen der Kontrollgruppen ohne Imipenemprophylaxe wurden 18 Stunden nach Infektion kleine diskrete weisslich-graue Glaskörpertrübungen beobachtet, möglicherweise bakterielle Kolonien. 24 Stunden nach Infektion zeigen sich petechiale retinale Blutungen in der Nähe der Papille und entlang der horizontalen Gefäss- und Nervenstränge mit Glaskörpertrübungen, die anfangs über den retinalen Gefässen lokalisiert waren (Abbildung 1 A), dann diffuser wurden und nach etwa 30 Stunden das Fundusrot überdeckten (Abbildung 1B). Obwohl statistisch nicht signifikant, gab es doch eine gewisse Korrelation zwischen Inokulum und Schwere der Entzündung (Abbildung 2).



**Abbildung 1.** Klinischer Verlauf. **A** Vorderabschnitt eines Auges, das intravenöse Prophylaxe mit Imipenem erhielt (IV IPM), infiziert mit 100CFU *S.aureus* **B** Fundus des Auges in A. **C** Vorderabschnitt eines IV IPM Auges, infiziert mit 1000 CFU. **D** Fundus des Auge in C. **E** Vorderabschnitt eines IV IPM Auges, infiziert mit 10 000 CFU, steril 5 Tage nach Infektion. **F** Fundus des Auges in E. **G** Vorderabschnitt eines IV IPM Auges, infiziert mit 10 000 CFU, kulturpositiv. **H** Vorderabschnitt eines mit 100 CFU infizierten Auges ohne IV Prophylaxe

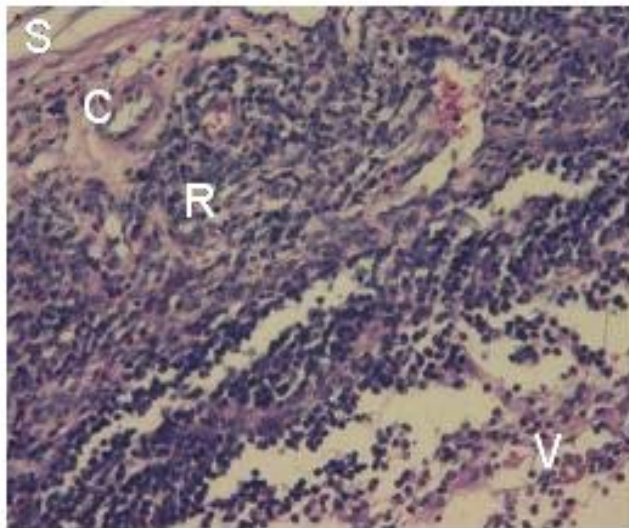


**Abbildung 2.** Klinischer Verlauf der Endophthalmitis

Kaninchen mit intravenöser Prophylaxe im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe; I = Prophylaxe mit intravenösem Imipenem; No = Kontrollgruppe ohne antibiotische Prophylaxe. Die Zahlen in der Legende beziehen sich auf die Menge der bakteriellen Organismen im intialen Inokulum (CFU). Der klinische Score stellt Werte dar, welche anhand des in Tabelle 1 dargestellten Algorithmus gewonnen wurden. Die error bars stellen die Standardabweichung dar.

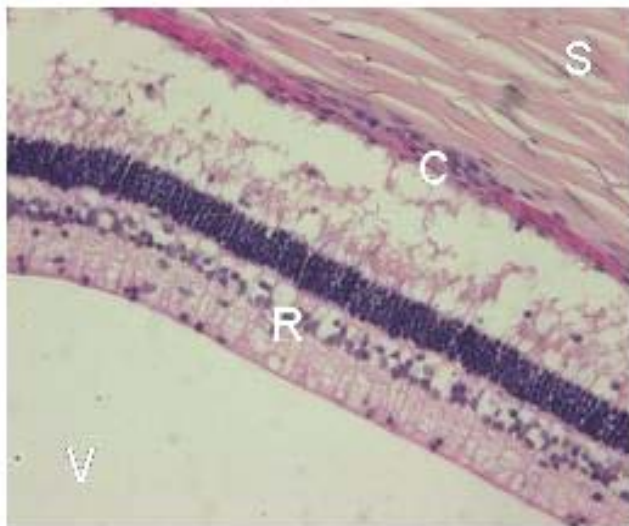
In den Prophylaxegruppen erschienen die ersten Entzündungszeichen ca. 24 Stunden nach Infektion. Ein weisslich-grauer Schleier überlagerte die Gefässe, aber im Gegensatz zur Kontrollgruppe fehlten diskrete Glaskörpertrübungen. Nur in der Gruppe mit 10 000 CFU fanden sich petechiale Blutungen der Retina. Der rote Fundusreflex war in den Prophylaxegruppen immer zu sehen und in den Gruppen mit 100 und 1000 CFU konnten auch immer Details am Augenhintergrund ausgemacht werden (Abbildung 1C).

Insgesamt zeigten die Prophylaxegruppen im Vergleich mit den Kontrollgruppen signifikant geringere klinische Entzündungszeichen während des gesamten Untersuchungszeitraums (two way analysis of variance (ANOVA);  $P < 0.0001$ ). Ein Zusammenhang zwischen Inokulumgröße und Schwere der Entzündung war zu erkennen, aber nicht statistisch signifikant (Abbildung 2).



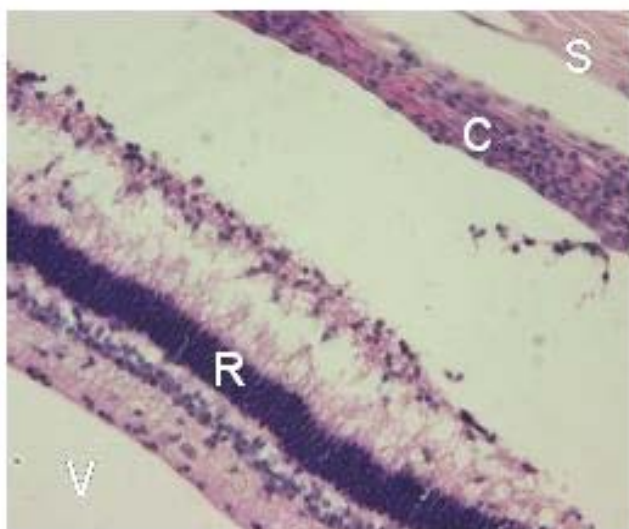
**Abbildung 3 A**  
 Histopathologischer Befund eines Kontrollauges, welches keine antibiotische Prophylaxe erhalten hatte (Inokulum 100 CFU)

{Glaskörper (V), Netzhaut (R),  
 Choroidea (C), Sklera (S)}



**Abbildung 3 B**  
 Histopathologischer Befund eines Auges, welches antibiotische Prophylaxe erhalten hatte und mit 100 CFU infiziert worden war

{Glaskörper (V), Netzhaut (R),  
 Choroidea (C), Sklera (S)}



**Abbildung 3 C**  
 Histopathologischer Befund eines Auges, welches antibiotische Prophylaxe erhalten hatte und mit 1000 CFU infiziert worden war

{Glaskörper (V), Netzhaut (R),  
 Choroidea (C), Sklera (S)}

Die histologische Untersuchung der Augen in den Kontrollgruppen zeigte massive intraokuläre Entzündung unabhängig von der Anzahl der inokulierten Bakterien. Insbesondere fand sich eine ausgeprägte entzündliche Infiltration der Netzhaut mit komplettem Verlust der normalen retinalen Morphologie (Abbildung 3A).

Im Gegensatz dazu korrelierte die Schwere der Entzündung in den Prophylaxegruppen mit der Anzahl der inokulierten Bakterien. Die Augen mit 100 or 1000 CFU *S. aureus* zeigten verhältnismässig geringe entzündliche Veränderungen der Netzhaut. Die typische zelluläre Netzhautarchitektur und Morphologie der Photorezeptoren war erhalten, und nur ein leichtes Ödem und entzündliches Infiltrat war festzustellen (Abbildung 3B und C). Dagegen waren die entzündlichen Veränderungen in den Augen mit 10 000 CFU *S. aureus* infiziert worden waren denen in den Kontrollgruppen ähnlich, mit relativ schwerer Entzündung und ausgedehnten Nekrosefeldern. Es bestand keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Mikrobiologie und dem Grad der Entzündung (Abbildung 4). In den Augen mit 100 CFU oder 1000 CFU *S. aureus* hatten die Gruppen mit Imipenem-Prophylaxe signifikant niedrigere Histopathologie-Scores, d.h. weniger entzündliche/strukturelle Veränderungen als die entsprechenden Kontrollgruppen (one-way ANOVA, Bonferroni post-test;  $P < 0.01$ ). Doch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant bei den Augen mit 10 000 CFU *S. aureus* ( $P = 0.64$ ).

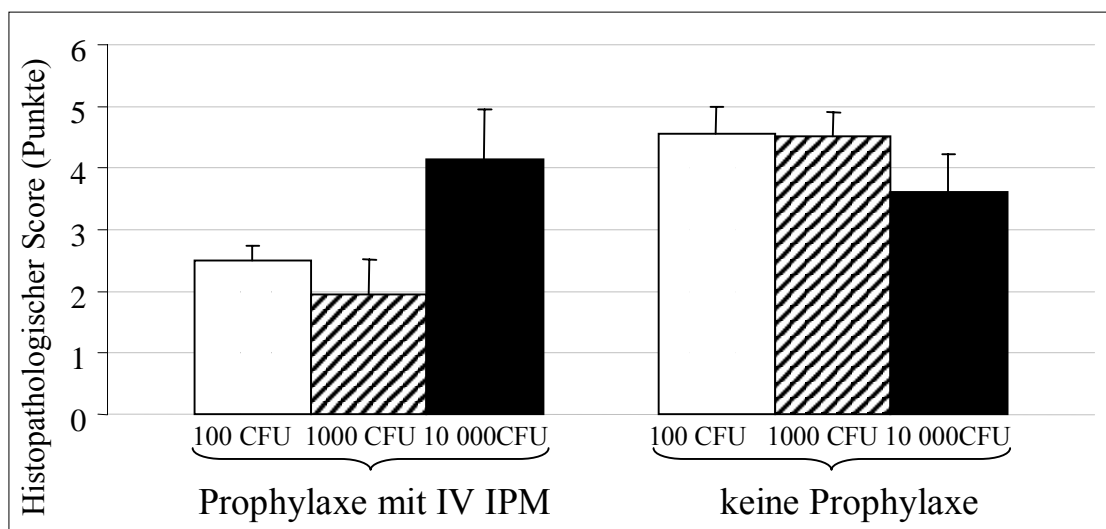


Abbildung 4. Histopathologische Veränderungen. Der histologische Score wurde wie in Tabelle 2 erläutert errechnet. Error bars stellen die Standardabweichung dar.

## **3.2. Intravenöse Therapie mit Imipenem im Vergleich zur Kombination Ceftazidim und Amikacin**

### **3.2.1. Material und Methode**

*S. aureus* ATCC 29133 wurde auf eine Endkonzentrationen von 1000 CFU in 0.1 ml verdünnt. Diese Keimzahlen wurden durch serielle Dilution und Kultur auf Trypticase Soya Agar Platten geprüft.

### **3.2.2. Studiendesign**

Die intravenöse Antibiotikatherapie wurden 24 Stunden nach Infektion mit *S. aureus* begonnen. Von den 60 verwendeten Kaninchen dieser Studie wurden 18 Kaninchen 5 Tage lang dreimal täglich mit Imipenem i.v. behandelt (37,5 mg / kg Körpergewicht), 18 Kaninchen 5 Tage lang dreimal täglich mit der Kombination Ceftazidim (50 mg/kg Körpergewicht) und Amikacin (10 mg/kg Körpergewicht) und 24 Kaninchen dienten als Kontrollgruppe ohne Therapie. Die Kaninchen wurden zu den vorgesehenen Zeitpunkten unter Vollnarkose mit Ketamin/Xylazin durch intrakardiale Injektion von 500 mg Pentobarbital getötet. Sechs Tiere aus der Kontrollgruppe wurden 24 Stunden nach Infektion getötet, um die intraokuläre Keimzahl zu Beginn der Therapie festzustellen. Je sechs Tiere wurden an den Tagen 2, 3 und 5 nach Infektion getötet (Tag 1, 2 und 4 nach Therapie). Die Augen wurden enukleiert, die intraokuläre Keimzahl gemessen und die Augen für die Histopathologie aufbereitet.

### **3.2.3. Ergebnisse**

24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von 1000 CFU *S. aureus* war die intraokuläre Keimzahl auf  $4 \times 10^5$  CFU/ml angestiegen (Abbildung 5). Zu diesem Zeitpunkt wurden die Tiere nach Zufall den verschiedenen Studiengruppen zugeteilt und die Therapie begonnen.

Die Kultur der Glaskörperaspirate zeigte, dass die Gruppe mit intravenöser Imipenem-Therapie weniger positive Aspirate aufzuweisen hatte als die unbehandelte

Kontrollgruppe und die Gruppe mit Ceftazidim und Amikazin. Diese Unterschiede waren signifikant an Tag 2 und 5, nicht jedoch an Tag 3 nach Infektion (Tabelle 4).

Von den 18 Kaninchen in jeder Gruppe wurden je 6 Tiere 2, 3 und 5 nach der Infektion getötet. In der Gruppe mit Imipenem hatte ein Drittel (2/6) positive Kulturen an Tag 2, 100% (6/6) an Tag 3 und ein Drittel (2/6) an Tag 5. In der Gruppe mit Ceftazidim und Amikazin hatten 100% (6/6) ein positives Kulturergebnis an den Tagen 2 und 3 und zwei Drittel (4/6) am Tag 5 nach Infektion. Alle Augen der Kontrollgruppe ohne Therapie waren zu allen Zeitpunkten positiv.

Insgesamt waren 56% (10/18) der Augen in der Imipenem-behandelten Gruppe positiv, verglichen mit 89% (16/18) in der Ceftazidim/Amikazin behandelten Gruppe und 100% (18/18) in der unbehandelten Kontrollgruppe (Tabelle 4).

