

publiziert bei:



**AWMF-Register Nr.**

**067/008**

**Klasse:**

**S2k**

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

in Zusammenarbeit mit

der deutschsprachigen Gesellschaft für Virologie (GfV),

der Deutschen Gesellschaft zur Verhütung von Viruskrankheiten (DVV) und

der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

# Mikrobiologische Diagnostik bei Infektionendes Auges

## **1 Einleitung/Methodik**

In der vorliegenden Leitlinie werden Durchführungsstandards für die mikrobiologische Diagnostik von Infektionen der Augenumgebung, der Tränenwege, des vorderen Augenabschnittes sowie von intraokularen Infektionen beschrieben.

### **1.1 Zielgruppe**

Diese Leitlinie richtet sich an Mikrobiologen, Virologen und Augenärzte in Praxis und Klinik, die mit der Diagnostik und Behandlung von Infektionen des Auges befasst sind.

### **1.2 Beteiligte Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (vertreten durch N.Wellinghausen, S.Zimmermann)

Deutschsprachigen Gesellschaft für Virologie (GfV) (vertreten durch K. Korn )

Deutsche Gesellschaft zur Verhütung von Viruskrankheiten (DVV) (vertreten durch K.Korn) und

Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) (vertreten durch A.Bialasiewicz, H. Mino de Kaspar und U. Schaller)

Von der Einbindung von Patienten wurde abgesehen, da ausschließlich Aspekte der diagnostischen Vorgehensweise behandelt werden.

### **1.3 Methodik**

Die Leitlinie wurde entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung und Weiterentwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) erstellt und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe war interdisziplinär, die Fachgesellschaften wurden frühzeitig über das Leitlinienvorhaben informiert und benannten die entsprechenden Fachvertreter.

Alle Empfehlungen wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz unter Verwendung eines formalen Konsensusverfahrens (nominaler Gruppenprozess) konsentiert. Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion.

Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten eine Vorabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung.

Die Konsensuskonferenz fand am 01.12.2009 in München statt, verbliebene offene Punkte wurden im Umlaufverfahren konsentiert. Eine zusätzliche Konsentierung erfolgte durch die Leitlinienkommission von DOG (Deutscher Ophthalmologischer Gesellschaft) und BVA (Berufsverband der Augenärzte) in der Sitzung vom 19.07.2010 (Schreiben der DOG vom 18.02.11). Die im Schreiben gegebenen Hinweise wurde berücksichtigt.

Die Abstimmungsergebnisse sind protokolliert und bei der AWMF hinterlegt. Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Herrn Dr. med. Eberhard Kniehl als AWMF-Leitlinienbeauftragter der DGHM/Ständige Arbeitsgemeinschaft Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) und zuständiger Editor des MiQ-Vorhabens „Augeninfektion“. Stimmberechtigt in der Konsensuskonferenz waren alle Mitglieder des Autorengremiums.

Die Leitlinie hat eine Gültigkeitsdauer von 5 Jahren, bis 05.2016. Eine Überarbeitung erfolgt durch die federführende Fachgesellschaft, d.h. die DGHM und deren Organe.

Eine Finanzierung der Leitlinie durch Dritte erfolgte nicht. Die Erarbeitung erfolgte ehrenamtlich.

Die Erklärungen über mögliche Interessenkonflikte wurden von allen am Leitlinienprozess Beteiligten mit Hilfe des Formblattes der AWMF eingeholt. Nach Durchsicht und Prüfung kam man zu dem Schluss, dass keine bedeutsamen Interessenkonflikte für den Einzelnen und der Gruppe bestehen.

## **2 Probenentnahme und Transport**

Die Probenentnahme richtet sich bei Augeninfektionen nach der speziellen Anatomie des jeweils betroffenen Bereichs des Auges. Das konkrete Vorgehen ist im Folgenden für die einzelnen klinischen Entitäten differenziert beschrieben.

## 2.1 Allgemeine Hinweise zur Probenentnahme

*Die hygienischen Anforderungen zum Schutz vor Keimverschleppungen und möglichen Infektionen müssen bei der Probengewinnung wie bei operativen Eingriffen beachtet werden* [89]. Auch eine diagnostische Probengewinnung kann zur Kolonisierung mit Mikroorganismen führen, die primär nicht in den Infektionsprozess involviert sind.

*Aufgrund der besonderen Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik und zur Vermeidung falsch negativer kultureller Befunde sollte mit dem Beginn einer antimikrobiellen Therapie wann immer möglich bis nach der Gewinnung von Probenmaterial, insbesondere bei intraoperativ gewonnenen Proben, gewartet werden.* Dies erfordert eine rasche Probennahme und mikrobiologische Diagnostik bei Verdacht auf akute Infektion. *Konjunktivalabstriche sollten immer ohne Lokalanästhetika abgenommen werden*, da die enthaltenen Konservierungsmittel bakterizide Wirkung haben können [22,96,134,13,104]. Eine Diagnostik der Hornhaut ist ohne lokale Anästhesie in der Regel nicht möglich. Als Lokalanästhetikum ist derzeit 0,5 %iges Proparacain aufgrund der im Vergleich zu anderen Substanzen geringeren bakteriziden Wirkung zu bevorzugen [104,13,82].

Grundsätzlich sollte bei der Probenentnahme im Rahmen der diagnostischen Möglichkeiten so viel Flüssigkeit oder Gewebe wie möglich zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt werden. *Native Probenmaterialien wie Aspiate und Biopsien sind als Probenmaterial einem Abstrich vorzuziehen.*

Für die Probennahme mittels Abstrichtupfer stehen verschiedene kommerzielle Modelle mit Tupferwatte aus Baumwolle, Kunstfaser (Dacron®, Rayon®) oder Calcium-Alginat, Schäften aus Kunststoff sowie unterschiedlichen Transportmedien, wie modifiziertes Amies- oder Cary-Blair-Medium, in fester oder flüssiger Form zur Verfügung. *Für die ophthalmologische Diagnostik sollten Kunstfaser-Tupfer mit Kunststoffschafft verwendet werden.* Baumwolltupfer können das Wachstum anspruchsvoller Bakterien inhibieren und Calcium-Alginat-Tupfer können für einige anspruchsvolle Bakterien, wie Gonokokken, sowie lipidumhüllte Viren toxisch sein [138]. Das Milieu des Transportmediums ist dazu ausgelegt, die Überlebensfähigkeit der Erreger über verlängerte Lagerungszeiten, z. B. über Nacht, bei einer insgesamt niedrigen Vermehrungsrate zu verbessern, wobei sich die erhältlichen kommerziellen Medien in der Konservierung schnell wachsender Bakterien nicht wesentlich unterscheiden. Das Überleben anspruchsvoller Erreger ist jedoch nicht über einen beliebigen Zeitraum gewährleistet [162]. Empfindliche aerobe und anaerobe Bakterien sind teilweise bereits nach 24 Stunden nicht mehr kulturell nachweisbar. Die Mehrzahl der pathogenen Bakterien wird jedoch bei einer Transportzeit bis 24 Stunden in den kommerziell verfügbaren

Medien ausreichend konserviert [149,172]. Für die Chlamydien-Diagnostik sollten Tupfer aus Calcium-Alginat bzw. spezielle kommerzielle Abstrichbestecke verwendet werden (siehe auch Kapitel 4.1.2).

***Proben für die Virusdiagnostik sollten entweder nativ in einem sterilen Gefäß eingesandt werden (flüssige Materialien) bzw. im Falle von Abstrichtupfern oder Gewebeproben in einem Röhrchen mit ca. 0,5 ml steriler Kochsalzlösung.*** Spezielles Virustransportmedium, z.B. Hanks Balanced Salt Solution mit Gentamicin, Amphotericin B und fetalem Kälberserum, ist vorzuziehen, wenn eine Virusanzüchtung in Zellkultur durchgeführt werden soll. Hierfür stehen auch komplette Systeme bestehend aus Abstrichtupfern und Gefäßen mit Transportmedium zur Verfügung.

Für die Nukleinsäurediagnostik (siehe Kapitel 3.3) sollte bevorzugt natives Probenmaterial in einem sterilen Transportgefäß eingesandt werden. Sofern eine Nukleinsäurediagnostik aus Abstrichen erfolgt, sollte der Abstrichtupfer feucht gehalten werden (z. B. in 0,9 %igem NaCl) bzw. bei kommerziellen Tests die empfohlenen Abstrichbestecke der Hersteller verwendet werden.

Für den kulturellen Nachweis von freilebenden Amöben ist ein spezielles Amöbentransportmedium erforderlich (siehe Kapitel 4.4.3).

## 2.2 Probenlagerung und -transport

Grundsätzlich ist eine umgehende Verarbeitung und kurze Transportzeit des gewonnenen Probenmaterials erforderlich. ***Da Augeninfektionen häufig von empfindlichen Erregern wie Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae und Neisseria gonorrhoeae, verursacht werden, sind generell zwischen der Entnahme und Anlage der Proben Lagerungs- und Transportzeiten von <2 Stunden anzustreben*** [134].

Der Probentransport sollte bei Raumtemperatur erfolgen.

Um eine optimale Probenverarbeitung und Interpretation der Ergebnisse sicher zu stellen, muss die Probe mit folgenden Angaben gekennzeichnet sein: Patientennamen, Geburtsdatum, Einsender (einsendender Arzt mit Adresse und Telefonnummer für Rückfragen), Zeitpunkt und Datum der Probenentnahme, genaue Probenbezeichnung und Entnahmeort, Angaben zur Klinik des Patienten bzw. Verdachts- und Differentialdiagnose, Angaben zur bisherigen antimikrobiellen Therapie.

## 2.3 Infektionen der Augenumgebung

### 2.3.1 Infektionen der Orbita

*Bei der Lidphlegmone sollte eitriges Sekret aus dem Abszessbereich, ggf. nach Stichinzision, durch Punktion gewonnen werden.*

Bei exogener Orbitaphlegmone kann eine Aspiration über die Wunde selbst durchgeführt werden. *Eine Aspiration ist bei Absonderung purulenten Sekrets einem Abstrich vorzuziehen.*

Bei Verdacht auf endogene Orbitaphlegmone ist eine Stichinzision kontraindiziert. Evtl. vorhandene Abszesse sollten operativ saniert werden. Dabei gewonnene Materialien sollten bei chronisch-progredienten Verläufen und klinischem Verdacht auf Pilzinfektion auch einer Pilzdiagnostik zugeführt werden (siehe Kapitel 3 und 4). Zusätzlich sollten Blutkulturen abgenommen werden.

Neben der kulturellen Untersuchung (siehe Kapitel 3.2) sollten stets auch mikroskopische Präparate (siehe Kapitel 3.1) angefertigt werden. *Die parallele Untersuchung von Konjunktivalabstrichen ist nur bei Beteiligung der Konjunktiven sinnvoll.*

### 2.3.2 Blepharitis

*Bei der in der Regel viral bedingten vesikulären Blepharitis sollten mit einer feinen Kanüle Bläschen punktiert werden* (ggf. vorher einige Tropfen sterile Kochsalzlösung in die Spritze geben). Dieses kleinvolumige Material kann nativ in der zur Entnahme verwendeten Spritze eingesandt werden. Die Spritze muss in einem stabilen Gefäß bruchsicher transportiert werden. Falls eine Gewinnung von Bläschenflüssigkeit nicht möglich ist, kann alternativ ein Abstrich aus dem Bereich der Läsionen gewonnen werden. Als Untersuchungsverfahren sind wegen der hohen Empfindlichkeit und Schnelligkeit Nukleinsäureamplifikationsmethoden am besten geeignet.

*Bei eitriger Entzündung des Augenlids sollte ein Abstrich aus dem entzündeten Bereich angefertigt werden, indem der Abstrichtupfer über die betroffene obere oder untere Lidkante abgestrichen oder abgerollt wird. Dasselbe sollte mit einem separaten Tupfer auch am unbeteiligten Auge erfolgen.* Bei chronischer Blepharitis sollten bei Versagen der Standardtherapie wiederholt Abstriche aus dem entzündeten Bereich entnommen werden. Dabei ist neben der bakteriologischen Diagnostik auch eine Kultur auf geeignetem Medium zum Pilznachweis (s. Tabelle 8) anzulegen. Auf die Anfertigung von mikroskopischen Präparaten und die Abnahme von Konjunktivalabstrichen kann in der Regel verzichtet werden

(siehe jedoch bei klinischem Verdacht auf Mykobakterien-Infektion auch 4.1.5). Bei klinischem oder anamnestischem Verdacht auf granulomatöse Erkrankung, wie z. B. Tuberkulose und Leishmaniose, ist eine Biopsie der Granulommitte (Tuberkulose) bzw. der Granulomränder (Leishmaniose) indiziert. Ein Abstrich mit dem Kimura-Spatel oder Hockeymesser zur mikroskopischen und zytologischen Untersuchung kann oft bereits eine Differenzierung infektiöser und maligner Prozesse ermöglichen.

Ein Filzlausbefall der Augenlider lässt sich meist mittels Spaltlampenuntersuchung einfach nachweisen. Für den *Demodex*-Nachweis können eine oder mehrere Zilien aus dem verdächtigen Bereich entfernt und mit einem Tropfen Kochsalzlösung oder Immersionsöl direkt mikroskopisch untersucht werden.

## 2.4 Infektionen der Tränenwege

### 2.4.1 Kanalikulitis

*Bei Vorliegen einer Kanalikulitis kann in der Regel eitriges Sekret durch Kompression des Lides und der Kanalikuli exprimiert werden.* Das Sekret sollte mit einem sterilen Spatel oder einem Abstrichtupfer aufgefangen werden. *Da sich insbesondere bei Infektionen mit Actinomyces spp. und Propionibacterium spp., aber auch anderen Erregern, häufig zähes Sekret und Drusen, auch Sulfurgranula genannt, in den Tränenwegen bilden, kann es hilfreich sein, eine Kürettage der Tränenwege vorzunehmen.* Dabei kann eine chirurgische Erweiterung des Tränenpünktchens erforderlich sein. Die Kürettage der Tränenwege ermöglicht gleichzeitig eine therapeutische Instillation von Antibiotika. *Aufgrund der besonderen Bedeutung strikt anaerob wachsender Bakterienspezies bei der Kanalikulitis sind eine kurze Transportzeit, adäquate Transportmedien und die Anlage von anaeroben Kulturmedien unbedingt einzuhalten.* Die pathogene Bedeutung der kulturell angezüchteten Erreger ist aufgrund der häufigen Kontamination durch Keime von Konjunktiva und Lidkante oft schwierig zu beurteilen. Neben der kulturellen Untersuchung des Sekrets sollte daher stets auch ein mikroskopisches Präparat angefertigt werden, um Propionibakterien und Aktinomyzeten nachzuweisen. Drusen und andere partikuläre Substanzen können für die Anfertigung von mikroskopischen Präparaten zwischen zwei Objektträgern zerdrückt werden.

### 2.4.2 Dakryozystitis

*Falls es bei akuter Dakryozystitis nicht zu einer spontanen Abszesseröffnung kommt, kann versucht werden, eitriges Sekret durch Kompression des Tränensacks retrograd aus den*

**Tränenpunkten zu exprimieren und mit einem Abstrichtupfer aufzufangen.** Falls möglich, kann eitriges Sekret auch mit einer Tränenwegskanüle aus den Tränenwegen aspiriert werden. Nur in Ausnahmefällen, insbesondere bei spontanen Fisteln, sollte eine Stichinzision des Abszesses zur Materialgewinnung durchgeführt werden. Ist kein Material aus den Tränenwegen zu gewinnen, kann ein Konjunktivalabstrich hilfreich sein. Dieser sollte dann auch am nicht entzündeten Auge zum Vergleich durchgeführt werden. Auch während einer Dakryozystorhinostomie oder durch einen endonasalen Zugang kann Probenmaterial für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen werden. Falls sich intraoperativ Dakryolithen finden, sollten diese ebenfalls zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung eingesandt werden. Bei Neugeborenen, die im Rahmen einer kongenitalen Tränenwegsstenose eine Dakryozystitis entwickeln, sollte ein Konjunktivalabstrich entnommen werden.

### **2.4.3 Dakryoadenitis**

**Bei Verdacht auf akute Dakryoadenitis sollte ein Abstrich aus dem oberen Fornix entnommen werden. Gleichzeitig sollte zum Vergleich am nicht entzündeten Auge ein Konjunktivalabstrich durchgeführt werden.** Eine Aspiration aus dem Gebiet der Tränendrüse mit einer Kanüle ist – außer bei dringendem Verdacht auf einen lokalisierten Abszess - kontraindiziert.

Die endogene Dakryoadenitis im Rahmen von Systeminfektionen stellt keine primäre Indikation für eine lokale mikrobiologische Diagnostik dar, sondern die Systeminfektion sollte zunächst abgeklärt werden. Ergeben sich Hinweise auf eine chronisch-granulomatöse Entzündung, beispielsweise im Rahmen einer Tuberkulose, sollte eine Biopsie der Tränendrüse zur mikrobiologischen und histologischen Aufarbeitung vorgenommen werden.

## **2.5 Infektionen des vorderen Augenabschnitts**

### **2.5.1 Konjunktivitis**

**Zur Probenentnahme bei Verdacht auf akute bakteriell bedingte Konjunktivitis sollte möglichst ohne Anästhesie (siehe Kapitel 2.1) mit einem Abstrichtupfer nach Abziehen des Unterlides die Konjunktiva im unteren Fornix in der gesamten Länge abgestrichen und der Abstrichtupfer ein paar Sekunden bis zur völligen Durchtränkung dort belassen werden. Bei einseitiger Konjunktivitis sollte zum Vergleich auch ein Abstrich der Gegenseite untersucht werden.** Getrennte Abstriche von den Lidkanten sind nicht erforderlich. **Bei eitrigter Konjunktivitis kann ein Grampräparat schnelle Hinweise auf den ursächlichen**



**Erreger liefern.** Bei Verdacht auf Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* ist eine kurze Transportzeit der Proben bzw. die Verwendung spezieller Objektträgernährmedien erforderlich (siehe Kapitel 4.1.3). Bezüglich der Diagnostik von *Chlamydia trachomatis* siehe Kapitel 4.1.2.

**Chronische Konjunktividen und granulomatöse Prozesse sollten zur Diagnosestellung biopsiert werden.** Ein Abstrich mit dem Kimura-Spatel oder Hockeymesser zur mikroskopischen und zytologischen Untersuchung kann oft bereits eine Differenzierung infektiöser und maligner Prozesse ermöglichen. Bei granulomatöser Konjunktivitis mit begleitender Lymphadenopathie (Parinaud-Syndrom) sind nach Erhebung entsprechender anamnestischer Daten insbesondere Infektionen durch *Pasteurella* spp. und *Bartonella* spp. (Katzenkratzkrankheit) auszuschließen (siehe Kapitel 4.1.6).

**Bei folliculärer Konjunktivitis mit Hornhautbeteiligung kann die Untersuchung eines Konjunktivalabstrichs auf Adenoviren sinnvoll sein.** Am sensitivsten ist hier der Nachweis mittels PCR, alternativ ist auch ein Antigennachweis (Immunfluoreszenz, immunchromatografischer Schnelltest) oder die Anzüchtung in Zellkultur möglich (siehe Kapitel 4.2.1). Letzteres hat den Vorteil, dass hier auch andere virale Erreger (HSV) mit erfasst werden können.

## 2.5.2 Keratitis

**Bei klinischem Verdacht auf bakterielle Keratitis sollte zunächst ein Konjunktivalabstrich mit je einem Abstrichtupfer an beiden Augen durchgeführt werden. Danach sollte mit einem Abstrichtupfer oder Hornhautspatel (Kimura-Spatel, Hockeymesser) Material vom Ulkus und vom Ulkusrand gewonnen werden.** Wenn neben der bakteriologischen Untersuchung zusätzlich eine Untersuchung auf virale Erreger und/oder Akanthamoeben durchgeführt werden soll, sind dafür jeweils getrennte Proben erforderlich. Sofern ausreichend Material gewonnen werden kann, sollte auch ein mikroskopisches Präparat angefertigt werden. Für die bakteriologische Diagnostik sollte das Hornhautabstrichmaterial in ein flüssiges oder auf ein festes Transportmedium gegeben werden. Eine diagnostische Parazentese und Absaugung von Hypopyon ist nicht indiziert, da das Hypopyon eine Reaktion auf die bakterielle Keratitis darstellt und keine oder nur sehr wenige Erreger enthält, so dass der diagnostische Nutzen geringer als die Komplikationsrate (Goniosynechien, Irisinkarzeration) einzustufen ist.

**Bei Verdacht auf mykotische Keratitis muss besonders darauf geachtet werden, dass mit dem Kimura-Spatel oder Hockeymesser subepitheliales Material vom Ulkusrand gewonnen**

*wird, um vitale Pilzelemente nachzuweisen.* Lässt sich auf diese Weise kein Erreger sichern und ist der Befund therapieresistent und visusmindernd, ist genau wie bei Akanthamöben- und Mykobakterien-Infektionen meist eine Keratektomie oder exzisionale kurative (Mini-) Keratoplastik mit histopathologischer Aufarbeitung zur Diagnosesicherung notwendig.

*Bei klinischem Verdacht auf virale Keratitis* sollte ein Abstrich oder Tränenflüssigkeit entnommen und der Virusdiagnostik zugeführt werden. Eine *Abrasio mit dem Kimura-Spatel oder Hockeymesser ist bei Verdacht auf herpetische Infektionen nicht empfehlenswert, da sie die Hornhautstromainfektion durch Herpesviren erleichtert.*

Bei *Verdacht auf Infektion durch Akanthamöben* oder andere freilebende Amöben sollte zunächst versucht werden, Hornhautmaterial mit einer *tiefen Abrasio* (Kimura-Spatel, Hockeymesser) zu entnehmen. Jedoch sind diese Infektionen in aller Regel im tiefen Hornhautstroma lokalisiert, und es muss eine *exzisionale Hornhautbiopsie* zur mikrobiologischen und histopathologischen Diagnostik erfolgen. Akanthamöben lassen sich ferner in der konfokalen Mikroskopie (Confoscan™) klinisch nachweisen (siehe Kapitel 4.4.3).

Bei Patienten, die sich in den vergangenen Monaten einer **LASIK** unterzogen haben, sollte stets eine kulturelle Diagnostik auf **nicht-tuberkulöse Mykobakterien** durchgeführt werden.