Tag	IPM		CAZ/AN		no treatment	
	+	-	+	-	+	-
2	2	4	6	0	6	0
3	6	0	6	0	6	0
5	2	4	4	2	6	0

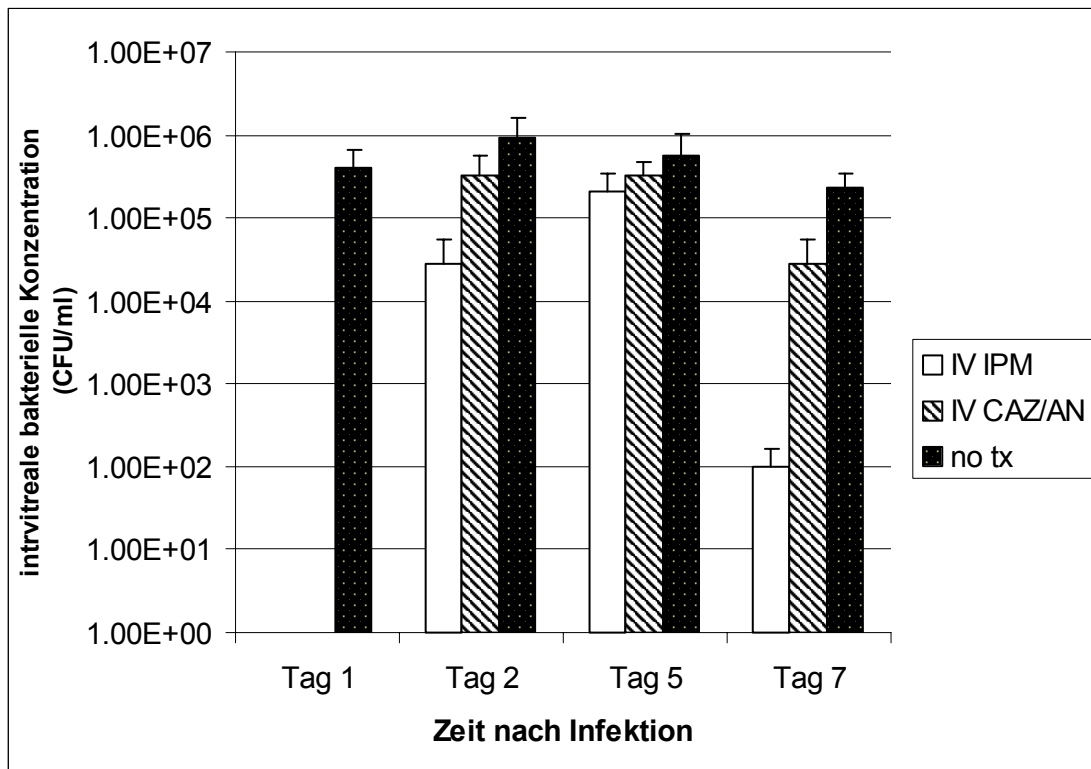
**Tabelle 4. Kulturergebnisse.**

Glaskörperaspirate (0.1-0.3 ml) wurden zum Zeitpunkt der Eukleation gewonnen und in Tryptikase Soya Medium inokuliert und über 24 Stunden bei 37°C kultiviert. (+) bedeutet positiv für Wachstum von *S. aureus* und (-) kein Wachstum.

Die Abbildung 5 zeigt, dass die durchschnittliche intravitreale Keimzahl unter Imipenem an den Tagen 2 ( $P < 0.01$ ) und 5 ( $P < 0.005$ ) (Kruskal-Wallis H-Test) signifikant niedriger ist als unter Ceftazidim/Amikazin. Im Mittel finden sich in der Imipenem -Gruppe am Tag 2 nur 10% und am Tag 5 nur 0.1% der intravitrealen Keimzahlen der mit intravenösem Ceftazidim/Amikazin behandelten Gruppe.

Zusammenfassend zeigten Augen aus allen Studiengruppen eine massive entzündliche Infiltration des Kammerwinkels, der Iris und des Ziliarkörpers, des Glaskörpers, sowie der Netzhaut und der Choroidea mit vollständiger Zerstörung der normalen Netzhautarchitektur und Zellmorphologie (Abbildung 9).



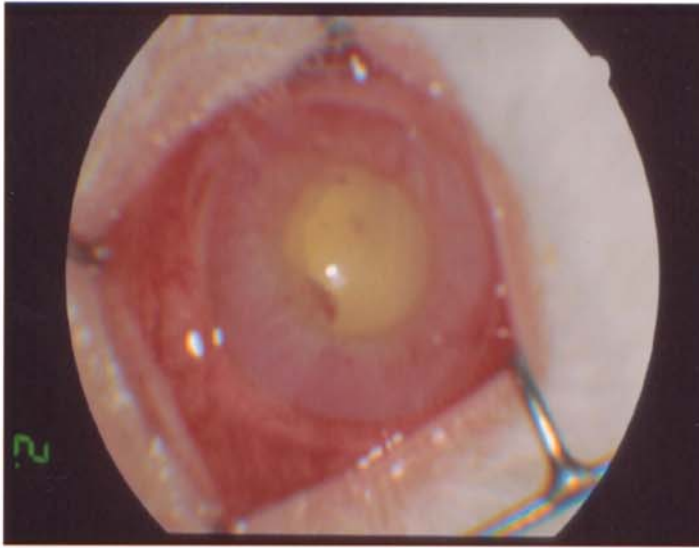


**Abbildung 5. Keimzahlen in den verschiedenen Studiengruppen**

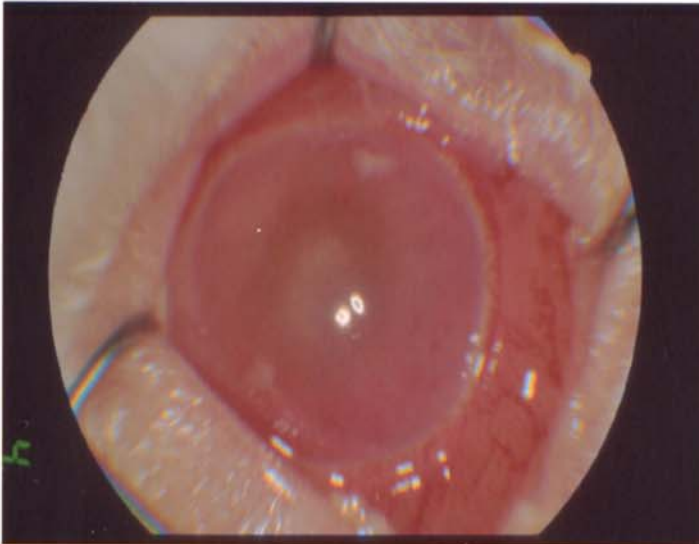
Durchschnittliche bakterielle Konzentrationen in den Glaskörperaspiraten der verschiedenen Gruppen ( $\pm$  standard error of the mean) an den Tagen 1 (Therapiebeginn), 2, 3 und 5 nach Infektion ( $n = 6$  pro Zeitpunkt und Gruppe). Die intravitrealen Keimzahlen waren signifikant niedriger in der mit intravenösem Imipenem-Gruppe (IV IPM) als in der Ceftazidim/Amikazin-Gruppe (IV CAZ/AN) an den Tagen 2 ( $P < 0.01$ ) und 5 ( $P < 0.005$ ) (Kruskal-Wallis H-test). Die unbehandelte Kontrollgruppe ist mit “no tx” bezeichnet. Error bars stellen die Standardabweichung dar.

Die klinische Untersuchung zeigte eine schwere Entzündung sowohl in den Therapiegruppen, als auch den Kontrollgruppen (Abbildung 6 A, B und C).

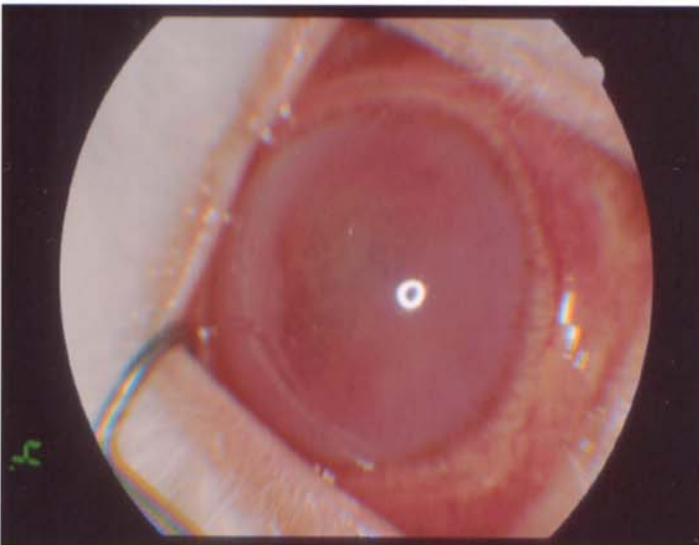




**Abbildung 6 A**  
Vorderabschnitt des Auges  
aus der Kontrollgruppe,  
welche nicht intravenös  
therapiert wurde

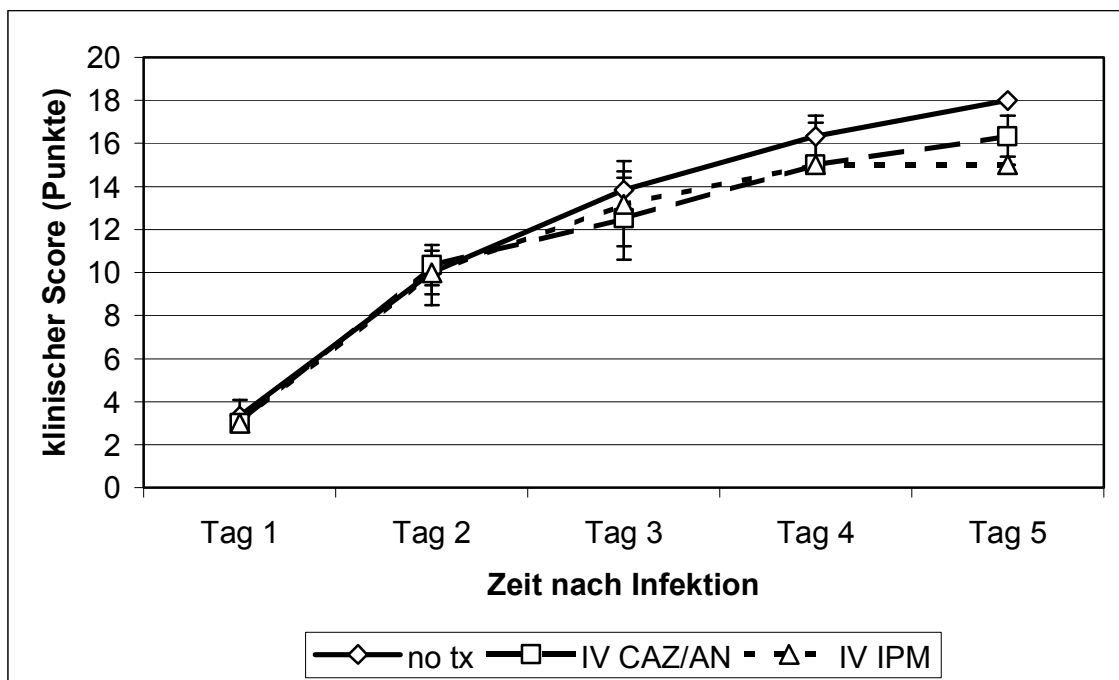


**Abbildung 6 B**  
Vorderabschnitt eines mit  
intravenösem Imipenem  
therapierten Auges



**Abbildung 6 C**  
Vorderabschnitt eines mit  
der intravenösen  
Kombination  
Ceftazidim / Amikazin  
therapierten Auges

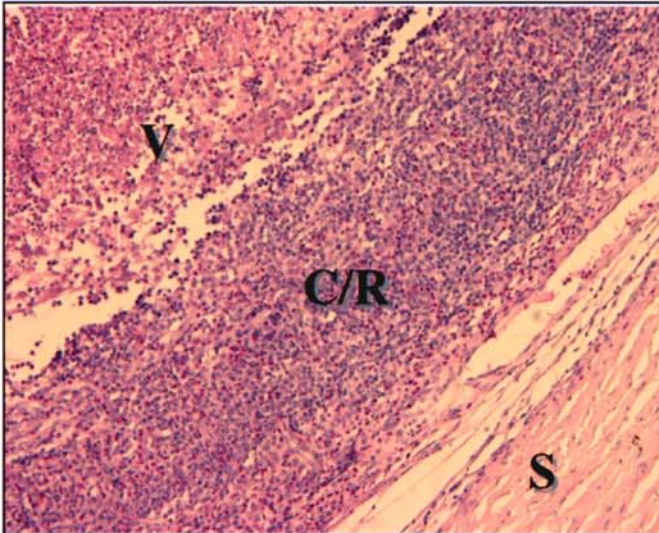
Am Tag 5 nach Infektion fand sich eine massive Chemosis der Bindehaut und ausgeprägte Hyperämie der konjunktivalen Gefäße, ein korneales Ödem, sowie Vorderkammerzellen und Tyndall-Phänomen als klinische Zeichen intraokulärer Entzündung. Die Iris war nur verwaschen und der Augenhintergrund gar nicht zu erkennen. Statistisch bestand kein Unterschied zwischen den verschiedenen Studiengruppen (Abbildung 7).



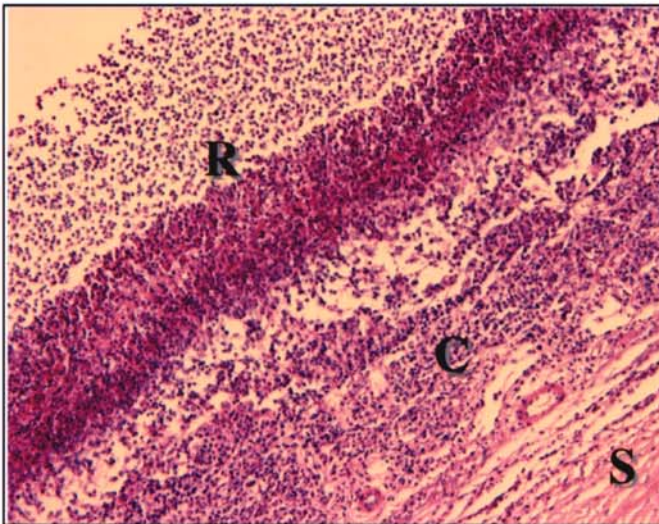
**Abbildung 7. Klinischer Verlauf der Infektion.**

Der klinische Verlauf wurde in den beiden Therapiegruppen (IV IPM = Imipenem; IV CAZ/AN = Ceftazidim/Amikazin) und der unbehandelten Kontrollgruppe (no tx) verfolgt und der klinische Score entsprechend der Tabelle 1 erhoben. Error bars stellen die Standardabweichung dar.

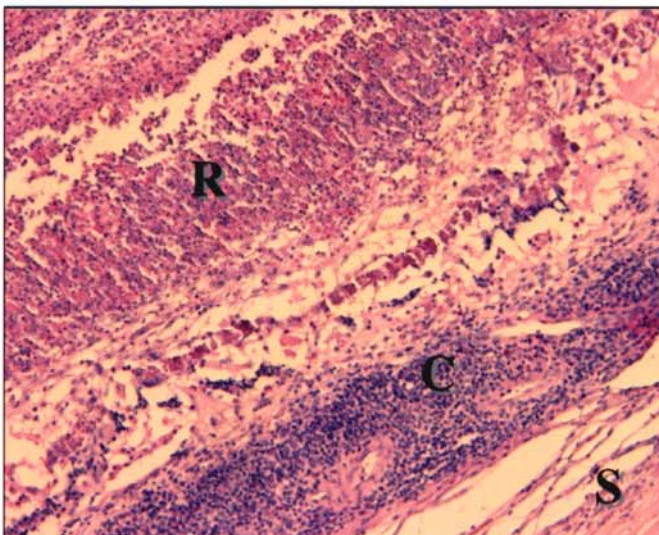
Auch bei der histopathologischen Untersuchung der Augen bestanden in allen Gruppen massive Entzündungszeichen (Abbildung 8).



**Abbildung 8 A**  
 Histopathologischer Befund eines nicht therapierten Kontrollauges  
 {Glaskörper (V), Netzhaut und  
 Choroidea (R/C) und Sklera (S)}



**Abbildung 8 B**  
 Histopathologischer Befund eines mit intravenoösem Imipenem therapierten Auges  
 {Netzhaut (R) ,Choroidea (C)  
 und Sklera (S)}



**Abbildung 8 C**  
 Histopathologischer Befund eines mit intravenoösem Cefazolin und Amikacin therapierten Auges  
 {Netzhaut (R) ,Choroidea (C)  
 und Sklera (S)}

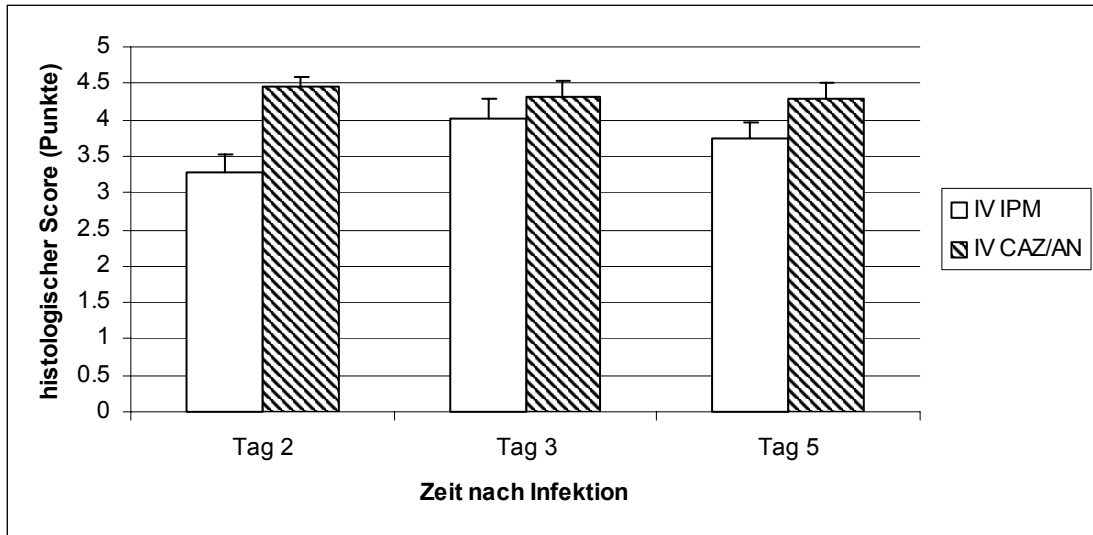


Abbildung 9. Histopathologische Ergebnisse.

Die Augen wurden in den beiden Therapiegruppen (IV IPM = Imipenem; IV CAZ/AN = Ceftazidim/Amikazin) an den Tagen 2, 3 und 5 enukleiert, hinsichtlich histopathologischer Veränderungen verglichen und der histopathologische Score entsprechend der Tabelle 2 im Methodenteil erhoben. Error bars stellen die Standardabweichung dar.

### **3.3. Intravenöse Therapie mit Imipenem im Vergleich zur intraokulären Eingabe von Vancomycin und Amikacin**

#### **3.3.1. Material und Methode**

*S. aureus* ATCC 29133 wurde auf eine Endkonzentrationen von 25 000 CFU in 0.1 ml 0.85% NaCl verdünnt. Diese Keimzahl wurde durch serielle Dilution und Kultur auf Trypticase Soya Agar Platten geprüft.

#### **3.3.2. Studiendesign**

Die 27 Kaninchen wurden nach dem Zufallsprinzip den vier Studiengruppen zugeteilt: 5 Kaninchen wurden intravitreal mit Vancomycin (1,0 mg) und Amikacin (0,4 mg) in 0,1 ml 0.85% Kochsalzlösung behandelt, 9 erhielten Imipenem i.v. (dreimal täglich 37 mg / kg Körpergewicht) und 7 erhielten die intravenöse und intravitreale Antibiose in Kombination. 6 wurden nicht behandelt und dienten als Kontrollen.

Spaltlampen- und Fundusuntersuchung wurden alle 12 Stunden an den ersten beiden Tagen und daraufhin alle 24 Stunden in der im Abschnitt 2.6. beschriebenen Weise vorgenommen. Der klinische Score des Tages 1 wurde 36 Stunden nach Infektion, bzw. 24 Stunden nach Therapiebeginn erhoben.

48 Stunden nach der Infektion, bzw. 24 Stunden nach Therapiebeginn wurden Glaskörperaspirate gewonnen und bakteriologisch untersucht. Dazu wurden die Kaninchen mit Ketamin/Xylazin narkotisiert, die Sklera über der Pars plana mit einer 18-gauge Nadel vorsichtig perforiert und 0,1 ml Glaskörper mit dem Visitec® Endophthalmitis Vitrectomy Kit aus dem mittleren Vitreus gewonnen und in Hirn Herz Medium bei 37° C für 36 Stunden bebrütet. 7 Tage nach der Infektion wurden die Tiere getötet, die Augen enukleiert und der Glaskörper bakteriologisch untersucht, wie im allgemeinen Methodenteil beschrieben.

### 3.3.3. Ergebnisse

Die Glaskörperproben wurden 48 Stunden und 7 Tage nach Infektion gewonnen, um die Sterilisationsraten in den einzelnen Gruppen zu bestimmen (Tabelle 5). In den unbehandelten Kontrollen fanden sich zu beiden Zeitpunkten positive Kulturen. Schon 24 Stunden nach Therapiebeginn waren alle Aspireate in der intravitreal behandelten Gruppe keimfrei im Gegensatz zu 5 von 9 Augen in der mit intravenösem Imipenem behandelten Gruppe. 6 Tage nach Therapiebeginn waren alle Augen aus den Therapiegruppen keimfrei, auch die ausschliesslich intravenös behandelten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit intravitrealer wie mit intravenöser Therapie der Glaskörper sterilisiert werden konnte, aber das gelang mit intravitrealer Therapie früher als mit alleiniger intravenöser Behandlung.

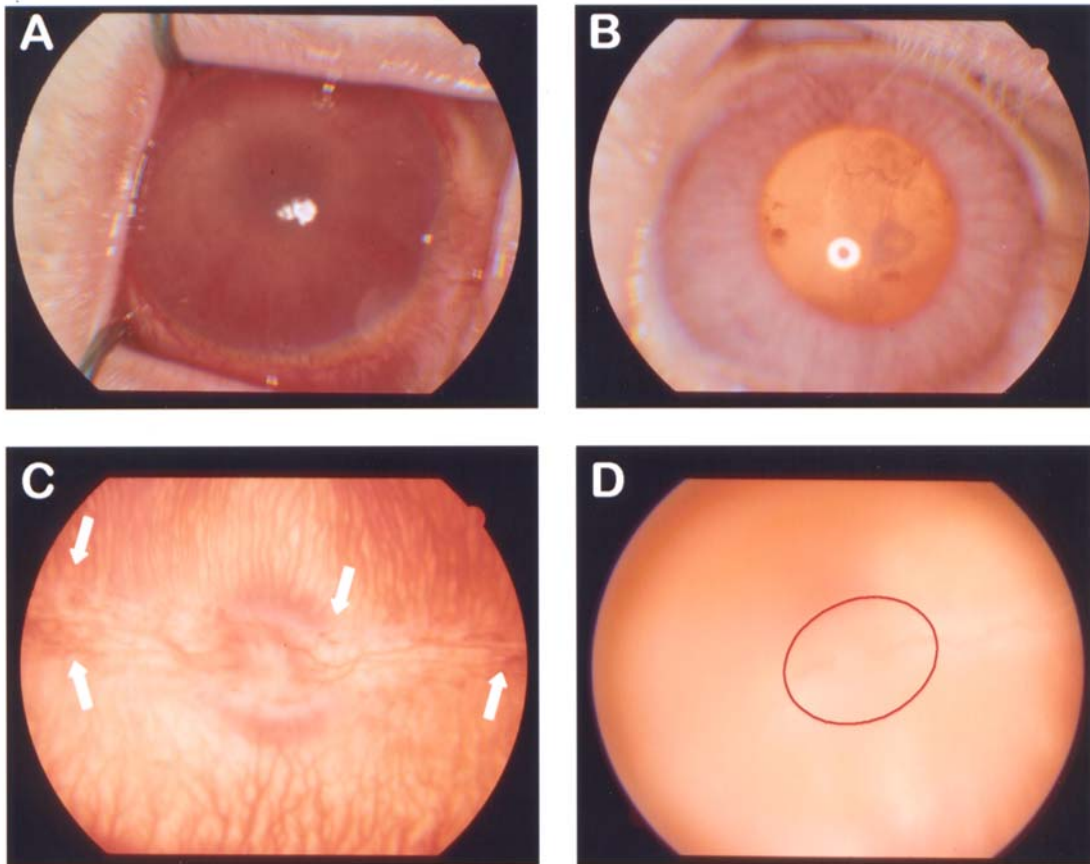
Zeit nach Therapie	No tx	IV	IO	IV+IO
24 Stunden	6+ / 0-	4+ / 5-	0+ / 5-	0+ / 7-
6 Tage	6+ / 0-	0+ / 9-	0+ / 5-	0+ / 7-

**Tabelle 5. Bakteriologische Ergebnisse**

24 Stunden nach Therapiebeginn (entspricht 48 Stunden nach Infektion) und 6 Tage nach Therapiebeginn wurden Glaskörperaspirate (0.2-0.4 ml) bakteriologisch untersucht. (+) bedeutet Wachstum von *S. aureus*, (-) kein Wachstum.

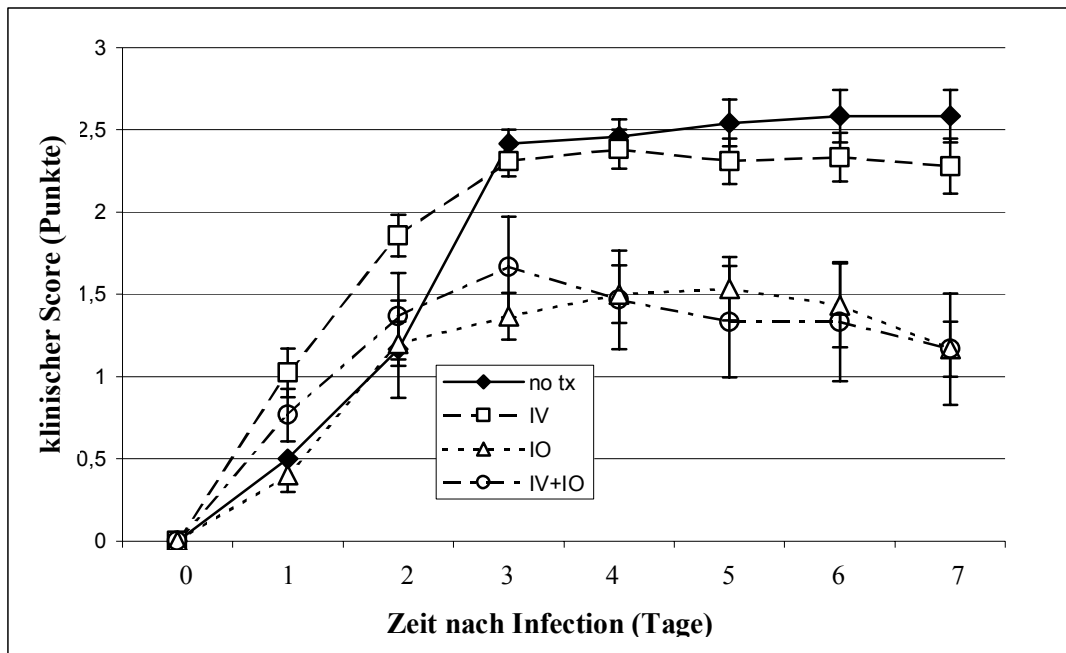
Die Augen wurden täglich an der Spaltlampe und mittels indirekter Ophthalmoskopie anhand des beschriebenen Schemas eingeordnet und die Endergebnisse am fünften Tag mit one-way ANOVA und Bonferroni post-test verglichen (Abbildung 10). Es bestand kein Unterschied zwischen den unbehandelten Kontrollen und den intravenös behandelten Augen nach 5 Tagen ( $P > 0.05$ ). 3 Tage nach Infektion zeigte das typische Auge ein leichtes bis mässiges Hornhautödem, Zellen, Tyndall und Fibrin in der Vorderkammer, sowie eine massiv entzündete und geschwollene Iris. Die Betrachtung des hinteren Augenpols war nicht möglich und Fundusrot nicht mehr sichtbar (Abbildung 11A).





**Abbildung 11**

- A** Therapie mit intravenoösem Imipenem (Vorderabschnitt)
- B** Therapie mit intravitrealem Vancomycin und Amikacin (Vorderabschnitt)
- C** Therapie mit intravitrealem Vancomycin und Amikacin (Augenhintergrund)  
(Pfeile: :retinale Blutungen auf Papillenrand und entlang myelinisierter Nerven)
- D** Therapie mit intravitrealem Vancomycin und Amikacin (Augenhintergrund)  
(Oval: schemenhaft erkennbare Papille und davon ausgehende grosse retinale Gefaesse und myelinisierte Nervenfasern)



**Abbildung 10. Klinischer Verlauf der Infektion**

Die Kaninchen der Therapiegruppen (IV = intravenöses Imipenem; IO= intravitreale Eingabe von Vancomycin und Amikacin; IV+IO = Kombination beider Therapien) und der unbehandelten Kontrollgruppe (no tx) wurden hinsichtlich ihres klinischen Bildes im Verlauf der Infektion verfolgt. Zwischen den Augen der unbehandelten Kontrollgruppe und den intravenös behandelten Augen bestand auch nach 7 Tagen kein statistisch signifikanter Unterschied (one way ANOVA/ Bonferroni post-test,  $P > 0.05$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch zwischen der Gruppen, welche nur intravitreal oder in Kombination mit intravenösem Imipenem behandelt wurden und der Kontrollgruppe oder der allein intravenös behandelten Gruppe beobachtet werden ( $P < 0.05$ ). Zwischen der nur intraokulär und der kombiniert intravenös und intraokulär behandelten Gruppe bestand kein Unterschied.