### 2.5.3 Skleritis

*Bei mukopurulenter Skleritis sollte zum Erregernachweis ein Abstrich aus dem entzündeten Bereich bzw. von den mitbeteiligten Konjunktiven angefertigt werden.* Zum Vergleich sollte ein Konjunktivalabstrich am nicht betroffenen Auge vorgenommen werden. Mikroskopische Präparate sollten zum Schnellnachweis von Erregern durchgeführt werden. Bei klinischem oder anamnestischem Verdacht auf Tuberkulose sollten zusätzlich Kulturen auf Selektivnährmedien für den Mykobakterien-Nachweis angelegt und ein mikroskopisches Präparat für die Färbung auf säurefeste Bakterien angefertigt werden (siehe auch MiQ 5).

Da eine Skleritis häufig mit einer infektiösen (z. B. Hepatitis C) oder immunologischen Systemerkrankung (z. B. Morbus Wegener und Rheumatoide Arthritis) einhergehen kann, sollte insbesondere bei nicht-eitrigen Formen und bei fehlendem Erregernachweis eine gezielte weiterführende Diagnostik erfolgen.

## 2.6 Intraokulare Infektionen

### 2.6.1 Endophthalmitis

*Bei klinischem Verdacht auf infektiöse Endophthalmitis muss stets eine Probengewinnung aus dem Glaskörper angestrebt werden.* Dazu kann Glaskörpermaterial mit dem Vitrektomiegerät gewonnen werden [88]. Die Entnahme des Glaskörperaspirats soll vor der Gabe von Antibiotika erfolgen. *Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes mit dem Risiko von Visus- und Augenverlust sowie dem Vorkommen anspruchsvoll wachsender Erreger einschließlich strikter Anaerobier ist eine umgehende Materialanlage und Weiterverarbeitung des Probenmaterials im mikrobiologischen Labor zu gewährleisten.* Das invasiv gewonnene Probenmaterial soll in der mit einem sterilen Verschlusskonus verschlossenen Spritze *innerhalb von 2 Stunden ins mikrobiologische Labor* transportiert werden. *Ist eine längere Lagerungs- und Transportzeit zu erwarten, sollte ein Teil des Probenmaterials (je nach verfügbarem Probenvolumen in der Regel nur ein Tropfen) in ein Nährmedium, das auch für anspruchsvolle und anaerobe Erreger geeignet ist, gegeben werden.* Als Medium sind insbesondere mit Hämin und Vitamin K supplementierte Thioglykolat-Bouillon (ca. 5 ml) geeignet. Eine direkte Beimpfung von Kulturplatten am Ort der Probennahme, z. B. im OP, kann den Anteil kulturell-positiver Endophthalmitis-Proben erhöhen [46,140], birgt jedoch das Risiko einer Probenkontamination. Aufgrund von Kontaminationsrisiken (in der probenentnehmenden Einheit steht in der Regel keine Sicherheitswerkbank für die Materialanlage zur Verfügung), erschwerter Überwachung erforderlicher Qualitätsstandards bei der Handhabung der Nährmedien sowie ausstehender klinisch validierter Daten wird eine direkte Beimpfung von Kulturplatten am Ort der Probennahme nicht empfohlen.

*Gram-Präparate von Glaskörperproben ermöglichen einen Erregernachweis in 40-50 % der Fälle bakterieller Endophthalmitis [143,61] und sollten daher, sofern genügend Probenmaterial vorhanden ist, angefertigt werden.* Eine Punktion der Vorderkammer ist nicht indiziert, da sie bei nur minimalem diagnostischem Nutzen mit einer hohen Komplikationsrate einhergeht [17]. *Abstriche von den Konjunktiven sollten zusätzlich vorgenommen werden, um mögliche Kontaminationen des Glaskörpermaterials bewerten zu können.* Ein negatives Kulturergebnis der invasiv gewonnenen intraokularen Probenmaterialien schließt eine bakterielle Endophthalmitis nicht aus und findet sich in bis zu 20 % der Patienten mit postoperativer Endophthalmitis nach Kataraktoperation [61].

Bei traumatischer Endophthalmitis mit offener Wunde sollte zusätzlich eine Probengewinnung aus dem Wundbereich erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf endogene Endoph-

thalmitis sind stets zusätzlich zur intraokularen Diagnostik zwei bis vier Blutkulturen (siehe MiQ 3) sowie Kulturen sonstiger Körpersekrete und -regionen, die als mögliche Foci für die intraokulare Streuung in Frage kommen, wie Urin, Liquor und Wunden, zu entnehmen. In Blutkulturen gelingt wie in Kulturen des Glaskörpers bei etwa drei Viertel der Patienten ein Erregernachweis [143].

Bei chronischer Endophthalmitis nach Implantation einer Kunstlinse (chronisch pseudophake Endophthalmitis), die in der Regel durch *Propionibacterium acnes* oder KNS verursacht wird und symptomarm ist, sollte der Erregernachweis nach vorderer Vitrektomie und Exzision der hinteren Linsenkapsel mit aerober und anaerober Kultur und histopathologischer Aufarbeitung erfolgen.

### 2.6.2 Retinitis, akute retinale Nekrose und Neuroretinitis

*Bei der in der Regel viral verursachten Retinitis und akuten retinalen Nekrose sollte ein direkter Nachweis mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (siehe Kapitel 3.3) aus dem Glaskörperaspirat erfolgen.* Das Glaskörperaspirat ist wie unter 2.6.1 beschrieben zu entnehmen und in der verschlossenen Spritze in einem stabilen Gefäß zum virologischen Labor zu transportieren. Ist ein sofortiger Transport nicht möglich, kann die Probe bei Kühlschranktemperatur gelagert werden. Der Erregernachweis bei Neuroretinitis (siehe Tabelle 5) erfolgt primär serologisch.

### 2.6.3 Retinochorioiditis, Chorioretinitis und Chorioiditis

Der Nachweis einer durch *Toxoplasma gondii* bzw. *Treponema pallidum* verursachten Retinochorioiditis bzw. Chorioretinitis erfolgt primär serologisch (siehe 4.4.1 und 4.1.4). Bei klinischem Verdacht auf die seltene *Aspergillus*-Retinochorioiditis oder anderen Retinochorioiditiden mit ausgeprägter retinaler Begleitvaskulitis kann eine Glaskörperaspiration bzw. Vitrektomie (zur Durchführung siehe unter 2.6.1) mit kultureller Anzucht der Erreger (einschließlich Selektivnährmedien für Pilze) und mikroskopischem Erregernachweis (Calcofluor-White-Färbung etc.) indiziert sein (siehe auch Kapitel 3).

*Chorioretinitiden und Chorioiditiden sind einer intraokularen Diagnostik mit Glaskörperaspirat wegen der anatomischen Lokalisation nicht zugänglich.* Nur eine beidseitige visusbedrohende Entzündung und Tumorausschluss kann eine subretinale Exzision erforderlich machen. Der Erregernachweis erfolgt primär serologisch bzw. bei Verdacht auf Mykobakterien-Infektion mit den in MiQ 5 und in Kapitel 4.1.5 genannten Methoden.

## 2.7 Neugeboreneninfektionen

Bei Augeninfektionen des Neugeborenen sollten Probenentnahme und -transport analog dem oben beschriebenen Vorgehen bei den einzelnen Krankheitsbildern erfolgen. Aufgrund des speziellen Erregerspektrums der Ophthalmia neonatorum ist insbesondere an ein adäquates Transportmedium für die *Chlamydia trachomatis*- und *Neisseria gonorrhoeae*-Diagnostik zu denken (siehe Kapitel 4.1). Bei Neugeborenen, die im Rahmen einer kongenitalen Tränenwegsstenose eine Dakryozystitis entwickeln, sollte ein Konjunktivalabstrich entnommen werden.

### 3 Methoden der mikrobiologischen Diagnostik

Die Auswahl der mikrobiologischen Diagnostik richtet sich nach dem Probenmaterial und den klinischen und anamnestischen Angaben zum Patienten. *Da oft nur kleinste Probenmengen, wie zum Beispiel bei Punktionen der Tränenwege, der Vorderkammer oder des Glaskörpers, gewonnen werden können, ist eine sorgfältige Auswahl der diagnostischen Methoden einschließlich der zu beimpfenden Nährmedien und herzustellenden mikroskopischen Präparate erforderlich.* Erfolgt vom Einsender des Probenmaterials keine Spezifikation des Untersuchungsauftrags und/oder fehlen klinischen Angaben, aufgrund derer eine Entscheidung zur Erweiterung oder Spezifizierung der mikrobiologischen Untersuchungen im Labor getroffen werden kann, erfolgt die Materialanlage und Diagnostik gemäß Kapiteln 3.1 und 3.2.

#### 3.1 Mikroskopische Untersuchung

Eine mikroskopische Untersuchung dient sowohl der Beurteilung der Zytologie als auch dem Direktnachweis von Bakterien, Pilzen und Parasiten im Untersuchungsmaterial. *Eine Gram-Färbung sollte aus allen invasiv gewonnenen Materialien, wie Aspiraten, Punktaten und Biopsien, sowie aus Hornhautabrasiomaterial und Abstrichen der Tränenwege durchgeführt werden* [82]. Eine zusätzliche Giemsa-Färbung ist für die Beurteilung der Zytologie sowie zum Nachweis von Parasiten hilfreich. Bei geringer Probenmenge sollte bei Verdacht auf bakterielle Infektion der Gram-Färbung der Vorzug gegeben werden. *Bei klinischem oder anamnestischem Verdacht auf Pilzinfektion ist zusätzlich eine pilzspezifische Färbung, wie die Calcofluor-White- oder PAS-Färbung, sinnvoll.* Direktpräparate sind indiziert bei Verdacht auf Filzlausbefall der Zilien oder Akanthamoeben-Trophozoiten im Hornhautabrasiomaterial oder der Kontaktlinsenflüssigkeit.