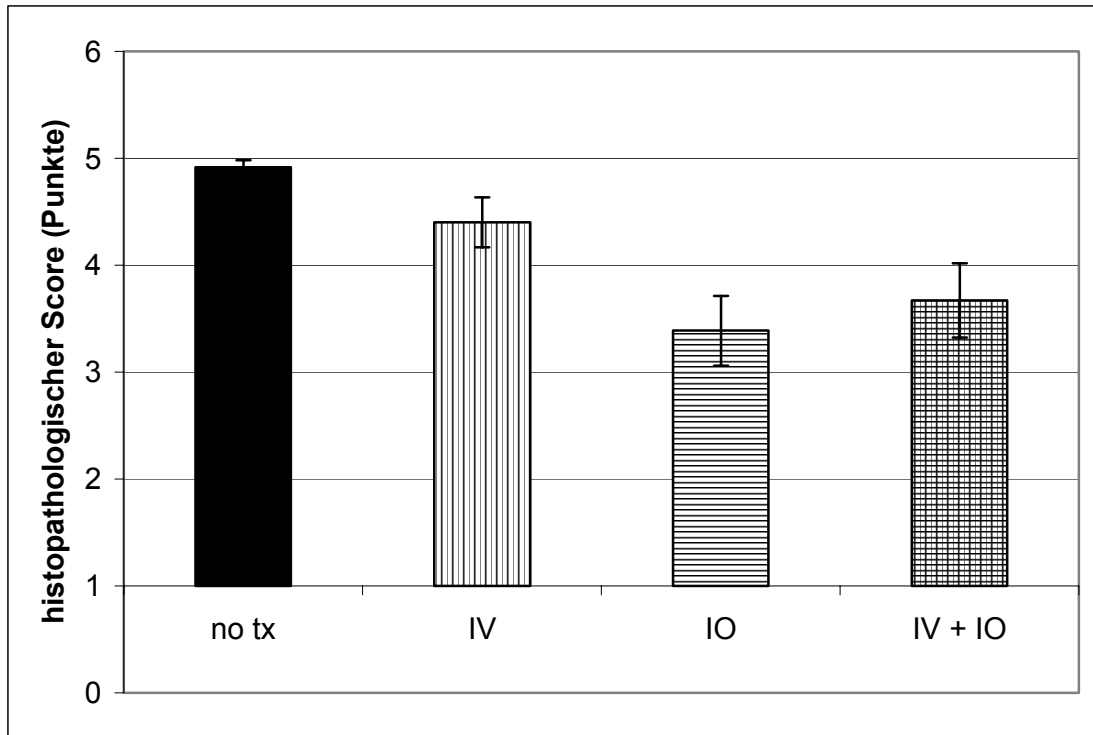
Das Erscheinungsbild der intravitreal behandelten Tiere war signifikant besser: In den meisten Augen war die Hornhaut transparent, nur vergleichsweise wenige Zellen fanden sich in der Vorderkammer und die Iris war nur mässig entzündet (Abbildung 11B). 6 der 12 Augen zeigten leichte Veränderungen am hinteren Augenpol, wie weisslich-graue Trübungen im Glaskörper und petechiale Blutungen in der Netzhaut entlang des Gefäss-Nerven-Stranges (Abbildung 11C). Bei den übrigen 6 Augen waren die entzündliche Veränderungen mit diffuser Glaskörpertrübung deutlicher ausgeprägt, aber Details des Augenhintergrundes wie die Papille und die grossen



Netzhautgefäße waren zu allen Zeitpunkten immer noch zu erkennen (Abbildung 11D). Am siebten Tag war dieser Unterschied zwischen der intravitreal behandelten und der Kontrollgruppe statistisch signifikant (one-way ANOVA, Bonferroni post-test,  $P < 0.05$ ).

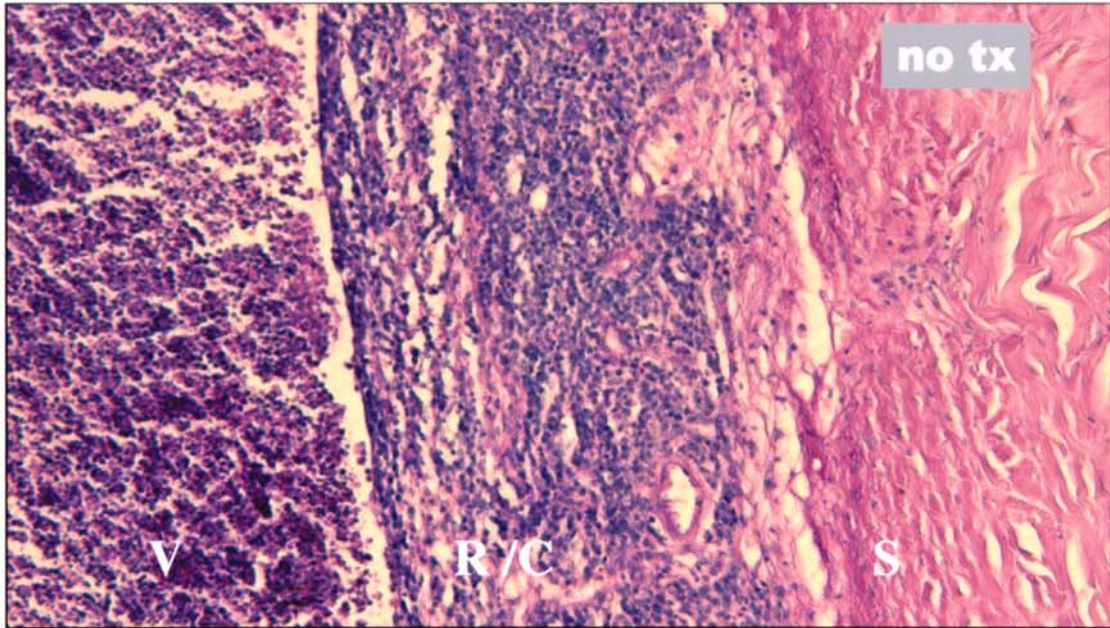
Zwischen der allein intravitreal und der kombiniert intravenös und intravitreal behandelten Gruppe bestand zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied im klinischen Bild. Das klinische Bild stabilisierte sich insgesamt nach Tag 3. In den intravitreal behandelten Gruppen (allein oder in Kombination mit intravenösem Imipenem) lies sich im späteren Verlauf tendenziell ein Rückgang der Entzündungszeichen erkennen (Abbildung 10).

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bestätigten den klinischen Befund (Abbildung 12). So bestand kein Unterschied zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe und der allein intravenös behandelten Gruppe (one-way ANOVA, Bonferroni post-test,  $P > 0.05$ ). In den Augen beider Gruppen fand sich vollständige Zerstörung der Netzhaut und massive entzündliche Infiltration des Augenninneren vom Niveau der Aderhaut bis in die Mitte des Glaskörpers (Abbildung 13A). Die allein intravitreal (Abbildung 13 B) oder kombiniert intravenös und intravitreal behandelten Augen (Abbildung 13 C) wiesen im Vergleich mit der Kontrollgruppe ( $P < 0.05$ ) und der allein intravenös behandelten Gruppe ( $P < 0.05$ ) signifikant mildere Entzündungszeichen auf. In diesen Augen war die geschichtete retinale Architektur klar zu erkennen, obwohl sämtliche intraokuläre Strukturen leicht ödematös und entzündlich infiltriert waren. Wiederum ergab sich kein Unterschied zwischen der allein intravitreal behandelten Gruppe und der Gruppe mit intravenöser und intravitrealer Kombinationstherapie ( $P > 0.05$ ).

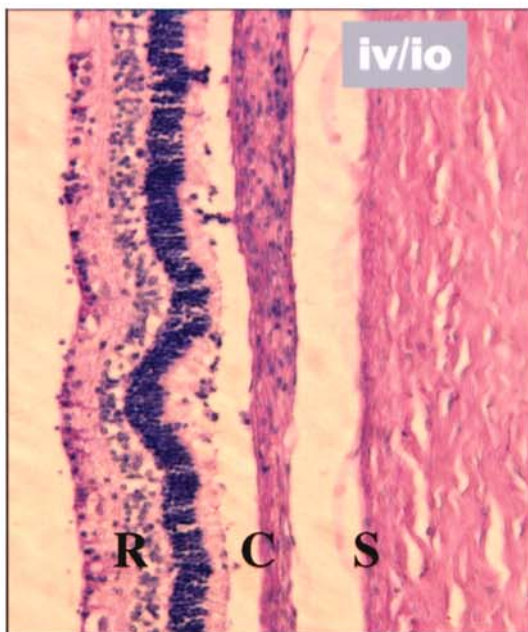


**Abbildung 12. Histopathologische Ergebnisse**

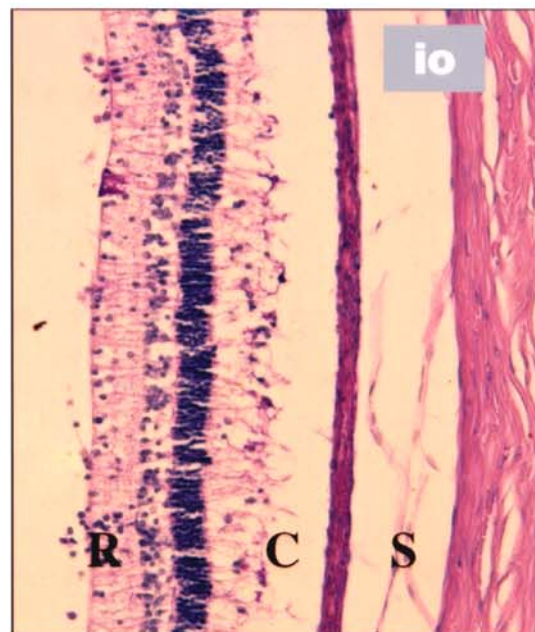
Augen der Therapiegruppen (IV = Imipenem; IO= intravitreal Vancomycin und Amikacin; IV+IO = Kombination beider Therapien) und der unbehandelten Kontrollgruppe (no tx) wurden am Tag 7 nach Infektion enukleiert und hinsichtlich histopathologischer Veränderungen verglichen. Es bestand kein Unterschied zwischen den unbehandelten und intravenös therapierten Augen ( $P=0.065$ ). Augen, die nur intraokulär oder intraokulär in Kombination mit intravenösem Imipenem behandelt worden waren, wiesen signifikant weniger Entzündung und Nekrose auf als jene Augen, die nur intravenöse Therapie ( $P = 0.02$ ) oder gar keine Therapie ( $P < 0.01$ ) erhalten hatten. Zwischen der Gruppe, die nur intraokuläre Therapie erhalten hatte und jener, die kombiniert intraokulär und intravenös therapiert worden war bestand kein Unterschied ( $P = 0.11$ )



**Abbildung 13 A.** Histopathologischer Befund eines nicht therapierten Kontrollauges {Glaskörper (V), Netzhaut und Choroidea (R/C) und Sklera (S)}



**Abbildung 13 B.** Histopathologischer Befund eines kombiniert intravenoes und intravitreal therapierten Auges



**Abbildung 13 C.** Histopathologischer Befund eines allein intravenoes therapierten Auges

## 4. Diskussion

### 4.1. Kontroverse über antimikrobielle Prophylaxe und Therapie der Endophthalmitis

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, besteht kein einheitlicher Prophylaxestandard mit nachgewiesener Effizienz für intraokuläre Eingriffe und auch die Rolle der intravenösen Antibiotikagabe in der Endophthalmitistherapie ist nach wie vor umstritten. Die günstigen Eigenschaften von Imipenem hinsichtlich Wirkungsspektrum und Glaskörperpenetration nach intravenöser Gabe und entsprechender subjektiver positiver Behandlungserfahrungen mit diesem Antibiotikum gaben den Anlass zu dieser Studie. Bezüglich der gegenwärtigen Kontroverse über antimikrobielle Prophylaxe und Therapie der Endophthalmitis sollten insbesondere die folgenden Fragen untersucht werden:

1. Kann die systemische Prophylaxe mit Imipenem das Auftreten einer experimentell induzierten Endophthalmitis verhindern?
2. Ist die systemische Therapie der Endophthalmitis mit Imipenem wirksamer als die Kombination von Cefazidim und Amikazin, die von der Endophthalmitis Vitrectomy Study Group gewählt worden war?
3. Wie wirkt die systemische Therapie der Endophthalmitis mit Imipenem im Vergleich zu intraokulären Antibiotika auf den Therapieerfolg? Ergibt sich ein zusätzlicher Effekt durch die Kombination mit intraokulären Antibiotika?

Wegen der niedrigen Inzidenz der Endophthalmitis, des uneinheitlichen Patienten- und Erregerspektrums sind randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe oder Therapie praktisch nicht durchführbar, weshalb für diese Studie das Kaninchenmodell der akuten Endophthalmitis durch *S. aureus* gewählt wurde, welches im folgenden vor der Diskussion der neuen experimentellen Befunde erörtert werden soll.

### 4.2. Das Modell der akuten Endophthalmitis mit *S. aureus* im Kaninchenauge

Bei der Interpretation von in Tiermodellen gewonnenen Ergebnissen müssen die folgenden Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den Menschen

berücksichtigt werden: Medikamente zeigen im Organismus der meist kleinen Versuchstiere eine andere Pharmakokinetik und – dynamik. Das liegt zum einen am allgemein gesteigerten Stoffwechsel beim kleineren Tier, zum anderen an veränderter Proteinbindung, Metabolisierung oder Elimination. Insgesamt ergeben sich oft erheblich verkürzte Halbwertszeiten für Antibiotika im Vergleich zum Menschen. Im Tiermodell werden deswegen erheblich höhere Dosierungen in Bezug auf das Körpergewicht gewählt, als dies beim Mensch der Fall wäre.

Abgesehen von Pharmakokinetik und -dynamik können auch die Verteilung auf die einzelnen Körperkompartimente und die Toxizität für bestimmte Gewebe im Tierorganismus von den Verhältnissen beim Menschen abweichen. Für die Retinotoxizität bestimmter Chemotherapeutika wurden aber Übereinstimmungen zwischen dem Tiermodell und Versuchen an menschlichem retinalen Gewebe festgestellt (Kawasaki und Ohnogi, 1988).

Im hier verwendeten Endophthalmitismodell ergeben sich folgende Unterschiede: In dieser Arbeit zu medikamentöser Prophylaxe und Therapie wurden phake Kaninchenaugen untersucht. Sowohl die Penetration der Antibiotika in den Glaskörper (Kasbeer et al., 1975, Peyman et al., 1977), wie auch der Entzündungsverlauf (M. Engelbert, unveröffentlichte Beobachtung) sind vom aphaken Kaninchenauge verschieden. Die Verhältnisse bei der postoperativen Endophthalmitis sind im menschlichen Auge auch anders, da dieses im Fall einer postoperativen Endophthalmitis in der Regel aphak ist und so die Penetration von Antibiotika und die Kommunikation mit der metabolisch und immunologisch aktiveren Vorderkammer erleichtert sind. Die Linsenextraktion im Kaninchenauge ist jedoch mit erheblichem technischen Aufwand verbunden und hätte die Durchführung der vorliegenden Arbeit nicht zugelassen.

Im Auge des Albinokaninchens kommt es ausserdem wegen des abwesenden Pigmentes in Iris und retinalem Pigmentepithel zu keiner Bindung von Antibiotikum an Farbstoff und deswegen zwar schnell zu hohen Antibiotikaspiegeln im Glaskörper, aber auch zu einem schnelleren Absinken derselben (Eiferman und Stagner, 1982, Fukuda und Sasaki, 1992).

Weiterhin wird im Tierexperiment das Inokulum in die Glaskörpermitte plaziert, während bei der postoperativen Endophthalmitis die Erreger von den vorderen Augenabschnitten ausgehen. In der Vorderkammer ist im Vergleich zum Glaskörper mindestens das 3-10 fache Inokulum bei aphaken Augen notwendig, um

eine Endophthalmitis erzeugen (Shockley et al., 1985), bei phaken Augen liegt das erforderliche Inokulum bei 100 – 1000 fach höher (M. Engelbert, unveröffentlichte Beobachtung). Die Entzündungsreaktion dürfte deshalb auch einen anderen Verlauf nehmen. So wurde bei der Endophthalmitis im aphaken Modell in einer Pilotstudie zur Früh- und Spätvitrektomie schon wesentlich früher ein massiver Reizzustand der vorderen Augenabschnitte beobachtet (M. Engelbert, unveröffentlichte Beobachtung).

*S. aureus* ist der häufigste Erreger akuter und besonders schwer verlaufender postoperativer Endophthalmitiden (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1996) und wurde deshalb für diese Studie gewählt. Der häufigere Erreger *S. epidermidis* wurde nicht gewählt, da er relativ erfolgreich konventionell therapiert werden kann und im Tiermodell auch ohne Therapie nach wenigen Tagen meist ohne allzu schwere anatomische und funktionelle Folgen eliminiert wird (Meredith et al., 1990) und daher zur Wirksamkeitstestung für Antibiotika ungeeignet ist. Da beide Keime jedoch ähnliche Physiologie und Resistenzspektrum aufweisen, lassen sich jedoch gewisse Rückschlüsse aus den mit *S. aureus* gewonnen Ergebnissen auf *S. epidermidis* zu.

Das Endophthalmitismodell im aphaken Kaninchenauge ist die Basis einer Vielzahl von Untersuchungen, die in der Einleitung zitiert sind. Bei der Interpretation dieser im tierexperimentellen Endophthalmitismodell gewonnenen Ergebnissen muß also 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.

### **4.3. Neue experimentelle Befunde**

#### **4.3.1. Intravenöse Prophylaxe mit Imipenem**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist die Effizienz der systemischen antibiotischen Prophylaxe vor intraokulärer Chirurgie weitgehend unerforscht, und man weiss von nur wenigen Antibiotika, wie zum Beispiel Cefazolin (Martin et al., 1990), Ceftazidim (Shockley et al., 1986) und Vancomycin (Meredith et al., 1995), dass sie bei intravenöser Gabe in ausreichendem Masse in den Glaskörper penetrieren. Imipenem (IPM) deckt ein weiteres Spektrum als die eben genannten Antibiotika ab (Neu und Labthavikul, 1982) und erreicht Glaskörperspiegel über der minimalen

inhibitorischen Konzentration nach intravenöser Gabe für sämtliche Endophthalmitiserreger (Adenis et al., 1994, Denis et al., 1989). Ausserdem hat sich Imipenem im Tierexperiment selbst bei Konzentrationen weit über der therapeutischen Dosis als nicht retinotoxisch erwiesen (Meredith et al., 1995, Loewenstein et al., 1993). Wegen dieser günstigen Eigenschaften entwarfen wir die folgende Studie, um zu testen, wie effizient die intravenöse Gabe von Imipenem in der Prophylaxe der *S. aureus* Endophthalmitis im Kaninchenmodell ist.

Diese Studie zeigt, dass intravenös verabreichtes Imipenem beträchtliche Mengen von Bakterien im Glaskörper eliminieren kann. Ohne Prophylaxe waren 100% der infizierten Augen zum Zeitpunkt der Enukektion kultur-positiv, verglichen mit 0-50% in den Prophylaxegruppen, abhängig von der Infektionsdosis (100 – 10 000 CFU *S. aureus*).

Klinisch zeigten die Augen der Tiere, welche prophylaktisch intravenöses Imipenem erhalten hatten, in Abhängigkeit vom initialen Inokulum nur milde bis mässige entzündliche Veränderungen, während sämtliche Kontrollaugen eine fulminante Endophthalmitis entwickelten, unabhängig vom initialen bakteriellen Inokulum. Die milden Entzündungszeichen nach erfolgreicher Prophylaxe schienen abhängig von der Infektionsdosis zu sein: Diese waren bei 100 CFU *S. aureus* am schwächsten, etwas stärker bei 1000 CFU und in der Gruppe, welche mit 10 000 CFU infiziert worden war, deutlich ausgeprägt, selbst wenn diese Augen keimfrei waren. Neben Toxinen könnten diese Veränderungen durch die 10 - 100 fache Menge an bakteriellem Antigen, wie etwa proinflammatorischen Zellwallkomponenten und intrazellulären Substanzen hervorgerufen sein.

Die histologische Untersuchung bestätigte die klinischen Ergebnisse in den Augen, welche mit 100 und 1000 CFU *S. aureus* infiziert worden waren. Im Gegensatz dazu fand sich zwischen den mit 10 000 CFU *S. aureus* infizierten Augen der Prophylaxegruppe und denen der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. In dieser Studie wurden die Augen in Prophylaxe- und Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen, nämlich 9, beziehungsweise 5 Tage nach Infektion.

Diese unterschiedlichen experimentellen Endpunkte wurden gewählt, um einerseits die Chancen eventuell im Glaskörper verbliebener Bakterien in den Prophylaxegruppen zu maximieren, wieder zu nachweisbaren Mengen heranzuwachsen, falls die Prophylaxe sie nicht gänzlich eliminieren konnte. Zweitens

sollte sichergestellt werden, dass die intravenöse Imipenemprophylaxe den Beginn der Endophthalmitis nicht nur hinauszögerte, sondern tatsächlich verhindern konnte. Man kann einwenden, dass die Organismen in den Kontrollgruppen nach 9 Tagen auch vom Immunsystem hätte eliminiert werden können und die Entzündung sich hätte zurückbilden können. Die Ergebnisse der Studien zur antibiotischen Therapie im nächsten Abschnitt deuten auf das Gegenteil hin: Auch 7 Tage nach Therapie finden sich positive Kulturen und die entzündlichen Veränderungen bilden sich nicht zurück, vielmehr neigen diese so massiv entzündeten Augen später in der Infektion zur Perforation.

*S. aureus* ist ein hoch virulenter Erreger und kann schon mit 20 CFU im Kaninchenmodell eine akute Endophthalmitis hervorrufen (Shockley et al., 1985). Unsere Studie demonstriert, dass intravenöses Imipenem eine aktive Infektion und Entzündung bei 100% der Tiere (6 / 6 Augen) verhindern kann, wenn diese mit dem fünffachen minimalen Inokulum (100 CFU) infiziert worden waren und bei 83% der Tiere (5 / 6 Augen), wenn sie mit dem 50-fachen Inokulum infiziert worden waren (1000 CFU). Selbst beim 500-fachen Inokulum (10 000 CFU) konnten 50% (3 / 6 Augen) sterilisiert werden. Wieviele Bakterien im menschlichen Auge nach Kataraktoperation eine Endophthalmitis verursachen, ist unbekannt. Diese Studie belegt jedoch, dass intravenös verabreichtes Imipenem *S. aureus* im Glaskörper in dosis-abhängiger Weise eliminieren kann. Da im vorliegenden Endophthalmitismodell phake Kaninchen verwendet wurden, kann man davon ausgehen, dass im Falle einer perioperativen Prophylaxe bei Kataraktoperation wegen der verbesserten Diffusion von Antibiotikum aus dem Kammerwasser in den Glaskörperaum höhere Spiegel von Imipenem vorliegen, was die Wirkung theoretisch noch steigern würde.

Imipenem hat auch Nachteile als antibiotisches Prophylaktikum. Wie bei anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika wurden ernste Reaktionen einschliesslich Anaphylaxie berichtet und Kreuzallergien zwischen Imipenem und Penicillinen oder Cephalosporinen sind möglich. Zentralnervöse Wirkungen wie Myoklonus, Verwirrheitszustände oder Krampfanfälle wurden beschrieben, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die allermeisten Kataraktpatienten sind fortgeschrittenen Alters und eine nicht geringe Zahl infolge von Diabetes oder Bluthochdruck nierengeschädigt, was eine relative Kontraindikation für die Imipenemgabe darstellt. Weiterhin kann die häufige und verbreitete Verabreichung von Imipenem zur Resistenzentwicklung führen. Schliesslich stellen die Kosten dieses



Antibiotikums, wenn auch gering im Vergleich zu den Kosten einer Kataraktoperation einen limitierenden Faktor dar, der die Routineanwendung begrenzen könnte.

Unsere Studie demonstriert die Effizienz eines perioperativen Prophylaxeregimes mit Gabe 8 Stunden vor Infektion, einer halben Stunde vor Infektion und 8 Stunden nach Infektion. Dieser Prophylaxeplan ist bei stationärer Aufnahme der Patienten zwar durchaus möglich, für die mittlerweile zunehmend ambulant durchgeführte Kataraktoperation jedoch nicht praktikabel. Zukünftige experimentelle Studien könnten die Frage stellen, ob eine einmalige intravenöse Gabe kurz vor oder während der Operation denselben Zweck erfüllen kann.

Zusammenfassend deuten die vorgestellten Ergebnisse darauf hin, daß intravenös gegebenes Imipenem wegen seines breiten Spektrums, der guten intravitrealen Penetration und der hier nachgewiesenen Effektivität gegen im Glaskörper vorhandene Keime als perioperatives Prophylaktikum wirksam sein könnte. Imipenem kommt zur Prophylaxe bei Hochrisikopatienten in Betracht, zum Beispiel solchen mit systemischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Immunsuppression oder wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Operation langwierig sein wird und möglicherweise mit Komplikationen einhergehen könnte.

Diese Studie war in Hinblick auf prophylaktische Effizienz entworfen worden. Die gewonnenen Ergebnisse werfen jedoch die Frage auf, inwieweit intravenöses Imipenem in der antibiotischen Therapie der Endophthalmitis mit Erfolg eingesetzt werden könnte. Die folgenden beiden Abschnitte dieser Dissertation widmen sich dieser Frage.

#### 4.3.2. Intravenöse Therapie mit Imipenem versus Cefazidim und Amikacin

Wie in der Einleitung beschrieben, ist der Therapiestandard für die postoperative Endophthalmitis die intraokuläre Eingabe von Antibiotika, für gewöhnlich Vancomycin und Amikazin oder Cefazidim, da dies unmittelbar zu hohen Antibiotikakonzentrationen im Glaskörper führt und die Abdeckung des ganzen Erregerspektrums ermöglicht.

Wie auch bereits erwähnt, ist es in vielen Fällen jedoch schwierig, eine definitive Diagnose „Endophthalmitis“ zu stellen, da im Falle einer Infektion mit weniger virulenten Organismen oder im Frühstadium die Symptome über einen relativ

langen Zeitraum mild sein können. Ausserdem kann sich ein postoperativer Reizzustand oft sehr ähnlich darstellen. Deshalb zögern Augenärzte unserer Erfahrung nach, bei Verdacht auf Endophthalmitis aggressiv mit intravitrealen Antibiotika zu therapieren und verschreiben statt dessen lokale Antibiotika. Wie bereits dargestellt penetrieren die meisten Antibiotika nicht ausreichend in den Glaskörper, wenn sie lokal oder systemisch verwendet werden und sind deshalb ungeeignet für die Behandlung der Endophthalmitis.

Die Endophthalmitis Vitrectomy Study (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995) hatte unter anderem zum Ziel, die Effizienz der intravenösen Antibiotikatherapie in der Behandlung der postoperativen Endophthalmitis zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass sich die intravenöse Therapie mit der Kombination Ceftazidim und Amikacin in Kombination mit intravitrealen Antibiotika nicht zusätzlich günstig auf den Therapieerfolg auswirkte. Deshalb empfahlen die Autoren, der intraokulären Therapie keine intravenöse Antibiose an die Seite zu stellen.

Diese Empfehlung ist aus den folgenden Gründen jedoch nur von eingeschränkter Gültigkeit:

Obwohl Ceftazidim nach intravenöser Gabe im aphaken entzündeten Kaninchenauge wirksame Spiegel gegen den Gram-negativen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* im Glaskörper erreicht (Aguilar et al., 1995), ist es unter den Cephalosporinen der dritten Generation das am geringsten wirksame gegen Gram-positive Organismen wie *S. epidermidis* und *S. aureus*, welche wie schon erwähnt die überwältigende Mehrheit der Endophthalmitiserreger ausmachen. Amikacin hingegen hat ein breites antimikrobielles Spektrum sowohl im grampositiven wie – negativen Bereich, aber penetriert nicht ausreichend in den Glaskörper (el Massry et al., 1996b).

Deashalb könnte ein Antibiotikum mit besserer Penetration in den Glaskörper und einem breiteren Wirkungsspektrum theoretisch in der Endophthalmitistherapie wirksam sein.