*In Gram-Präparaten von Glaskörper- oder Vorderkammeraspiraten aus entzündeten Augen finden sich typischerweise rundliche oder sphärische Pigmentgranula, die aus Melanin der Iris oder retinalem Pigmentepithel stammen. Diese sollten nicht mit grampositiven Kokken verwechselt werden.*

<b>Krankheitsbild</b>	<b>Probenmaterial</b>	<b>Gram</b>	<b>Giemsa</b>	<b>Pilzspezifische Färbung</b>
Lidphlegmone, Orbitaphlegmone	Aspirat, Sekret	x	-	-
Granulomatöse Blepharitis*	Lidbiopsie	-	x	-
Kanalikulitis	Sekret	x	-	x
Dakryozystitis/-adenitis	Sekret	x	-	-
Konjunktivitis, eitrig	Sekret	x	-	-
Konjunktivitis, neonatal	Sekret	x	-	-
Keratitis, eitrig	Hornhautabrasiomaterial	x	-	x
Endophthalmitis	Glaskörper-, Vorderkammermaterial	x	-	x**

\*ggf. außerdem Färbung auf säurefeste Stäbchen, \*\*insbesondere bei endogener und traumatischer Endophthalmitis

### 3.2 Kulturelle Untersuchung

*Die Materialanlage primär steriler intraokularer Proben muss zum Ausschluss von Kontaminationsgefahren in einer Sicherheitswerkbank erfolgen.* Da das für die mikrobiologische Diagnostik von Augeninfektionen zur Verfügung stehende Probenmaterial insbesondere bei intraokularen Infektionen begrenzt ist, muss in Abhängigkeit des klinischen Bildes und der anamnestischen Angaben eine sorgfältige Auswahl der zu verwendenden Kulturmedien erfolgen. In Tabelle 7 ist die Auswahl der Kulturmedien dargestellt, die zum Nachweis der häufigsten Infektionserreger als Basisanforderung beimpft werden sollten. Auf die Anlage eines Selektivagars für Gram-negative Bakterien, wie MacConkey-Agar, wird verzichtet, da in den untersuchten Probenmaterialien nicht mit einer ausgeprägten Begleitflora zu rechnen ist. *Reicht das Probenmaterial für den Plattensatz der Basisanforderung nicht aus, so sollte der Beimpfung des Flüssigmediums der Vorzug vor anaeroben Blut-Agarplatten gegeben werden.*

Das Probenmaterial wird grundsätzlich semiquantitativ mittels Dreiösenausstrich auf die Platten ausgebracht. Bei geringvolumigen flüssigen Proben, wie Glaskörperaspiraten, ist es sinnvoll, einen Tropfen der Probe in die Mitte einer Kulturplatte zu geben und diesen mittels einer sterilen Impföse etwas zu verteilen, um eine hohe Erregerdichte am Beimpfungsort bei minimaler Kontaminationsgefahr zu erzielen. Hornhautabrasiomaterial und Biopsien sollten aus dem Transportmedium direkt auf die Kulturplatten überführt werden. Eine Homo-

genisation oder weitere Vorbehandlung des Probenmaterials ist aufgrund der geringen Probenmenge in der Regel nicht möglich.

<b>Krankheitsbild</b>	<b>Blut-Agar aerob</b>	<b>Kochblut- Agar</b>	<b>Pilz- Agar</b>	<b>Blut-Agar anaerob</b>	<b>Flüssig- medium</b>
Lidphlegmone	x	x	-	x	x
Orbitaphlegmone	x	x	x	x	x
Blepharitis	x	x	-	x	-
Kanalikulitis	x	x	x	x	x
Dakryozystitis	x	x	-	x	x
Dakryoadenitis	x	x	-	-	-
Konjunktivitis	x	x	-	-	-
Keratitis	x	x	x	-	x
Skleritis	x	x	-	-	x
Endophthalmitis	x	x	x	x	x

*Bei besonderen klinischen oder anamnestischen Hinweisen sollte der angegebene Plattenansatz um Selektivmedien für die Anzucht von Pilzen, anaeroben Bakterien oder Mykobakterien ergänzt werden.* Bei neonataler, purulenter Konjunktivitis und bei entsprechenden klinischen Verdachtsfällen sollte ein Selektivagar zum Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* (GO-Agar) eingeschlossen werden (siehe auch MiQ 10 und Kapitel 4.1.3).

Eine detaillierte Übersicht über die üblicherweise zu verwendenden Kulturmedien mit Angabe der Bebrütungsbedingungen findet sich in Tabelle 8.

Die Identifizierung der kulturell angezüchteten Bakterien und Pilze erfolgt gemäß Standardverfahren [96,138].



<b>Tabelle 8: Kulturverfahren und Bebrütungsbedingungen</b>	
<b>Blut-Agar aerob</b>	Bluthaltiges Agarmedium, z. B. Columbia- oder Hirn-Herz-Dextrose-Agar mit Zusatz von 5 % Schafblut
Bebrütungsatmosphäre	aerob (mit 5 % CO <sub>2</sub> )
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	48 h, bei intraokularem Probenmaterial 5-7 Tage
<b>Kochblut-Agar</b>	Kochbluthaltiges Agarmedium, z. B. Columbia- oder Hirn-Herz-Dextrose-Agar
Bebrütungsatmosphäre	aerob mit 5-10 % CO <sub>2</sub>
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	48 h, bei intraokularem Probenmaterial 5-7 Tage
<b>Pilz-Agar</b>	Selektivagar für Hefen und Schimmelpilze, z. B. Sabouraud-Dextrose-Agar oder Kartoffel-Glukose-Agar
Bebrütungsatmosphäre	aerob
Bebrütungstemperatur	30 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	5 Tage, ggf. bis zu 10 Tage
<b>Blut-Agar anaerob</b>	Bluthaltiges Agarmedium, z. B. supplementierter Columbia-, Schaedler- oder Hirn-Herz-Agar mit Zusatz von 5 % Schafblut
Bebrütungsatmosphäre	anaerob
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	48 h, bei intraokularem Probenmaterial 5-7 Tage
<b>Flüssigmedium</b>	Supplementierte Thioglykolat-Bouillon mit Vitamin K und Hämin, ggf. zusätzlich 10% Kaninchenserum, kommerzielle Blutkulturmedien
Bebrütungsatmosphäre	aerob (bei geschlossener Bouillonatmosphäre)
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	5 -10 Tage (bei Aktinomyzeten-Verdacht 14 Tage)
<b>Mykobakterien-Medium</b>	Flüssig- und Festnährmedien gemäß MiQ 5, bei geringer Probenmenge ggf. nur Flüssigmedium beimpfen
Bebrütungsatmosphäre	aerob
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	8 Wochen
<b>GO-Agar</b>	Thayer-Martin-Agar, Martin-Lewis-Agar
Bebrütungsatmosphäre	aerob mit 5 % CO <sub>2</sub>
Bebrütungstemperatur	36 ± 1 °C
Bebrütungsdauer	72 h

*Bei Einsendung von Glaskörpermaterial oder Vorderkammeraspiraten in flüssigem Transportmedium sollte das inokulierte Transportmedium nach Eingang im mikrobiologischen Labor direkt auf die in Tabelle 7 genannten Kulturplatten ausgestrichen werden.* Das inokulierte Transportmedium sollte entsprechend Tabelle 8 bebrütet werden. Nach 3- bis 5-tägiger Bebrütung sowie nach Abschluss der Bebrütungszeit sollte das Medium auf Blut-Agar aerob, Kochblut-Agar aerob und Blut-Agar anaerob subkultiviert werden.

Die **Anzüchtung von Viren** in Zellkultursystemen zum Zwecke des Erregernachweises bei Infektionen des Auges spielt im Gegensatz zur molekularen Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Sofern eine Virusanzucht angestrebt wird, sind für die relevanten Viren (Adenoviren, Herpes-simplex-Viren, evtl. Enteroviren) geeignete Zelllinien, Inokulations- und Kulturbedingungen sowie bei der Kurzkultur geeignete Antikörper für die Detektion zu wählen.

### 3.3 Nukleinsäureamplifikationsverfahren

Mittels Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) lassen sich für jeden Erreger mit bekannter (Teil-)Sequenz hochempfindliche Nachweisverfahren entwickeln. Nukleinsäureamplifikationsverfahren bieten sich daher insbesondere dort für die Diagnostik an, wo nur geringe Mengen an Untersuchungsmaterial zur Verfügung stehen und die Konzentration an Infektionserregern gering ist. *Da bei Infektionen des Auges beide Faktoren häufig zutreffen, spielt die Nukleinsäurediagnostik hier – insbesondere bei viralen Infektionen – eine sehr wichtige Rolle.* Mit den mittlerweile für viele Erreger auch als kommerzielle Systeme verfügbaren real-time-PCR-Verfahren können Nukleinsäurenachweise heute quantitativ und mit sehr geringem Kontaminationsrisiko oft innerhalb eines Tages durchgeführt werden. Probleme ergeben sich zum einen bei der Auswahl geeigneter Sequenzen für Primer und Sonden, insbesondere bei sehr variablen Erregern oder wenn es erforderlich ist, eine große Zahl unterschiedlicher Serotypen abzudecken (z. B. Adenoviren, Enteroviren). Zum anderen ist zu *berücksichtigen, dass die meisten Nukleinsäureamplifikationstests für in der Ophthalmologie relevante Erreger primär für andere Untersuchungsmaterialien entwickelt wurden. Daher ist den verwendeten Extraktionsmethoden besondere Beachtung zu schenken* und sicherzustellen, dass diese auch für ophthalmologische Materialien zuverlässig funktionieren. Auch kann bei der Durchführung von NAT-Verfahren aus Hornhautmaterial eine vorhergehende Applikation von Lokalanästhetika oder Fluoreszein zu falsch-negativen

real-time-PCR-Ergebnissen führen [79]. Daher sollte gerade bei Untersuchungsmaterialien vom Auge eine interne Amplifikationskontrolle durch alle Schritte des NAT mitgeführt werden (siehe auch MiQ 1).

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass insbesondere bei intraokularen Infektionen mit der Gefahr der Erblindung (Retinitis, akutes retinales Nekrosesyndrom) eine rasche und sensitive Diagnostik für ein ganzes Spektrum von viralen Erregern wichtig ist, bieten sich als Alternative zu spezifischen PCR-Nachweismethoden für jeweils einzelne Erreger **Multiplex-Verfahren** an, die zunehmend auch kommerziell in standardisierter Form verfügbar werden. So existieren z. B. Multiplex-PCR-Tests für alle am Auge relevanten Herpesviren (CMV, EBV, HHV-6, HSV-1/HSV-2, VZV), die bei intraokularen Infektionen eine schnelle und umfassende virologische Diagnostik ermöglichen.

Mittels universeller **eubakterieller NAT-Verfahren** kann die Nachweisrate von Bakterien in invasiv gewonnenem Probenmaterial bei Endophthalmitis-Patienten (Glaskörpermaterial) im Vergleich zur Mikroskopie und kulturellen Anzucht der Erreger erhöht werden [33,120,144,167,199]. Insbesondere kulturell anspruchsvolle Bakterienspezies können mittels NAT-Verfahren schneller und sensitiver erfasst werden. Weiterhin können NAT-Verfahren einen Erregernachweis bei antimikrobiell vorbehandelten Patienten erlauben. Aufgrund der hohen Sensitivität bergen eubakterielle NAT-Verfahren jedoch ein hohes Risiko des Nachweises von Kontaminationen, so dass die Ergebnisse kritisch zu werten und strikt alle Anforderungen an den Kontaminationsschutz gemäß MiQ 1 einzuhalten sind. *Aufgrund der bislang spärlichen Datenlage sowie dem fehlenden Vorliegen standardisierter Assays können eubakterielle NAT-Verfahren bei Vorliegen einer ausreichenden Probenmenge als zusätzliches Verfahren, jedoch nicht als Ersatz für die konventionelle mikrobiologische Diagnostik eingesetzt werden.* Bezüglich des Einsatzes von NAT-Verfahren zum Nachweis von Pilzen siehe Kapitel 4.3.4.

### 3.4 Serologische Untersuchung

Infektionsserologische Untersuchungen haben im Rahmen der Diagnostik von Infektionen des Auges *besonders bei intraokularen Infektionen* einen Stellenwert, *um zugrundeliegende systemische Infektionen, die sich am Auge manifestieren können, nachzuweisen.*

Eine Indikation zum serologischen Nachweis stellt insbesondere ein klinischer Verdacht auf eine Infektion mit einem der folgenden Erreger dar: *Ascaris lumbricoides*, *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis* (bei Reiter-Syndrom oder

Lymphogranuloma venereum, siehe Kapitel 4.1.2), *Echinococcus* spp., *Leptospira interrogans*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Schistosoma* spp., *Taenia* spp., *Toxocara* spp., *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Trichinella spiralis*, *Yersinia* spp. (serofibrinöse Iridozyklitis).