Die Tatsache, dass sich die intravenöse Therapie mit Imipenem in der experimentellen Prophylaxe bewährt hatte, gab den Anlass, **im zweiten Teil dieser Studie** die Effizienz der **systemischen Antibiose mit Imipenem und der Kombination Ceftazidim/Amikazin** zu vergleichen, welches in der Endophthalmitis Vitrectomy Study keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt zur intraokulären

Antibiotikaeingabe zeigte. Wie schon erwähnt ist Imipenem dieser Kombination hinsichtlich Wirkungsspektrum und Penetration theoretisch überlegen.

In dieser tierexperimentellen Studie erwies sich die intravenöse Behandlung mit Imipenem der intravenösen Behandlung mit Ceftazidim/Amikazin hinsichtlich der Eradikation intravitrealer Mikroorganismen im Endophthalmitismodell mit *S. aureus* im Kaninchenauge als überlegen.

Imipenem sterilisierte den Glaskörper in zwei Dritteln der Augen am Tag 5 nach Infektion verglichen mit nur einem Drittel in der mit Ceftazidim/Amikazin therapierten Gruppe. In den kulturpositiven Augen fanden sich in der mit Imipenem therapierten Gruppe niedrigere Keimzahlen als in der mit Ceftazidim/Amikazin behandelten Gruppe. In beiden Therapiegruppen waren die Keimzahlen niedriger als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Obwohl zwischen den beiden intravenös antibiotisch therapierten Gruppen kein Unterschied hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes bestand, wiesen die Augen der unbehandelten Kontrollgruppe die schwersten Entzündungszeichen auf. Bei genauer Analyse der histopathologischen Daten stellte sich jedoch heraus, dass dies auf die vergleichsweise dramatischeren Veränderungen der Hornhaut in der Kontrollgruppe zurückzuführen war, während am Augenhintergrund und im Glaskörper kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie – und Kontrollgruppen bestand. Unsere histopathologischen Ergebnisse weisen eine Tendenz zu weniger schwerer Entzündung an den ersten Tagen in den Therapiegruppen auf. Insgesamt findet sich jedoch in allen Augen – ob behandelt oder nicht – am Tag 5 nach Infektion eine vollständige Zerstörung der Netzhaut und schwerste intraokuläre Entzündung.

Zusammengefasst führte die intravenöse Therapie mit Imipenem zu signifikant niedrigeren intravitrealen Keimzahlen als die Behandlung mit Ceftazidim/Amikazin, konnte jedoch eine schwere intraokuläre Entzündung nicht verhindern. Der klinische Verlauf und der histopathologische Befund unter intravenöser Therapie mit Imipenem unterschied sich nicht wesentlich von dem der Kontrollgruppe und der Gruppe, die mit der Kombination von intravenösem Ceftazidim und Amikazin therapiert worden war.

Die schwere Entzündung, die selbst in sterilen Augen beobachtet werden konnte, kann möglicherweise selbst in Abwesenheit von sich vermehrenden Mikroorganismen zu einer Zerstörung der Netzhaut führen. Ausserdem könnte die Toxinproduktion durch *S. aureus* bereits vor Therapiebeginn ausreichend hoch

gewesen sein, um der Retina irreversibel zu schädigen und eine massive Immunantwort hervorzurufen. Möglicherweise wäre die Elimination der Bakterien bei einem geringeren Inokulum mit weniger schweren Entzündungszeichen einhergegangen.

Ein relativ hohes Inokulum von 1 000 CFU des hochvirulenten Organismus *S. aureus* wurde gewählt, um Keimzahlen unter antibiotischer Therapie über einen verlängerten Zeitraum verfolgen zu können. Zum Therapiebeginn fanden sich intravitreale Keimkonzentrationen in der Grössenordnung von  $4 \times 10^5$  CFU/ml. Es ist nicht bekannt, welche Keimzahlen im Schnitt im infizierten Patientenauge zu Therapiebeginn vorliegen. Wir spekulieren, dass die intravenöse Therapie bei geringeren Keimmengen einen grösseren Effekt auf den klinischen Verlauf haben könnte, als wir ihn in unserem Experiment beobachteten und deshalb im Frühstadium einer Endophthalmitis indiziert sein könnte.

#### 4.3.3. Intravenöse Therapie mit Imipenem versus intraokuläre Eingabe von Vancomycin und Amikacin

Die Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) untersuchte unter anderem die Effizienz intravenöser Antibiotika in der Endophthalmitistherapie. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die intravenöse Therapie keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte, wenn sie mit der intravitrealen Standardtherapie kombiniert wurde.

Im vorhergehenden Abschnitt dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass Imipenem der von der in der EVS verwendeten Kombination Cefazidim/Amikazin hinsichtlich der bakteriziden Effizienz überlegen ist, wahrscheinlich wegen der bereits erwähnten besseren intravitrealen Penetration von Imipenem.

**Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, wie effizient die alleinige intravenöse Therapie mit Imipenem im Vergleich zur intra-vitrealen Therapie mit Vancomycin und Amikazin ist und ob die kombinierte Therapie mit intravenösem Imipenem und intravitrealen Antibiotika einen zusätzlichen Behandlungseffekt erzielen kann.**

Die intraokuläre Therapie mit Vancomycin und Amikacin war der intravenösen Therapie mit Imipenem in jeder Hinsicht überlegen. 24 Stunden nach Therapiebeginn waren sämtliche Glaskörperaspirate der intravitreal therapierten Gruppe kulturnegativ, während die Aspirate der intravenös therapierten Gruppe nur in 44% (4/9) kultur-

negativ waren. Obwohl die über 5 Tage durchgeführte intravenöse Therapie letztendlich den Glaskörper sterilisierte, war der Unterschied im klinischen Verlauf dramatisch. Die intravitreal therapierten Augen waren signifikant weniger verändert als die Augen der intravenös behandelten Gruppe, insofern als das vordere Augensegment nur mild bis mässig entzündet, die optische Achse weitgehend klar und nur mässige Netzhautveränderungen erkennbar waren. Ausserdem liess sich gegen Ende des Experiments eine Tendenz zur Rückbildung dieser Entzündungszeichen erkennen. Im Gegensatz dazu wiesen die Augen der intravenös behandelten Gruppe schwer entzündete vordere und hintere Augenabschnitte auf, die eine ophthalmoskopische Beurteilung des Augenhintergrundes unmöglich machten. Eine Tendenz zur Besserung war in diesen Augen selbst dann nicht zu erkennen, als die Augen nachweisbar keimfrei waren. Ein zusätzlicher Effekt der kombinierten intravitrealen und intravenösen Therapie konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht beobachtet werden.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung entsprachen den Ergebnissen der klinischen Untersuchung. 6 Tage nach der Therapie war in den Augen der intravenös behandelten Gruppe die normale geschichtete Netzhautarchitektur völlig zerstört und der Auginnenraum abszessartig mit Entzündungszellen und nekrotischem Material gefüllt. Im Vergleich dazu wiesen die intraokulär behandelten Augen nur sehr geringe pathologische Veränderungen auf. Die retinale Architektur in diesen Augen war weitestgehend erhalten und es fand sich nur eine milde Infiltration mit Entzündungszellen. Die Kombination von intravitrealer und intravenöser Therapie hatte auf die Beobachtungsparameter in dieser Studie keinen zusätzlichen günstigen Effekt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem der EVS.

Wie schon in Abschnitt 2 beobachtet, kann schwerste Entzündung auch in der Abwesenheit lebensfähiger Bakterien beobachtet werden und es fällt auf, dass sich der klinische Verlauf und die histopathologischen Ergebnisse für die Kontrollgruppe und die intravenös therapierte Gruppe trotz sehr verschiedener Kulturergebnisse weitestgehend überschneiden. Es kann die Vermutung aufgestellt werden, dass die verzögerte Eliminierung von Mikroorganismen in den intravenös therapierten Augen zur Ansammlung von proinflammatorischen und cytotoxischen Produkten im Auginnenraum führt, welche für die beobachtete massive Entzündung verantwortlich ist. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, die begleitende Entzündung zu kontrollieren. Wie bereits bemerkt, werden zu diesem Zweck häufig Corticosteroide intravitreal

injeziert. Dazu wird jedoch oft eingewandt, dass dies letztendlich die Endophthalmitis verschlimmern könnte, falls noch lebensfähige Bakterien nach Sinken der antibiotischen Spiegel im Glaskörper vorhanden sind und einem supprimierten Immunsystem gegenüberstehen. In diesem Fall könnten mit intravenösem Imipenem die Bakterien in Schach gehalten und eliminiert werden, nachdem der initiale intravitreale Bolus schon in die systemische Zirkulation diffundiert ist.

Ausserdem ist es möglich, in Fällen mit der Verdachtsdiagnose Endophthalmitis probatorisch mit intravenösem Imipenem zu behandeln und den Verlauf der Entzündung engmaschig zu beobachten. Das Risiko invasiver diagnostischer und therapeutischer Massnahmen wie Glaskörperprobenentnahme und intravitreale Antibiotikainjektion könnte bei ausreichend frühem Beginn der intravenösen Therapie in diesen zweifelhaften Fällen eventuell vermieden werden.

Die guten klinischen und histopathologischen Ergebnisse der intraokulär therapierten Augen belegen jedoch, wie wichtig eine umgehende Therapie der Endophthalmitis ist, da offenbar ein „point of no return“ im Verlauf der Endophthalmitis existiert, nach welchem selbst bei erfolgreicher Sterilisation des Glaskörpers kein befriedigendes funktionelles Ergebnis erzielt werden kann, wenn bereits eine kritische Masse an toxischen und proinflammatorischen Produkten im Auge erreicht wurde. Vielleicht sind diese Augen im Tierexperiment die Entsprechungen der Patientenaugen in der Endophthalmitis Vitrectomy Study, welche von Entfernung dieser Produkte durch Pars plana Vitrektomie profitierten.

## 5. Zusammenfassung

Trotz der üblichen prophylaktischen Maßnahmen im Rahmen der Operationsvorbereitung können Erreger nachgewiesenermassen während der Operation ins Auge gelangen. Die perioperative systemische Gabe von Imipenem kann eventuell ins Augennere gelangte Erreger sterilisieren, zumindest bis zu einem bestimmten Maximum an Organismen. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit im tierexperimentellen Modell am phaken Auge war es möglich, sämtliche mit 100 CFU *S. aureus* infizierten Augen zu sterilisieren, falls diese 8 Stunden und eine halbe Stunde vor Infektion, sowie 8 Stunden nach Infektion intravenös Imipenem erhielten. Bei einer Erregermenge von 10 000 CFU waren noch 5 von 6 Augen steril, bei 10 000 CFU nur noch 3 von 6 Augen.

Weiterhin scheint es möglich, den Glaskörper durch alleinige intravenöse Imipenemgabe sterilisieren zu können, wenn eine bestimmte Anzahl von intraokulären Keimen nicht überschritten wird. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Augen mit 1000 CFU *S. aureus* infiziert und nach 24 Stunden intravenöse Therapie mit Imipenem oder der in der EVS verwendeten Kombination Cefazidim und Amikazin begonnen. Nach 7 Tagen waren signifikant geringere Erregermengen in den mit Imipenem behandelten Augen festzustellen, als in mit Cefazidim und Amikazin behandelten oder der unbehandelten Kontrollgruppe. 4 von 6 mit Imipenem therapierten Augen waren zu diesem Zeitpunkt steril. Ob es möglich ist, eine Endophthalmitis in einem derart frühen Stadium zu diagnostizieren und dann intravenös ohne intraokuläre Antibiotikaeingabe befriedigend therapieren zu können ist jedoch fraglich, denn in dieser Studie waren selbst in Augen mit negativem Kulturergebniss massive Entzündungszeichen festzustellen.

Im dritten Teil dieser Arbeit stellte sich die intraokuläre Eingabe von Vancomycin und Amikacin als der alleinigen systemischen Imipenemgabe deutlich überlegen heraus, sowohl im Hinblick auf Erregermengen, klinischen Verlauf und histopathologisches Erscheinungsbild. Zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion gegeben, können intraokuläres Vancomycin und Amikacin in diesem Tierexperiment relativ klare optische Medien ohne zusätzlich chirurgische Therapie erhalten. In dem hier durchgeführten Experiment erbrachte die zusätzliche intravenöse Therapie mit Imipenem keine messbare Verbesserung gegenüber der alleinigen intravitrealen Therapie mit Vancomycin und Amikacin.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Aaberg, T. M., Jr., H. W. Flynn, Jr., J. Schiffman, und J. Newton.** 1998. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology* **105**:1004-1010.
2. **Adenis, J. P., M. Mounier, J. L. Salomon, und F. Denis.** 1994. Human vitreous penetration of imipenem. *Eur. J. Ophthalmol.* **4**:115-117.
3. **Aguilar, G. L., M. S. Blumenkrantz, P. R. Egbert, und J. P. McCulley.** 1979. Candida endophthalmitis after intravenous drug abuse. *Arch. Ophthalmol.* **97**:96-100.
4. **Aguilar, H. E., T. A. Meredith, A. Shaarawy, M. Kincaid, und J. Dick.** 1995. Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* **15**:154-159.
5. **Aiello, L. P., J. C. Javitt, und J. K. Canner.** 1993. National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment. *Arch. Ophthalmol.* **111**:509-513.
6. **Aldave, A. J., J. D. Stein, V. A. Deramo, G. K. Shah, D. H. Fischer, und J. I. Maguire.** 1999. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* **106**:2395-2401.
7. **Alp, B. N., O. Elibol, M. F. Sargon, O. S. Aslan, A. Yanyali, L. Karabas, H. Talu, und Y. Caglar.** 2000. The effect of povidone iodine on the corneal endothelium. *Cornea* **19**:546-550.
8. **Apt, L., S. J. Isenberg, R. Yoshimori, A. Chang, G. C. Lam, B. Wachler, und D. Neumann.** 1995. The effect of povidone-iodine solution applied at the conclusion of ophthalmic surgery. *Am. J. Ophthalmol.* **119**:701-705.
9. **Ariyasu, R. G., T. Nakamura, M. D. Trousdale, und R. E. Smith.** 1993. Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor. *Ophthalmic Surg.* **24**:367-373.
10. **Axelrod, J. L., R. M. Klein, R. L. Bergen, und M. Z. Sheikh.** 1985. Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics. *Am. J. Ophthalmol.* **100**:570-575.
11. **Axelrod, J. L. und R. S. Kochman.** 1982. Moxalactam concentration in human aqueous humor after intravenous administration. *Arch. Ophthalmol.* **100**:1334-1336.
12. **Axelrod, J. L., J. C. Newton, R. M. Klein, R. L. Bergen, und M. Z. Sheikh.** 1987. Penetration of imipenem into human aqueous and vitreous humor. *Am. J. Ophthalmol.* **104**:649-653.
13. **Bannerman, T. L., D. L. Rhoden, S. K. McAllister, J. M. Miller, und L. A. Wilson.** 1997. 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.* **115**:357-361.
14. **Barza, M., J. Baum, B. Birkby, und L. Weinstein.** 1973. Intraocular penetration of carbenicillin in the rabbit. *Am. J. Ophthalmol.* **75**:307-313.
15. **Barza, M., A. Kane, und J. Baum.** 1978. Intraocular penetration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection. *Am. J. Ophthalmol.* **85**:541-547.
16. **Barza, M., A. Kane, und J. Baum.** 1980. Oxacillin for bacterial endophthalmitis: subconjunctival, intravenous, both, or neither? *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **19**:1348-1354.
17. **Barza, M., P. R. Pavan, B. H. Doft, S. R. Wisniewski, L. A. Wilson, D. P. Han, und S. F. Kelsey.** 1997. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch. Ophthalmol.* **115**:1142-1150.



18. **Beyer, T. L., F. E. O'Donnell, V. Goncalves, and R. Singh.** 1985. Role of the posterior capsule in the prevention of postoperative bacterial endophthalmitis: experimental primate studies and clinical implications. *Br. J. Ophthalmol.* **69**:841-846.
19. **Beyer, T. L., G. Vogler, D. Sharma, and F. E. O'Donnell, Jr.** 1983. Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis: an experimental pseudophakic primate study. *J. Am. Intraocul. Implant. Soc.* **9**:293-296.
20. **Beyer, T. L., G. Vogler, D. Sharma, and F. E. O'Donnell, Jr.** 1984. Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis--an experimental primate study. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **25**:108-112.
21. **Binder, C., H. M. de Kaspar, M. Engelbert, V. Klauss, and A. Kampik.** 1998. [Bacterial colonization of conjunctiva with *Propionibacterium acnes* before and after polyvidon iodine administration before intraocular interventions]. *Ophthalmologie* **95**: 438-441.
22. **Binder, C. A., D. K. Mino, V. Klauss, and A. Kampik.** 1999. [Preoperative infection prophylaxis with 1% polyvidon-iodine solution based on the example of conjunctival staphylococci]. *Ophthalmologie* **96**:663-667.
23. **Bohigian, G. M.** 1999. A study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery in an ambulatory care center. *Ophthalmic Surg. Lasers* **30**:295-298.
24. **Booth, M. C., R. V. Atkuri, S. K. Nanda, J. J. Iandolo, and M. S. Gilmore.** 1995. Accessory gene regulator controls *Staphylococcus aureus* virulence in endophthalmitis. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **36**:1828-1836.
25. **Booth, M. C., A. L. Cheung, K. L. Hatter, B. D. Jett, M. C. Callegan, and M. S. Gilmore.** 1997. Staphylococcal accessory regulator (sar) in conjunction with agr contributes to *Staphylococcus aureus* virulence in endophthalmitis. *Infect. Immun.* **65**:1550-1556.
26. **Burns, C. L.** 1979. Bilateral endophthalmitis in acute bacterial endocarditis. *Am. J. Ophthalmol.* **88**:909-913.
27. **Campochiaro, P. A. and B. P. Conway.** 1991. Aminoglycoside toxicity--a survey of retinal specialists. Implications for ocular use. *Arch. Ophthalmol.* **109**:946-950.
28. **Campochiaro, P. A. and J. I. Lim.** 1994. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. *Arch. Ophthalmol.* **112**:48-53.
29. **Carlson, A. N. and D. D. Koch.** 1988. Endophthalmitis following Nd:YAG laser posterior capsulotomy. *Ophthalmic Surg.* **19**:168-170.
30. **Clark, W. L., P. K. Kaiser, H. W. Flynn, Jr., A. Belfort, D. Miller, and D. M. Meisler.** 1999. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* **106**:1665-1670.
31. **Cobo, L. M. and R. K. Forster.** 1981. The clearance of intravitreal gentamicin. *Am. J. Ophthalmol.* **92**:59-62.
32. **Coles, R. S., G. L. Boyle, I. H. Leopold, and S. S. Schneierson.** 1971. Lincomycin levels in rabbit ocular fluids and serum. *Am. J. Ophthalmol.* **72**:464-467.
33. **Confino, J. and S. I. Brown.** 1985. Bacterial endophthalmitis associated with exposed monofilament sutures following corneal transplantation. *Am. J. Ophthalmol.* **99**:111-113.
34. **Daily, M. J., G. A. Peyman, and G. Fishman.** 1973. Intravitreal injection of methicillin for treatment of endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* **76**:343-350.

35. **Davey, R. T., Jr. und W. B. Tauber.** 1987. Posttraumatic endophthalmitis: the emerging role of *Bacillus cereus* infection. *Rev. Infect. Dis.* **9**:110-123.
36. **Denis, F., J. P. Adenis, und M. Mounier.** 1989. [Intraocular passage of imipenem in man]. *Pathol. Biol. (Paris)* **37**:415-417.
37. **Diamond, J. G.** 1981. Intraocular management of endophthalmitis. A systematic approach. *Arch. Ophthalmol.* **99**:96-99.
38. **Dickey, J. B., K. D. Thompson, und W. M. Jay.** 1991. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* **112**:278-282.
39. **Donnenfeld, E. D., H. D. Perry, R. W. Snyder, R. Moadel, M. Elsky, und H. Jones.** 1997. Intracorneal, aqueous humor, and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch. Ophthalmol.* **115**:173-176.
40. **Drake, J. D., D. Bui, und M. D. Hwang.** Mutagenic effects of subinhibitory levels of ciprofloxacin and their relationship to antibiotic resistance. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **38**, S871-Abstract nr 4066. 2002.
41. **Driebe, W. T., Jr., S. Mandelbaum, R. K. Forster, L. K. Schwartz, und W. W. Culbertson.** 1986. Pseudophakic endophthalmitis. Diagnosis and management. *Ophthalmology* **93**:442-448.
42. **Drusano, G. L. und H. C. Standiford.** 1985. Pharmacokinetic profile of imipenem/cilastatin in normal volunteers. *Am. J. Med.* **78**:47-53.
43. **Egger, S. F., V. Huber-Spitzy, C. Scholda, B. Schneider, und G. Grabner.** 1994. Bacterial contamination during extracapsular cataract extraction. Prospective study on 200 consecutive patients. *Ophthalmologica* **208**:77-81.
44. **Endophthalmitis Vitrectomy Study Group.** 1995. 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.* **113**:1479-1496.
45. **Endophthalmitis Vitrectomy Study Group.** 1996. Microbiologic factors and visual outcome in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am. J. Ophthalmol.* **122**: 830-846.
46. **Eiferman, R. A. und J. I. Stagner.** 1982. Intraocular penetration of amikacin. Iris binding and bioavailability. *Arch. Ophthalmol.* **100**:1817-1819.
47. **el Baba, F. Z., M. D. Trousdale, W. J. Gauderman, D. G. Wagner, und P. E. Liggett.** 1992. Intravitreal penetration of oral ciprofloxacin in humans. *Ophthalmology* **99**: 483-486.
48. **el Massry, A., T. A. Meredith, H. E. Aguilar, A. Shaarawy, M. Kincaid, J. Dick, und M. I. Mahmoud.** 1996b. Aminoglycoside levels in the rabbit vitreous cavity after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* **122**:684-689.
49. **el Massry, A., T. A. Meredith, H. E. Aguilar, A. Shaarawy, M. Kincaid, J. Dick, und M. I. Mahmoud.** 1996a. Aminoglycoside levels in the rabbit vitreous cavity after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* **122**:684-689.
50. **Ferencz, J. R., E. I. Assia, L. Diamantstein, und E. Rubinstein.** 1999. Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* **117**:1023-1027.
51. **Ferro, J. F., M. de Pablos, M. J. Logrono, L. Guisasaola, und F. Aizpuru.** 1997. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch. Ophthalmol.* **115**:165-170.

52. **Feys, J., J. P. Emond, D. Meziane, und A. Salvanet-Bouccara.** 1999. [Intraocular contamination during cataract surgery according to surgical technique and type of implant]. *J. Fr. Ophthalmol.* **22**:213-214.
53. **Feys, J., J. P. Emond, A. Salvanet-Bouccara, und A. Dublanchet.** 1993. [Bacteriological study of the intraocular fluid at the end of cataract surgery]. *J. Fr. Ophthalmol.* **16**:501-505.
54. **Feys, J., A. Salvanet-Bouccara, J. P. Emond, und A. Dublanchet.** 1997b. Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **23**:894-897.
55. **Feys, J., A. Salvanet-Bouccara, J. P. Emond, und A. Dublanchet.** 1997a. Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **23**:894-897.
56. **Ficker, L., T. A. Meredith, L. A. Wilson, H. J. Kaplan, und A. M. Kozarsky.** 1987. Chronic bacterial endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* **103**:745-748.
57. **Finlay, K. R., C. L. Carlson, und A. W. Chow.** 1983. Ocular penetration of N-formimidoyl thienamycin (MK-787) and potentiation by dipeptidase inhibitor (MK-791). *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **24**:1147-1149.
58. **Fiscella, R. G., M. J. Shapiro, M. J. Solomon, R. M. Kurtz, S. Mui, und S. Labib.** 1997. Ofloxacin penetration into the eye after intravenous and topical administration. *Retina* **17**:535-539.
59. **Forster, R. K.** 1974. Endophthalmitis. Diagnostic cultures and visual results. *Arch. Ophthalmol.* **92**:387-392.
60. **Forster, R. K.** 1978. Etiology and diagnosis of bacterial postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* **85**:320-326.
61. **Forster, R. K., R. L. Abbott, und H. Gelender.** 1980. Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology* **87**:313-319.
62. **Fox, G. M., B. C. Joondeph, H. W. Flynn, Jr., S. C. Pflugfelder, und T. J. Roussel.** 1991. Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* **111**:163-173.
63. **Freeman, J. B., P. L. Davis, und L. D. MacLean.** 1974. Candida endophthalmitis associated with intravenous hyperalimentation. *Arch. Surg.* **108**:237-240.
64. **Friberg, T. R. und P. M. Kuzma.** 1990. Propionibacterium acnes endophthalmitis two years after extracapsular cataract extraction. *Am. J. Ophthalmol.* **109**:609-610.
65. **Friedman, E., G. A. Peyman, und D. R. May.** 1978. Endophthalmitis caused by Propionibacterium acnes. *Can. J. Ophthalmol.* **13**:50-52.
66. **Fukuda, M. und K. Sasaki.** 1992. [The dynamics of melanin-affinitive and non-affinitive antibacterial agents in the iris-ciliary body of rabbit eyes--comparative studies in pigmented and albino rabbits]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **96**:1229-1233.
67. **Garau, J., R. Martin, E. Bouza, J. Romero, J. A. Garcia Rodriguez, E. Perea, L. F. Martinez, M. Gobernado, und R. Montero.** 1986. Imipenem in the treatment of severe bacterial infections in seriously ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **18 Suppl E**:131-140.
68. **Gatti, G. und G. Panozzo.** 1995. Effect of inflammation on intraocular penetration of intravenous ofloxacin in albino rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**:549-552.

69. **Gelender, H.** 1982. Bacterial endophthalmitis following cutting of sutures after cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* **94**:528-533.
70. **Gelender, H., H. W. Flynn, Jr., and S. H. Mandelbaum.** 1982. Bacterial endophthalmitis resulting from radial keratotomy. *Am. J. Ophthalmol.* **93**:323-326.
71. **Haimann, M. H., H. Weiss, and J. A. Miller.** 1991. Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* **111**:656-657.
72. **Han, D. P., S. R. Wisniewski, L. A. Wilson, M. Barza, A. K. Vine, B. H. Doft, and S. F. Kelsey.** 1996. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am. J. Ophthalmol.* **122**:1-17.
73. **Hara, J., F. Yasuda, and M. Higashitsutsumi.** 1997. Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery. *Ophthalmologica* **211 Suppl 1**:62-67.
74. **Hasenfratz, G.** 1987. [Echographic findings with standardized echography in acute endophthalmitis]. *Fortschr. Ophthalmol.* **84**:255-257.
75. **Hodge, W., D. P. Bui, and V. Cevallos.** Frequency of recovery of ciprofloxacin resistant ocular isolates following topical ciprofloxacin therapy. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **36**, S155-Abstract nr 754. 2002.  
Ref Type: Generic
76. **Hughes, D. S. and R. J. Hill.** 1994. Infectious endophthalmitis after cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* **78**:227-232.
77. **Jaffe, G. J., J. P. Whitcher, R. Biswell, and A. R. Irvine.** 1986. Propionibacterium acnes endophthalmitis seven months after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg.* **17**:791-793.
78. **Jett, B. D., H. G. Jensen, R. E. Nordquist, and M. S. Gilmore.** 1992. Contribution of the pAD1-encoded cytolysin to the severity of experimental *Enterococcus faecalis* endophthalmitis. *Infect. Immun.* **60**:2445-2452.
79. **Johnson, M. W., B. H. Doft, S. F. Kelsey, M. Barza, L. A. Wilson, C. C. Barr, and S. R. Wisniewski.** 1997. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* **104**:261-272.
80. **Jones, S., E. J. Cohen, J. J. Arentsen, and P. R. Laibson.** 1988. Ocular streptococcal infections. *Cornea* **7**:295-299.
81. **Joondeph, B. C. and H. C. Joondeph.** 1986. Purulent anterior segment endophthalmitis following paracentesis. *Ophthalmic Surg.* **17**:91-93.
82. **Kasbeer, R. T., G. A. Peyman, D. R. May, and P. I. Homer.** 1975. Penetration of amikacin into the aphakic eye. *Albrecht. Von. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **196**:85-94.
83. **Kattan, H. M., H. W. Flynn, Jr., S. C. Pflugfelder, C. Robertson, and R. K. Forster.** 1991. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* **98**:227-238.
84. **Katz, L. J., L. B. Cantor, and G. L. Spaeth.** 1985. Complications of surgery in glaucoma. Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* **92**:959-963.
85. **Kawasaki, K. and J. Ohnogi.** 1988. Nontoxic concentration of antibiotics for intravitreal use--evaluated by human in-vitro ERG. *Doc. Ophthalmol.* **70**:301-308.