Serologische Untersuchungen auf Antikörper gegen Viren sind bei Infektionen am Auge generell nicht sinnvoll. Ausnahmen stellen die HIV-Serologie bei einer CMV-Retinitis, sofern die HIV-Infektion nicht bereits bekannt ist, sowie der Nachweis einer EBV-Primärinfektion dar. Bei Vorliegen einer Skleritis ist ferner eine Untersuchung auf Hepatitis C-Virus-Antikörper empfehlenswert. Bezüglich serologischer Methoden zum Nachweis von Hefen und Schimmelpilzen siehe Kapitel 4.3.

## 4 Spezielle Infektionserreger

### 4.1 Bakterien

#### 4.1.1 *Borrelia burgdorferi*

*Die mikrobiologische Diagnostik der Lyme-Borreliose erfolgt primär durch den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum* (bezüglich der zu verwendenden serologischen Verfahren und der Befundinterpretation siehe MiQ 12). *Die serologische Diagnostik kann jedoch nur eine akute oder zurückliegende Infektion mit Borrelia burgdorferi s. l. (im folgenden B. burgdorferi) nachweisen und keinen Kausalzusammenhang zu den Manifestationen am Auge herstellen.* Mittels NAT-Verfahren ist es möglich, *B. burgdorferi* in Primärproben wie Glaskörperaspiraten und Hornhautabrasiomaterial nachzuweisen [121,164]. Diese Methode ist jedoch Speziallaboratorien vorbehalten und ihr Stellenwert in der Diagnostik ophthalmologischer Symptome einer Borreliose ist bislang nicht ausreichend geklärt (MiQ 12). Positive PCR-Nachweise fanden sich auch bei serologisch negativen Patienten [164]. Ein kultureller Nachweis von *B. burgdorferi* belegt eine Infektion, Daten bezüglich der Sensitivität der Kultur aus intraokularen Proben liegen jedoch nicht vor.

#### 4.1.2 *Chlamydia trachomatis*

*Der Nachweis von C. trachomatis aus Konjunktivalabstrichen erfolgt grundsätzlich gemäß MiQ 10/11.* Die Anzucht des Erregers mittels Zellkultur stellt den „klassischen Goldstandard“ der Diagnostik dar, wird jedoch in der Routinediagnostik aufgrund des großen Aufwands nur noch von wenigen Laboratorien angeboten. Die einfach durchzuführende Giemsa-Färbung zum Nachweis der typischen Einschlusskörperchen in Konjunktivalabstrichen erfordert viel Erfahrung und kann aufgrund der geringen Sensitivität nicht empfohlen werden [124]. Kommerziell verfügbare direkte Immunfluoreszenztests (DIFT) erlauben einen Nachweis von *C. trachomatis* aus Konjunktivalabstrichen mit einer Sensitivität und Spezifität von bis zu 87 % bzw. 98 % [124,170] bezogen auf die Kultur. Mittels kommerzieller Immunoassays (IA) kann *C. trachomatis*-Antigen in Konjunktivalabstrichen mit einer Sensitivität und Spezifität von 88-97 % bzw. 97-100 % nachgewiesen werden [56,86,156,170]. Es ist jedoch zu beachten, dass Tests, die *C. trachomatis* Lipopolysaccharid-spezifische Antikörper verwenden, zwar sensitiver aber weniger spezifisch als Major Outer Membrane Protein (MOMP)-basierte Tests sind und daher mit einem zweiten Test bestätigt werden sollten [62,132].

Während in der Diagnostik genitaler Chlamydien-Infektionen NAT-Verfahren heute aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität einen festen Stellenwert haben [99], liegen kaum Daten zur Sensitivität und Spezifität bei okularen *C. trachomatis* Serogruppe D bis K-Infektionen vor. Eine in house-PCR zeigte im Vergleich zu einem sensitiven Dot-Blot-basierten Antigen-nachweis aus Konjunktivalabstrichen eine Sensitivität und Spezifität von 100 % [59]. Zum Nachweis von *C. trachomatis* bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Trachom wurden NAT-Verfahren eingesetzt [45,122,197]. Hier zeigte sich eine Abhängigkeit der Positivitätsrate von der Zellhaltigkeit des Abstrichs. Kommerziell erhältliche NAT-Teste erfassen alle Serogruppen, die für Infektionen des Auges verantwortlich sind. ***Aufgrund der hohen Sensitivität von NAT-Verfahren, objektiver Beurteilbarkeit der Ergebnisse kommerzieller Verfahren und der positiven Erfahrungen bei der Trachom-Diagnostik sind NAT-Verfahren unter strikter Einhaltung der in MiQ 1 beschriebenen Maßnahmen zum Kontaminationsschutz sowie unter Verwendung adäquater Positiv-, Negativ- und Inhibitionskontrollen für den Nachweis von C. trachomatis aus okularen Materialien empfehlenswert.*** Grundsätzlich sind dabei die vom Hersteller empfohlenen speziellen Abstrichtupfer/-bestecke zu verwenden.

Durch Antikörperuntersuchungen werden akute Infektionen mit *C. trachomatis* meist nicht erfasst, so dass ***solche Untersuchungen bei der Neugeborenen- und Einschlusskörperchen-Konjunktivitis nicht indiziert*** sind (siehe auch MiQ 10/11). Bei Trachom-Patienten fanden sich höhere Antikörpertiter gegen *C. trachomatis* Serogruppe A bis C im Serum von Patienten mit schwerer Entzündung im Vergleich zu mildereren Formen [165]. ***Die Diagnose Trachom ist nach den Kriterien der WHO jedoch klinisch zu stellen und erfordert nicht den mikrobiologischen Nachweis von C. trachomatis bzw. spezifischer Antikörper*** [192].

Nach genitalen Infektionen mit *C. trachomatis* wird bei 1-2 % der Patienten, insbesondere bei HLA-B27-positiven, eine Konjunktivitis oder Iridozyklitis im Rahmen eines **Reiter-Syndroms** beobachtet [23,22]. Hierbei handelt es sich nicht um eine primäre Chlamydien-Infektion des Auges, sondern um eine immunologische Folgeerkrankung mit noch nicht eindeutig geklärter Pathogenese. Bei Vorliegen der klinischen Befunde eines Reiter-Syndroms kann nur indirekt aufgrund der Anamnese (Urethritis) sowie mittels Bestimmung *C. trachomatis*-spezifischer Antikörper im Serum (siehe MiQ 10/11) auf eine Chlamydien-Genese der Infektion geschlossen werden [191]. Bei entsprechendem klinischem Verdacht kann noch ein direkter Erregernachweis im Genitaltrakt versucht werden.

Bei Patienten mit Lymphogranuloma venereum (LGV, Serovare L1 bis L3) kann sich ein **okuloglanduläres Syndrom** entwickeln [32]. Zusätzlich zum Nachweis des Erregers im

Genitalbereich bzw. im Lymphknoten kann eine Diagnostik aus dem Konjunktivalabstrich wie oben beschrieben versucht werden. Bei Patienten mit klinisch manifestem LGV können in den fortgeschrittenen Stadien regelmäßig hohe spezifische Antikörpertiter nachgewiesen werden.

Neben *C. trachomatis* wurden auch *Chlamydomphila pneumoniae* und *C. psittaci* als Erreger einer Konjunktivitis beschrieben [117]. Sie können bei entsprechendem Verdacht mittels Antigennachweis bzw. spezifischer NAT nachgewiesen werden.

#### 4.1.3 *Neisseria gonorrhoeae*

**Der Nachweis von *N. gonorrhoeae* erfolgt mittels Mikroskopie und Kultur. Eine Gram-Färbung des eitrigen Sekrets sollte bei klinischem Verdacht auf Gonokokken-Infektion stets durchgeführt werden.** Bei der durch Gonokokken verursachten Ophthalmia neonatorum hat die Gram-Färbung eine Sensitivität von 85-100 % [69,190]. Der kulturelle Nachweis ermöglicht die eindeutige Identifizierung und eine Empfindlichkeitsprüfung des Erregers. Die Proben sollten stets auf ein Selektivmedium (z. B. Thayer-Martin-Agar, Bebrütungsbedingungen siehe Tabelle 8) und ein Universalmedium aufgebracht werden, da ein geringer Prozentsatz der Gonokokkenstämme durch die in den Selektivmedien vorhandenen Antibiotika im Wachstum gehemmt wird. **Aufgrund der hohen Umweltlabilität der Gonokokken sollte das in ein Universal-Transportmedium gegebene Probenmaterial innerhalb von 2-4 h auf die vorgewärmten Nährmedien beimpft werden, bzw., wenn dies nicht möglich ist, sollten für den Probentransport Objektträger Nährböden mit CO<sub>2</sub>-Generationssystemen verwendet werden** (MiQ 10/11). Die Identifizierung verdächtiger Kolonien erfolgt gemäß MiQ 10/11.

Mittels NAT-Verfahren und DNA-Sonden lässt sich *N. gonorrhoeae* DNA innerhalb weniger Stunden nachweisen. Hierzu stehen verschiedene kommerzielle Teste zur Verfügung. Es ist zu beachten, dass einige Assays auch nicht-gonorrhoeische Neisserien erfassen und daher eines Bestätigungstests bedürfen (Produktinformationen der Hersteller beachten!). **Obgleich Daten zur Sensitivität, Spezifität und positivem bzw. negativem Vorhersagewert von NAT in Konjunktivalabstrichen oder eitrigem Augensekret bislang nicht vorliegen, können NAT-Verfahren, unter Beachtung der in MiQ 1 dargestellten Qualitätskontrollmaßnahmen, zu einem zeitnahen Erregernachweis beitragen.**

#### 4.1.4 *Treponema pallidum*

**Der Nachweis einer Syphilis erfolgt serologisch gemäß einer Stufendiagnostik (MiQ 16).** Screeningtests, die mit Treponemen-spezifischen Tests bestätigt werden, sichern die Diagnose einer Infektion mit *T. pallidum*. **Zu beachten ist, dass bei okularer Syphilis der Nachweis von Lipoidantikörpern negativ ausfallen kann** und die Titer nicht gut mit der Schwere der Symptome korrelieren [76,175]. Bei entsprechender klinischer Symptomatik, Ausschluss anderer Ursachen und Nachweis spezifischer Antikörper gegen *T. pallidum* sollte somit die Therapieindikation unabhängig vom Lipoidantikörpernachweis gestellt werden. **Bei allen Patienten mit einer Uveitis bei Syphilis sollte eine Liquorpunktion zur Diagnostik einer Neurosyphilis durchgeführt werden** [146]. Ferner sollte, sofern eine HIV-Infektion noch nicht bekannt ist, bei ophthalmologischen Manifestationen der Syphilis ein HIV-Test durchgeführt werden.

Mittels NAT-Verfahren gelang es, bei Patienten mit akuter Chorioretinitis *T. pallidum*-DNA im Glaskörperaspirat nachzuweisen [137]. Der Stellenwert einer NAT-basierten Diagnostik der okularen Syphilis ist bislang jedoch nicht geklärt und sollte daher Speziallaboratorien vorbehalten bleiben. Eine diagnostische Glaskörperaspiration oder Vitrektomie ist bei positivem Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Antikörper im Serum nicht indiziert.