86. **Koul, S., A. Philipson, B. T. Philipson, E. Kock, and P. Nylén.** 1990. Intraocular levels of cefuroxime in uninflamed rabbit eyes. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* **68**:455-465.
87. **Liesegang, T. J.** 2001. Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **12**:68-74.
88. **Lindstrom, R. L. and D. J. Doughman.** 1979. Bacterial endophthalmitis associated with vitreous wick. *Ann. Ophthalmol.* **11**:1775-1778.
89. **Loewenstein, A., E. Zemel, M. Lazar, and I. Perlman.** 1993. Drug-induced retinal toxicity in albino rabbits: the effects of imipenem and aztreonam. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **34**:3466-3476.
90. **Lund, O. E. and A. Kampik.** 1983. [Vitreotomy in endophthalmitis]. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **182**:30-35.
91. **Mac Rae, S. M., B. Brown, and H. F. Edelhauser.** 1984. The corneal toxicity of presurgical skin antiseptics. *Am. J. Ophthalmol.* **97**:221-232.
92. **Mandelbaum, S., R. K. Forster, H. Gelender, and W. Culbertson.** 1985. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. *Ophthalmology* **92**:964-972.
93. **Mandell, B. A., T. A. Meredith, E. Aguilar, A. el Massry, A. Sawant, and S. Gardner.** 1993. Effects of inflammation and surgery on amikacin levels in the vitreous cavity. *Am. J. Ophthalmol.* **115**:770-774.
94. **Marrakchi-Benjaafar, S., I. Cochereau, J. J. Pocidalo, and C. Carbon.** 1995. Systemic prophylaxis of experimental staphylococcal endophthalmitis: comparative efficacy of sparfloxacin, pefloxacin, imipenem, vancomycin, and amikacin. *J. Infect. Dis.* **172**:1312-1316.
95. **Martin, D. F., L. A. Ficker, H. A. Aguilar, S. K. Gardner, L. A. Wilson, and T. A. Meredith.** 1990. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection. Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch. Ophthalmol.* **108**:411-414.
96. **Masket, S.** 1998. Preventing, diagnosing, and treating endophthalmitis. *J. Cataract Refract. Surg.* **24**:725-726.
97. **McCue, J. D. and R. J. Dreher.** 1979. Bilateral endophthalmitis with *Streptococcus viridans* endocarditis. *J. Maine. Med. Assoc.* **70**:463-465.
98. **Meisler, D. M., A. G. Palestine, D. W. Vastine, D. R. Demartini, B. F. Murphy, W. J. Reinhart, Z. N. Zakov, J. T. McMahon, and T. P. Cliffl.** 1986. Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am. J. Ophthalmol.* **102**:733-739.
99. **Meisler, D. M., Z. N. Zakov, W. E. Bruner, G. S. Hall, J. T. McMahon, A. A. Zachary, and B. P. Barna.** 1987. Endophthalmitis associated with sequestered intraocular *Propionibacterium acnes*. *Am. J. Ophthalmol.* **104**:428-429.
100. **Meltzer, D. W.** 1980. Sterile hypopyon following intraocular lens surgery. *Arch. Ophthalmol.* **98**:100-104.
101. **Meredith, T. A.** 1993. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: studies of ceftazidime. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **91**:653-699.
102. **Meredith, T. A., H. E. Aguilar, A. Shaarawy, M. Kincaid, J. Dick, and M. R. Niesman.** 1995. Vancomycin levels in the vitreous cavity after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* **119**:774-778.

103. **Meredith, T. A., A. Trabelsi, M. J. Miller, E. Aguilar, und L. A. Wilson.** 1990. Spontaneous sterilization in experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **31**:181-186.
104. **Mester, U., C. Krasemann, und H. Werner.** 1982. Cefsulodin concentrations in rabbit eyes after intravenous and subconjunctival administration. *Ophthalmic Res.* **14**:129-134.
105. **Mino, D. K., T. Grasbon, und A. Kampik.** 2000. Automated surgical equipment requires routine disinfection of vacuum control manifold to prevent postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* **107**:685-690.
106. **Mino, D. K., M. Kollmann, und V. Klauss.** 1993. [Endophthalmitis. Importance of microbiologic studies for therapy and prognosis]. *Ophthalmologie* **90**:726-736.
107. **Ness, T. und K. Pelz.** 2000. [Endophthalmitis: improvement of culture results]. *Ophthalmologie* **97**:33-37.
108. **Neu, H. C.** 1985. Carbapenems: special properties contributing to their activity. *Am. J. Med.* **78**:33-40.
109. **Neu, H. C. und P. Labthavikul.** 1982. Comparative in vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against gram- positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its beta-lactamase stability. *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**:180-187.
110. **O'Day, D. M.** 1985. Value of a centralized surveillance system during a national epidemic of endophthalmitis. *Ophthalmology* **92**:309-315.
111. **Ozturk, F., E. Kurt, U. U. Inan, M. C. Kortunay, S. S. Ilker, N. E. Basci, und A. Bozkurt.** 2000a. Penetration of topical and oral ofloxacin into the aqueous and vitreous humor of inflamed rabbit eyes. *Int. J. Pharm.* **204**:91-95.
112. **Ozturk, F., E. Kurt, U. U. Inan, S. Kortunay, S. S. Ilker, N. E. Basci, und A. Bozkurt.** 2000b. The effects of prolonged acute use and inflammation on the ocular penetration of topical ciprofloxacin. *Int. J. Pharm.* **204**:97-100.
113. **Packer, A. J., T. A. Weingeist, und G. W. Abrams.** 1983. Retinal periphlebitis as an early sign of bacterial endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.* **96**:66-71.
114. **Panda, A., R. Ahuja, und S. S. Sastry.** 1999. Comparison of topical 0.3% ofloxacin with fortified tobramycin plus ceftazolin in the treatment of bacterial keratitis. *Eye* **13 ( Pt 6)**:744-747.
115. **Pedersen, O. O.** 1988. Chronic bacterial endophthalmitis in pseudophakia. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* **66**:355-357.
116. **Pettit, T. H., R. J. Olson, R. Y. Foos, und W. J. Martin.** 1980. Fungal endophthalmitis following intraocular lens implantation. A surgical epidemic. *Arch. Ophthalmol.* **98**:1025-1039.
117. **Peyman, G. A. und M. Daun.** 1994. Prophylaxis of endophthalmitis. *Ophthalmic Surg.* **25**:671-674.
118. **Peyman, G.A. und Schulman JA.** 1994. Drug therapy for endophthalmitis. in: Peyman GA, Schulman JA. *Intravitreal Surgery: Principles and Practice.* Norwalk, Connecticut:Appleton & Lange; chap. 20
119. **Peyman, G. A., D. R. May, P. I. Homer, und R. T. Kasbeer.** 1977. Penetration of gentamicin into the aphakic eye. *Ann. Ophthalmol.* **9**:871-880.
120. **Peyman, G. A., M. Raichand, und T. O. Bennett.** 1980. Management of endophthalmitis with pars plana vitrectomy. *Br. J. Ophthalmol.* **64**:472-475.

121. **Piest, K. L., M. C. Kincaid, M. R. Tetz, D. J. Apple, W. A. Roberts, and F. W. Price, Jr.** 1987. Localized endophthalmitis: a newly described cause of the so-called toxic lens syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* **13**:498-510.
122. **Prokop, B. S.** 1984. Lest we forget--or, every procedure carries risk. *Ophthalmic Surg.* **15**:221.
123. **Records, R. E. and P. P. Ellis.** 1967. The intraocular penetration of ampicillin, methicillin, and oxacillin. *Am. J. Ophthalmol.* **64**:135-143.
124. **Robinet, A., M. A. Le Bot, J. Colin, and C. Riche.** 1998. Penetration of piperacillin into the vitreous after intravenous administration. *Retina* **18**:526-530.
125. **Rose, H. D.** 1978. Venous catheter-associated candidemia. *Am. J. Med. Sci.* **275**:265-269.
126. **Rowsey, J. J., D. L. Newsom, D. J. Sexton, and W. K. Harms.** 1982. Endophthalmitis: current approaches. *Ophthalmology* **89**:1055-1066.
127. **Rubinstein, E., G. Triester, I. Avni, and R. Schwartzkopf.** 1987. The intravitreal penetration of cefotaxime in man following systemic and subconjunctival administrations. *Ophthalmology* **94**:30-34.
128. **Salvanet-Bouccara, A., P. Dubayle, F. Forestier, A. Dublanchet, P. Antiphon, and C. Lafaix.** 1984. [Pneumococcal postoperative endophthalmitis]. *J. Fr. Ophthalmol.* **7**:535-538.
129. **Samson, C. M. and C. S. Foster.** 2000. Chronic postoperative endophthalmitis. *Int. Ophthalmol. Clin.* **40**:57-67.
130. **Sawusch, M. R., R. G. Michels, W. J. Stark, W. E. Bruner, W. L. Annable, and W. R. Green.** 1989. Endophthalmitis due to *Propionibacterium acnes* sequestered between IOL optic and posterior capsule. *Ophthalmic Surg.* **20**:90-92.
131. **Schmitz, S., H. B. Dick, F. Krummenauer, and N. Pfeiffer.** 1999. Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* **106**:1869-1877.
132. **Scott, I. U., H. W. Flynn, Jr., and W. Feuer.** 1995. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. A case-report study. *Ophthalmology* **102**:1925-1931.
133. **Shaarawy, A., M. G. Grand, T. A. Meredith, and H. E. Ibanez.** 1995. Persistent endophthalmitis after intravitreal antimicrobial therapy. *Ophthalmology* **102**:382-387.
134. **Shockley, R. K., P. Fishman, M. Aziz, R. A. Yannis, and W. M. Jay.** 1986. Subconjunctival administration of ceftazidime in pigmented rabbit eyes. *Arch. Ophthalmol.* **104**:266-268.
135. **Shockley, R. K., W. M. Jay, P. H. Fishman, M. Z. Aziz, and J. P. Rissing.** 1985. Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* **63**:35-38.
136. **Speaker, M. G. and J. A. Menikoff.** 1991. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* **98**:1769-1775.
137. **Speaker, M. G., F. A. Milch, M. K. Shah, W. Eisner, and B. N. Kreiswirth.** 1991. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* **98**:639-649.
138. **Srinivasan, R., R. A. Reddy, S. Rene, R. Kanungo, and M. K. Natarajan.** 1999. Bacterial contamination of anterior chamber during IOL surgery. *Indian J. Ophthalmol.* **47**:185-189.

139. **Stark, W. J., P. Rosenblum, A. E. Maumenee, und C. L. Cowan.** 1980. Postoperative inflammatory reactions to intraocular lense sterilized with ethylene-oxide. *Ophthalmology* **87**:385-389.
140. **Stern, G. A., H. M. Engel, und W. T. Driebe, Jr.** 1989. The treatment of postoperative endophthalmitis. Results of differing approaches to treatment. *Ophthalmology* **96**:62-67.
141. **Stevens, S. X., H. G. Jensen, B. D. Jett, und M. S. Gilmore.** 1992. A hemolysin-encoding plasmid contributes to bacterial virulence in experimental *Enterococcus faecalis* endophthalmitis. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **33**:1650-1656.
141. **Talamo, J. H., D. J. D'Amico, L. A. Hanninen, K. R. Kenyon, und E. T. Shanks.** 1985. The influence of aphakia and vitrectomy on experimental retinal toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Am. J. Ophthalmol.* **100**:840-847.
142. **Theodore, F. H.** Bacterial endophthalmitis after cataract surgery. *Int. Ophthalmol. Clin.* 4, 839-859. 2002.
143. **Verbraeken, H. E.** 1994. Endophthalmitis after lens extraction. *Doc. Ophthalmol.* **87**: 153-158.



## 8. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Volker Klauss danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit.

Auch dem Vorstand der Augenklinik, Herrn Prof. Dr. med. Anselm Kampik möchte ich herzlich für seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und die Förderung bei der Vorstellung derselbigen auf mehreren deutschen und internationalen Kongressen danken.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar danke ich für die grundlegende Ausbildung in den Techniken der ophthalmologischen Mikrobiologie, die Hilfe bei der Organisation dieses Projektes mit unseren spanischen Kollegen, und die anfängliche praktische Hilfe vor Ort in Pamplona. Am dankbarsten bin ich ihr für den Spass, den sie mir an der wissenschaftlichen Arbeit vermittelt hat und Ihre Freundschaft.

Meinem Onkel, Herrn Prof. Dr. med. Gotthard Ruckdeschel danke ich für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Jahn Wacker (damals Assistenzarzt an der Augenklinik der Uni-versität Regensburg) danke ich für die Einführung in die ophthalmologischen Untersuchungs-techniken und die Vermittlung der ersten Freude an der Augenheilkunde.

Meinen beiden Mitdoktoranden, Markus Schulze Schwering und Robert Barany danke ich für die praktische Unterstützung bei der Durchführung der Experimente in Pamplona. Die selbstverständliche und unermüdliche Teamarbeit machte die Durchführung dieser Arbeit an einem fremden Ort erst möglich und zu einem mir unvergesslichen positiven Erlebniss.

Frau Dr. rer. nat. Begonia Sesma Bea danke ich für die Bereitstellung von mikrobiologischen Materialien in Pamplona und die Beratung in mikobiologischen

Fragestellungen vor Ort. Herrn Dr. med. Iturralde Goni danke ich für die Bereitstellung von Spaltlampe und Funduskamera in Pamplona.

Herrn Dr. med. Martin Thiel danke ich für die Auswertung der histopathologischen Präparate, Frau Helga Treibs für die Herstellung letzterer. Herrn Harald Kröhn für dessen freundliche Hilfe bei der graphischen Dokumentation und Präsentation für Vorträge und Kongresse.

Für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich herzlich bei Yin Zhang, MPH, College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA.

Herrn Dr. med. Thomas Grasbon danke ich für die akribische Durchsicht der Manuskripte, welche aus dieser Arbeit entstanden sind.

## 7. Lebenslauf

19. November 1971 geboren in München,  
Eltern: Hans-Peter und Brunhilde Engelbert, geb. Ruckdeschel

### Schulbildung

9/1978 -7/1982 Grundschule St. Peter and Paul, Landshut  
9/1982- 7/1991 Hans-Carossa-Gymnasium, Landshut  
10. Juli 1991 Abitur in Mathematik, Englisch, Physik und Geschichte

### Medizinstudium

10/1992 - 9/1994 Vorklinik an der Universität Regensburg  
13. September 1994 Physikum  
  
10/1994 – 4/1997 Klinische Semester an der TU München  
  
10/97-05/99 Praktisches Jahr an der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
5. März 1999 3. Staatsexamen

### Graduiertenkolleg Mikrobiologie und Immunologie

6/1999 – 5/2004 Oklahoma University Health Sciences Center,  
Oklahoma City, Oklahoma, USA  
8. Mai 2004 Doctor of Philosophy (Ph.D.)

### Klinische Ausbildung

6/2004-6/2005 Arzt im Praktikum am Griffin Hospital in Derby, Connecticut,  
Lehrkrankenhaus der Yale University, New Haven,  
Connecticut, USA  
Seit 7/2005 Assistenzarzt am Edward S. Harkness Eye Institute, Columbia  
University College of Physicians and Surgeons, New York,  
New York, USA