#### 4.1.5 Mykobakterien

**Bei klinischem Verdacht auf Manifestation einer Tuberkulose am Auge, insbesondere bei Befall des inneren Auges, sollte stets auch eine Untersuchung auf eine systemische Erkrankung erfolgen, wie in MiQ 5 beschrieben.** Ergänzend haben sich bei Verdacht auf tuberkulöse Infektionen, bei denen die Materialgewinnung zum direkten Erregernachweis schwierig oder unmöglich ist, Interferon-gamma-Release-Assays (IGRAs) als diagnostisch hilfreich erwiesen [5,97,110,123]. Es ist jedoch zu beachten, dass auch IGRAs keine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis* haben. In einer kürzlich publizierten Studie lagen die Sensitivität und Spezifität des QuantiFERON TB Gold Tests bei Patienten mit angenommener okulärer Tuberkulose beispielsweise bei 82 % und 75 % [12]. Trotz der diagnostischen Problematik im Hinblick auf den Mykobakteriennachweis bei den Tuberkulosemanifestationen am Auge sollte, wie in MiQ 5, ausgeführt, eine serologische Untersuchung aufgrund der schlechten prädiktiven Werte nicht durchgeführt werden.



#### 4.1.6 Seltene bakterielle Erreger

Im Rahmen der durch **Bartonellen**, am häufigsten *Bartonella henselae*, verursachten Katzenkratzkrankheit können unterschiedliche ophthalmologische Krankheitsbilder auftreten. Am häufigsten werden das okuloglanduläre Syndrom und eine Neuroretinitis beobachtet [42]. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Nachweis spezifischer Antikörper im Serum (siehe auch MiQ 18) und Erhebung einer gezielten Anamnese in Bezug auf Katzenkontakte [9,161].

Die Diagnosestellung der **Brucellose** erfolgt serologisch sowie durch Erregernachweis in Blutkulturen (MiQ 18). Vereinzelt gelang auch eine Erregerdiagnostik aus Vitrektomiematerial [4,84].

Eine Differenzierung von *H. aegypticus*, *H. influenzae* und *H. influenzae* Biotyp *aegypticus*, dem Erreger des Brasilianischen Purpurfiebers, ist mittels Standardverfahren bislang nicht möglich. Bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen sollte ggf. das Konsiliarlabor für *Haemophilus* kontaktiert werden.

Eine orientierende serologische Diagnostik der **Leptospirose** auf der Basis kommerzieller Immunoassays kann von mikrobiologischen Laboratorien mit ausgewiesener Erfahrung durchgeführt werden. Jegliche Diagnostik auf der Basis anderer Verfahren sowie Bestätigungsteste sind Speziallaboratorien mit regelmäßigen Einsendungen zum Leptospirenachweis bzw. dem Konsiliarlabor vorbehalten.

*Tropheryma whipplei* wurde als seltener Erreger einer Uveitis oder Iridozyklitis beschrieben, wobei die intraokulare Manifestation des Morbus Whipple sowohl bei Patienten mit generalisierter Infektion als auch isoliert auftreten kann. Der Nachweis des Erregers ist in MiQ 18 beschrieben. Bei intraokularen Infektionen erfolgt er am zweckmäßigsten mittels NAT-Verfahren aus Glaskörpermaterial [35,65,189]. Ein mikroskopischer Nachweis von *T. whipplei* aus Glaskörpermaterial kann mittels PAS-Färbung versucht werden [189], aussagekräftige Daten zur Sensitivität liegen jedoch nicht vor.

## 4.2 Viren

### 4.2.1 Adenoviren

**Für die Diagnostik von Adenovirus-Infektionen am Auge ist der Nachweis von Adenovirus-DNA mittels NAT die Methode der Wahl.** Zwar ist es aufgrund der großen Typenvielfalt schwierig, PCR-Protokolle zu entwickeln, die alle Adenovirus-Infektionen erfassen. Ein von Heim et al. beschriebenes real-time-PCR-Protokoll [92] ist für den Nachweis aller Adenovirus-Typen geeignet und auch für die Diagnostik bei Augeninfektionen evaluiert worden

[107]. Eine Alternative, die auch eine schnelle „point of care-Diagnostik“ in 10-15 Minuten erlaubt, stellen immunchromatographische Schnelltests zum Nachweis von Adenovirus-Antigen dar. Diese wurden zwar primär für die Untersuchung respiratorischer Materialien und von Stuhlproben entwickelt, sind aber zumindest in zwei Studien auch mit guten Ergebnissen für Augenabstriche eingesetzt worden, wenn die Proben in den ersten 5 Krankheitstagen gewonnen wurden [160,182,71,133]. Allerdings wurde hier über falsch positive Ergebnisse bei Verwendung von Oxybuprocain als Lokalanästhetikum berichtet [94].

#### 4.2.2 Epstein-Barr-Virus

In seltenen Fällen kann EBV als Folge einer Virämie auch Ursache einer intraokularen Entzündung sein [113,196,174]. EBV-DNA wurde in solchen Fällen in intraokularer Flüssigkeit auch bei negativer PCR im Serum nachgewiesen [174]. Eine EBV-PCR kann daher hier hilfreich sein. Von größerer Bedeutung ist jedoch die Untersuchung auf andere Herpesviren, da sich bei diesen eine unmittelbare therapeutische Relevanz ergibt.

*Entzündungen am äußeren Auge, die in Verbindung mit der infektiösen Mononukleose auftreten, werden durch die serologische Diagnostik der EBV-Infektion abgeklärt.*

#### 4.2.3 Enteroviren

*Für die Diagnostik von Enterovirusinfektionen kommt in erster Linie der Nukleinsäurenachweis in Betracht*, da die Anzüchtung in Zellkultur meist langwierig ist und besonders bei Enterovirus 70 oft nicht gelingt. Leider sind die bei Ausbruchuntersuchungen verwendeten PCR-Protokolle fast immer auf jeweils einzelne Serotypen oder auf den simultanen Nachweis und die Differenzierung der beiden Haupterreger [195] ausgerichtet und damit für die Verwendung in nicht endemischen Regionen unpraktikabel. *Hier wird man in der Regel auf etablierte pan-Enterovirus-PCR-Protokolle für andere Fragestellungen (z. B. Liquordiagnostik bei aseptischer Meningitis) [53] zurückgreifen.* Bei entsprechender Primerwahl erlauben diese den Nachweis nahezu aller Enterovirus-Serotypen und -Stämme innerhalb der Serotypen. Sie erfassen auch Enteroviren, die schlecht oder nicht isoliert werden können, und ggf. auch neuauftretende und bisher nicht erkannte Stämme.

#### 4.2.4 Herpes-simplex-Virus

Geeignete Materialien für die HSV-Diagnostik sind Abstriche bzw. Hornhaut-Abrasionsmaterial bei Keratitis und Glaskörperaspirat beim akuten retinalen Nekrosesyndrom. *Für den*

*HSV-Nachweis hat sich die NAT-Diagnostik weitgehend durchgesetzt, da sie wesentlich schneller ist und meist auch eine höhere Sensitivität als die Virusanzüchtung in Zellkultur aufweist [58,107,173].*

#### **4.2.5 Humanes Herpes-Virus Typ 6**

*Sofern eine Diagnosestellung einer HHV-6-Uveitis angestrebt wird, kann diese mittels NAT-Verfahren aus Glaskörpermaterial erfolgen.*

#### **4.2.6 Varicella-Zoster-Virus**

*Wenn die typischen Hautläsionen eines Zoster Ophthalmicus vorhanden sind, ist eine virologische Diagnostik nicht erforderlich. Ansonsten sollte bei uncharakteristischen Haut- oder Bindehautläsionen Abstrichmaterial bzw. bei Verdacht auf akute retinale Nekrose Glaskörperaspirat mittels NAT auf Varicella-Zoster-Virus-DNA untersucht werden. Daneben sollte auch eine Diagnostik auf andere in Betracht kommende Erreger (vor allem HSV) durchgeführt werden, entweder mit jeweils spezifischer PCR oder mittels Multiplex-PCR.*

#### **4.2.7 Humanes Zytomegalie-Virus**

*Sofern die Diagnose nicht anhand der ophthalmologischen Untersuchungsbefunde zusammen mit der Anamnese einer Immunsuppression mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann, ist für die virologische Diagnosesicherung nur der Nachweis von CMV-DNA in Glaskörperaspirat, mittels NAT. Serologische Untersuchungen auf CMV-IgM- und/oder -IgG-Antikörper im Serum sind hier wenig hilfreich, da die CMV-Retinitis von seltenen Ausnahmen abgesehen nicht im Rahmen der Primärinfektion auftritt und CMV-Reaktivierungen meist kein serologisches Korrelat aufweisen. Auch der Virusnachweis im Blut (CMV-DNA, pp65-Antigen) ist bei dieser kompartimentierten Infektion meist unergiebig.*

#### **4.2.8 Seltene virale Erreger**

Der Nachweis der Infektion durch Poxviridae ergibt sich aus dem klinischem Bild sowie dem Erregernachweis mittels NAT-Verfahren.

Der Nachweis von Influenzaviren erfolgt am zweckmäßigsten mittels NAT-Verfahren aus Konjunktivalabstrichen.

Für den Nachweis der Masernvirus-Infektion ist die Masern-IgM- und -IgG-Bestimmung im Serum ausreichend.

Die Diagnosestellung einer HTLV-Infektion erfolgt serologisch, wobei eine Bestätigung positiver ELISA-Ergebnisse in Speziallabors aufgrund der niedrigen Prävalenz der Infektion unerlässlich ist.

Diagnostische Untersuchungen für das **Virus der lymphozytären Choriomeningitis (LCMV)** sowie Flaviviridae (**Denguevirus, Japanische Enzephalitis-Virus, West-Nil-Virus**) sind meist in Speziallabors, wie z. B. dem Nationalen Referenzzentrum für Tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg, verfügbar.

### 4.3 Pilze

Eine spezielle kulturelle und, wenn möglich, auch mikroskopische Diagnostik auf Hefen und Schimmelpilze ist primär immer indiziert bei denjenigen Krankheitsbildern, bei denen Pilze eine relevante pathogenetische Rolle spielen. Bei anderen ophthalmologischen Krankheitsbildern ist eine Pilzdiagnostik bei fehlendem Nachweis anderer Infektionserreger oder bei Vorliegen spezieller Risikofaktoren (siehe unten) sinnvoll. *Bei klinischem Bild einer Blepharitis mit geröteter oder schuppender Lidumgebung ist auch an eine Dermatophyteninfektion zu denken.* Diese kann mittels Mikroskopie (Kalilaugen-Präparat) und verlängerter Kultur nachgewiesen werden (MiQ 14).

#### 4.3.1 Hefepilze

*Der Nachweis einer Candida-Keratitis und intraokularer Candida-Infektionen erfolgt primär mittels Mikroskopie und Kultur wie in Kapitel 2 und 3 und in MiQ 14 beschrieben.*

Ein Nachweis von *Candida*-spezifischen Antikörpern mittels einem Immunfluoreszenztest gelang bei sechs von sechs Patienten mit *Candida*-Endophthalmitis im Serum sowie bei fünf der Patienten im Kammerwasser [127]. *Der diagnostische Stellenwert einer Candida-Serologie, im Serum wie im Kammerwasser, bei Patienten mit Candida-Infektionen des Auges kann jedoch aufgrund der geringen Datenbasis nicht abschließend bewertet werden.*

Insgesamt zeigen serologische Verfahren zum Nachweis von *Candida*-Antigen und – Antikörper im Serum nur eine geringe Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer systemischen *Candida*-Infektion und erlauben keine zuverlässige Differenzierung einer Infektion von einer Kolonisation.

Neben dem mikroskopischen und kulturellen Nachweis von *Cryptococcus neoformans* des Erregers ist ein Nachweis des Kryptokokken-Antigens im Serum bzw. bei Verdacht auf Beteiligung des ZNS auch im Liquor sinnvoll. Bei Vorliegen typischer ophthalmologischer Befunde im Rahmen einer gesicherten Kryptokokkose kann auf eine Diagnostik aus intraokularem Probenmaterial (Vitrektomie) in der Regel verzichtet werden. Daten zum Nachweis von *Cryptococcus*-Antigen im Kammerwasser liegen nicht vor.

#### 4.3.2 Schimmelpilze

*Der Nachweis einer Schimmelpilz-Keratitis und -Endophthalmitis erfolgt primär mittels Mikroskopie (Direktmikroskopie und nach Anfärbung mittels pilzspezifischer Färbung) und Kultur wie in Kapitel 2 und 3 und in MiQ 14 beschrieben. Eine Identifizierung ist stets zumindest bis zur Gattungsebene anzustreben, um Vorhersagen zur Antimykotikaempfindlichkeit machen zu können.* Bei *Aspergillus*-Infektion ist auf die Amphothericin-resistente Spezies *A. terreus* zu achten [29]. *Daten bezüglich der Wertigkeit eines Aspergillus-Antigen-Nachweises aus Serum oder Kammerwasser bei Patienten mit Endophthalmitis liegen bislang nicht vor.*

Bei klinischem Verdacht auf rhinoorbitocerebrale Mykose sollte umgehend wie unter 2.3.1 beschrieben Probenmaterial durch einen HNO-Arzt gewonnen werden. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist für die Prognose des Patienten entscheidend.

#### 4.3.3 Seltene Pilzinfektionen

Bei Patienten mit zellulärer Immundefizienz, insbesondere HIV-Patienten, wurde vereinzelt über *Pneumocystis jiroveci* als seltener Erreger einer Konjunktivitis oder häufiger einer Chorioiditis berichtet [159,178]. Der Nachweis des Erregers erfolgt oft erst nach Eukleation oder autoptisch mittels Mikroskopie nach Grocott-, Fungifluor- oder Giemsa-Färbung (MiQ 8) bzw. *Pneumocystis*-spezifischem direkten Immunfluoreszenztest. Daten zum Stellenwert einer Nukleinsäureamplifikationsdiagnostik liegen bislang nicht vor. Bei Patienten mit entsprechender Reiseanamnese sollten auch **dimorphe Pilze**, wie *Histoplasma* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* und *Paracoccidioides brasiliensis*, als seltene Erreger einer Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Chorioiditis und Endophthalmitis berücksichtigt werden. Bei der mikrobiologischen Diagnostik (MiQ 14) ist zu beachten, dass es sich hierbei um Erreger der Risikogruppe 3 handelt, für die spezielle Anforderungen an die Sicherheit im mikrobiologischen Labor gelten (MiQ 20/21).

#### 4.3.4 NAT zum Nachweis von Pilzen

Zum Nachweis von Pilzen mittels NAT bei Patienten mit Keratitis oder Endophthalmitis existieren bereits eine Reihe von Protokollen und Studien [7,14,60,67,77,78,93,109,185]. Aufgrund des langsamen kulturellen Wachstums vieler Pilze kann eine NAT-basierte Diagnostik einen erheblichen Zeitgewinn bis zur Diagnosestellung und damit eine frühzeitigere erregergerechte Therapie mit verbesserter Prognose ermöglichen [109,185,176]. Panfungale NAT-Assays sind besonders geeignet, das gesamte Spektrum der pathogenen Erreger nachzuweisen. Zum Nachweis von *Aspergillus*, *Fusarium* und *Candida* wurden ferner erregerspezifische PCR-Assays an intraokularem Probenmaterial evaluiert [7,98]. ***Im Vergleich zu Mikroskopie und Kultur ermöglichten PCR-Verfahren eine zum Teil signifikante Steigerung der Nachweisrate von Hefen und Schimmelpilzen bei Patienten mit Keratitis und Endophthalmitis*** [7,14,60,77,93,176,185].

Bei allen derzeit publizierten NAT-Protokollen, die für den Nachweis von Pilzen in okularen Probenmaterialien evaluiert wurden, handelt es sich um sog. in house-Verfahren, die nicht kommerziell verfügbar sind. Bei der Durchführung von panfungalen NAT-Techniken ist besonders auf die Einhaltung der in MiQ 1 beschriebenen Maßnahmen zum Schutz vor Kontaminationen zu achten, da Pilz-DNA, häufig auch von apathogenen Umweltpilzen, in der Umgebung wie auch in den verwendeten Reagenzien und Verbrauchsmaterialien vorkommen kann. ***Unter strikter Einhaltung dieser Maßnahmen, Verwendung adäquater Negativ- und Positiv-Kontrollen und sequenzbasierter Bestätigung der Spezifität von PCR-Produkten stellen NAT-Verfahren bei Patienten mit klinischem Verdacht auf fungale Keratitis oder Endophthalmitis eine sinnvolle Ergänzung zur mikroskopischen und kulturellen Diagnostik dar.*** Im Sinne einer Stufendiagnostik kann bei Patienten mit Keratitis bei negativer Mikroskopie und Kultur eine erneute Materialgewinnung für die NAT-Analyse erfolgen, während bei Patienten mit klinischem oder anamnestischem Verdacht auf fungale Endophthalmitis im Rahmen der Vitrektomie direkt etwas Probenmaterial für die molekulare Untersuchung asserviert werden kann.

## 4.4 Parasiten

### 4.4.1 *Toxoplasma gondii*

***Der diagnostische Nachweis erfolgt mittels Serologie, wobei meist nur T. gondii-spezifische IgG-Antikörper als Zeichen einer früher durchgemachten Toxoplasma-Infektion nachgewiesen werden können, während T. gondii-spezifische IgM- oder IgA-Antikörper zum***

***Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen am Auge nicht mehr nachgewiesen werden.*** Das Fehlen von IgG-Antikörpern schließt eine Toxoplasmose beim immunkompetenten Patienten aus (siehe auch MiQ 4). Aufgrund der hohen Seropositivitätsrate in der Bevölkerung (20-50 % der Bevölkerung weisen *T. gondii*-spezifische IgG-Antikörper auf) ist der ***positive prädiktive Wert des IgG-Nachweises in Bezug auf eine okulare Toxoplasmose allerdings gering.***

***Wenn der Augenhintergrund nicht eingesehen werden kann und eine therapieresistente intraokulare Entzündung vorliegt, kann bei negativer Serologie eine weiterführende Diagnostik durch Vitrektomie angestrebt werden, ebenso bei unklaren oder diskrepanten Konstellationen aus klinischem und serologischem Befund.*** Der Nachweis von *T. gondii*-spezifischen Antikörpern im Kammerwasser im Vergleich zum Serum erreicht bei Anwendung des Goldmann-Widmer-Koeffizienten eine Spezifität von ca. 90 % bei einer Sensitivität zwischen 60 und 85 % [75]. Die diagnostische Kombination aus Antikörpernachweis im ELISA und vergleichendem Immunoblot (Kammerwasser/Serum) erreicht eine ähnliche Spezifität von 89 % (Sensitivität ca. 60 %) [187]. Die höchste Spezifität zum Nachweis einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis erreicht man bei Anwendung von NAT-Verfahren in intraokularen Probenmaterialien (fast 100 %). Die Sensitivität schwankt jedoch selbst bei sensitiven Methoden (nested-PCR) zwischen 50-60 % bei Vitrektomie-Proben und 30-50 % bei Vorderkammerwasser [75].

#### **4.4.2 Toxocara spp.**

***Die Diagnostik der okularen Toxokariasis erfolgt am zweckmäßigsten durch Nachweis spezifischer Antikörper im Serum*** (MiQ 4, [21]). In kleineren Studien zeigten sich höhere Antikörpertiter im Glaskörper als im Serum, wobei zum Teil der Antikörpernachweis im Serum sogar negativ ausfiel [21,25,157,47]. Bei verdächtigem klinischen Befund und negativer Serologie kann somit eine Diagnosestellung durch Bestimmung *Toxocara*-spezifischer Antikörper im Glaskörper versucht werden, wobei es sich hierbei jedoch nicht um eine standardisierte Methode handelt und die Risiken einer Glaskörperpunktion bzw. Vitrektomie gegenüber dem diagnostischen Nutzen abgewogen werden müssen.

#### **4.4.3 Freilebende Amöben**

***Der Nachweis einer Akanthamöben-Keratitis erfolgt durch Erregernachweis im Hornhautmaterial, das mittels einer tiefen Abrasio oder ggf. einer exzisionalen Biopsie (siehe Kapitel***

**2.5.2) gewonnen wird.** Ein Erregernachweis kann direkt im Nativpräparat mit 0,9 %iger Kochsalzlösung (Nachweis beweglicher Trophozoiten), im fixierten Präparat nach Färbung (Nachweis von Zysten und Trophozoiten) oder mittels kultureller Anzucht auf sog. Fressplatten versucht werden [105,87,82]. Der direkte Erregernachweis ist jedoch wenig sensitiv und Trophozoiten und Zysten können mit inflammatorischen Zellen verwechselt werden. Für den kulturellen Nachweis mittels Fressplatten, bei denen die Parasiten Fressstraßen auf einem mit *Enterobacter* spp. oder *E. coli* bewachsenen Agar bilden, muss das Hornhautmaterial in einem speziellen Transportmedium, zum Beispiel Pepton-Yeast-Glukose (PYG)-Medium, transportiert und möglichst rasch nach Entnahme, spätestens innerhalb von 24 h, verarbeitet werden. Einschränkungen der Methode umfassen u.a. die erforderliche Vorratshaltung der vorbereiteten Fressplatten, eine Bebrütungsdauer von mehreren Tagen und eine zum Teil subjektive Beurteilung des Tests.

**Jüngere Arbeiten haben gezeigt, dass sich mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren eine schnellere und sensitivere Diagnose stellen lässt [26,198], so dass NAT-Verfahren heute unter Berücksichtigung der Anforderungen der MiQ 1 als primäre Diagnostik einer Akanthamöben-Keratitis empfohlen werden können.** Als Zielgen der NAT-Verfahren kommt insbesondere das 18S rRNA-Gen in Frage [26,27,52,114,148,166,180,198]. Genus-spezifische Primer ermöglichen eine hoch sensitive Detektion der pathogenen *Acanthamoeba*-Spezies, und mittels Sequenzierung des PCR-Produktes oder sequenzspezifischer Hybridisierung o.ä. kann eine Speziesidentifizierung erfolgen. Ein kürzlich publiziertes real-time PCR-Verfahren ermöglicht einen Erregernachweis bei Verdacht auf Akanthamöben-Keratitis innerhalb von Stunden [180]. Eine Inhibition der PCR durch die häufig verwendeten Lokalanästhetika und topischen Antibiotika am Auge konnte ausgeschlossen werden [180]. Ein serologischer Nachweis einer Infektion durch freilebende Amöben ist nicht möglich. In der konfokalen Mikroskopie (Confoscan™) lassen sich Akanthamöben jedoch nicht-invasiv bei der klinischen Untersuchung nachweisen. Ein detaillierter Vergleich der Sensitivität der Methode im Vergleich zu Kultur und NAT-Verfahren steht jedoch aus.

Neben dem direkten Nachweis im Hornhautmaterial kann bei Verdacht auf Kontaktlinsen-assoziierte Akanthamöben-Keratitis zusätzlich ein Nachweis in Kontaktlinsenflüssigkeit versucht werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine Kontamination der Kontaktlinsenflüssigkeit nicht zwingend mit einer Infektion der Hornhaut assoziiert sein muss, so dass die Untersuchung von Kontaktlinsenflüssigkeit den Fällen vorbehalten werden sollte, bei denen ein hoher klinischer Verdacht besteht und eine invasive Erregerdiagnostik aus Hornhautmaterial nicht möglich oder mit hohen Risiken verbunden ist.



#### 4.4.4 Tropische Infektionserreger und seltenere Parasiten

Infektionen des Auges durch in den Tropen und Subtropen vorkommende Parasiten werden in Mitteleuropa sehr selten gesehen, zählen jedoch weltweit zu den häufigsten Erblindungsursachen. Von der durch *Onchocerca volvulus* verursachten Onchozerkose sind in Afrika etwa 1 bis 1,5 Millionen Menschen betroffen. Nach Infektion wandern die Filarien-Larven bevorzugt ins Auge, wo sie meist absterben und eine lokale Immunreaktion mit Granulombildung hervorrufen. Klinisch führt die Onchozerkose durch Hornhautinfiltrate, granulomatöse Keratokonjunktivitis, Chorioretinitis und Optikusneuritis zur Erblindung. *O. volvulus* kann mittels Spaltlampe in der Hornhaut oder Vorderkammer nachgewiesen werden. Eine Onchozerkose kann serologisch sowie mittels „Skin snips“ diagnostiziert und die Mikrofilarien zur Feststellung der „Infectious load“ gezählt werden (MiQ 4, [183]). Neben *O. volvulus* kann auch *Loa loa* in die Konjunktiven wandern, was sich klinisch als Prickeln oder Jucken äußert. Im Gegensatz zur Onchozerkose wird die Beteiligung des Auges jedoch durch die adulten Würmer ausgelöst und verläuft in der Regel harmlos, da eine Invasion ins Augennere sehr selten ist. Die Diagnostik erfolgt durch direkten Erregernachweis im Auge oder Nachweis der Filarien im Blut (MiQ 4).

Hämato-gen fortgeleitete Eier von **Schistosomen** aller humanpathogenen Spezies können eine Dakryoadenitis, granulomatöse Blepharitis, Lidödeme oder Urtikaria der Lider hervorrufen. Adulte Schistosomen können sich in den Orbitavenen oder intraokular finden. Die Invasion in okulares Gewebe kann eine entzündliche Pseudoptosis, granulomatöse Konjunktivitis und Keratitis bedingen. Die Diagnostik der Schistosomen-Infektion erfolgt serologisch sowie durch Nachweis der Eier im Stuhl oder Urin (MiQ 4).

Ein Befall der Orbita, oder seltener der intraokularen Strukturen, kann auch im Rahmen einer **Echinokokkose** auftreten. Bei Orbita-Befall steht klinisch ein Exophthalmus im Vordergrund. Hydatidenzysten können jedoch in allen äußeren und inneren Strukturen des Auges auftreten. Während die Infektionen in südeuropäischen Ländern am häufigsten durch *Echinococcus granulosus* verursacht werden, finden sich in Mitteleuropa endemische Vorkommen von *E. multilocularis*. Der Nachweis einer Echinokokkose erfolgt primär serologisch (MiQ 4). *Ascaris lumbricoides* kann bei seiner Larvenwanderung durch den Körper selten in die Augen gelangen und hier eine entzündliche Reaktion mit Pseudotumor, Lidödemen, Urtikaria, sowie Dakryocystitis und Befall der Tränenwege verursachen. Noch seltener kommen Entzündungen der Sklera, Iris, Chorioidea und des Nervus opticus vor. Der Nachweis der *Ascaris*-Infektion erfolgt mittels mikroskopischen Nachweises der Eier im Stuhl oder Nachweis spezifischer Antikörper im Serum (MiQ 4).

Im Rahmen einer durch *Taenia solium* verursachten Zystizerkose kann es zu Entzündungen an Lidern, Konjunktiven, in Augenmuskeln, Orbita, Sehnerv und intraokular kommen. Bei Nekrobiose der Larve kann eine massiv schmerzhafte Endophthalmitis entstehen. Der Nachweis der Zystizerkose erfolgt serologisch, wobei Kreuzreaktionen mit anderen Zestoden zu beachten sind (MiQ 4).

Im Rahmen der durch *Trichinella spiralis* verursachten Trichinose finden sich als erste klinische Zeichen zwischen dem 6. und 22. Tag nach Infektion typischerweise beidseitige Lidödeme. Seltener werden Exophthalmus, konjunktivale Hyperämie subkonjunktivale Blutungen und Augenmuskellähmungen bemerkt. Der Nachweis einer Trichinose erfolgt serologisch sowie ggf. mittels direktem Erregernachweis in Muskelbiopsien (MiQ 4).

## 5 Stufendiagnostik

Infektionen des Auges zeichnen sich im Vergleich zu Infektionen an anderen Organen durch mehrere Charakteristika aus: (a) Das klinische Erscheinungsbild ist, abhängig von der Ätiologie des Erregers, vielgestaltig und lässt häufig Rückschlüsse auf einen Erreger bzw. eine Erregergruppe zu, (b) für die mikrobiologische Diagnostik können oft nur kleinste Probenmengen gewonnen werden, und (c) die Probenentnahme erfordert oft invasive Techniken. Die Möglichkeiten einer Stufendiagnostik sind somit begrenzt. ***Einer detaillierten Erhebung der Anamnese und des ophthalmologischen Befundes kommt eine besondere Bedeutung zu, denn bereits die primäre Auswahl der diagnostischen Methoden muss sich nach den speziellen anamnestischen Angaben und Vorerkrankungen des Patienten und dem damit zu erwartenden Erregerspektrum richten.***

- Bei chronisch-granulomatöser Konjunktivitis kann im Sinne einer Stufendiagnostik zusätzlich zum Konjunktivalabstrich eine Biopsie für den Erregernachweis erforderlich sein.
- Bei der Diagnostik der Orbitaphlegmone sollte aufgrund der Dringlichkeit des Krankheitsbildes stets eine umfangreiche bakterielle und mykologische Diagnostik gemäß Kapitel 2 und 3 durchgeführt werden. Eine Stufendiagnostik kommt hier nicht in Betracht.
- Da zur mikrobiologischen Diagnostik von Infektionen der Tränenwege, Keratitis und Endophthalmitis oft nur kleinste Probenmengen zur Verfügung stehen und die Materialgewinnung häufig nicht wiederholbar ist, ist eine besonders sorgfältige Auswahl der diagnostischen Methoden erforderlich. Eine Stufendiagnostik im eigentlichen Sinne kommt hier ebenfalls in der Regel nicht in Betracht. Eine Ausnahme stellt die ergänzende Diagnostik auf Pilze, wie in Kapitel 4.3.4 erläutert, dar.
- Bei der serologischen Uveitis-Diagnostik sind im Sinne einer Stufendiagnostik zunächst Antikörper gegenüber den häufigeren Erregern zu bestimmen. Nur bei negativem Befund sollten seltenere Erreger berücksichtigt werden und ggf. auch eine Glaskörperaspiration zur kulturellen und NAT-Diagnostik durchgeführt werden.

## 6 Qualitätssicherung

### 6.1 Allgemeine Prinzipien

Die Qualitätssicherung der mikrobiologischen Diagnostik von Augeninfektionen sollte nicht nur die eigentliche Analytik, sondern auch prä- und postanalytische Faktoren umfassen. **Eine allgemeine Qualitätssicherung erfolgt entsprechend der gültigen DIN ISO Normen**, insbesondere DIN ISO 15189, deren Umsetzung durch **Akkreditierung des Labors** nachgewiesen wird und in der MiQ 30 detailliert beschrieben ist. Eine externe Qualitätskontrolle der eigentlichen Erregeridentifikation wird durch Teilnahme an Ringversuchen, zum Beispiel der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. (INSTAND), nachgewiesen. Eine spezielle externe Qualitätssicherung der Diagnostik von Augeninfektionen ist nicht etabliert. Im Rahmen der internen Qualitätssicherung sollte der Präanalytik besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. **Zu den Parametern, die der Qualitätssicherung in der Präanalytik dienen, gehören**

- die Transportzeit von der Abnahme der Probe bis zum Eingang im Labor
- die Rate positiver Nachweise typischer Kontaminationskeime (Koagulase-negative Staphylokokken, Propionibakterien, *Bacillus* spp.) bei direkter Beimpfung von Transportmedien am Ort der Probenentnahme
- Angabe anamnestischer Hinweise auf dem Anforderungsformular, um eine gezielte Erregerdiagnostik zu ermöglichen

Die Qualitätssicherung der eigentlichen Diagnostik einschließlich der verwendeten Medien und Reagenzien, Überwachung von Geräten und Empfindlichkeitsprüfung von Erregern ist Bestandteil des routinemäßigen Qualitätsmanagements im Labor. **Bei der Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien ist zu beachten, dass für die Testung vieler in der Ophthalmologie verwendeter Lokalantibiotika keine standardisierten Verfahren zur Verfügung stehen (siehe Kapitel 9)**. Die im Rahmen standardisierter Verfahren (DIN, EUCAST, CLSI) eingesetzten Konzentrationen der Substanzen spiegeln nicht die bei einer lokalen Applikation erreichten Wirkstoffkonzentrationen im Auge bzw. auf den Konjunktiven wider. Außerdem spielen die Konservierungsstoffe besonders bei hochfrequenter Tropfenapplikation eine wesentliche Rolle für Bakterizidie im Sinne einer Desinfektionswirkung und gehen nicht in die Sensitivitätstestung ein. Aussagen zur klinischen Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit von Lokalantibiotika sind daher nur sehr eingeschränkt zu treffen. Dies muss dem Einsender auf dem Befund mitgeteilt werden. Bei systemisch applizierten Substanzen limitiert die unter-

schiedliche Penetration der Substanzen ins Auge selbst bei Bestimmung von MHK-Werten die Interpretation der Ergebnisse.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abu el-Asrar AM, al Amro SA, al Mosallam AA, al Obeidan S (1999) Post-traumatic endophthalmitis: causative organisms and visual outcome. *Eur J Ophthalmol* 9: 21-31
2. Adenis JP, Mounier M, Salomon JL, Denis F (1994) Human vitreous penetration of imipenem. *Eur J Ophthalmol* 4: 115-117
3. Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, Kincaid M, Dick J (1995) Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* 15: 154-159
4. Akduman L, Or M, Hasanreisoglu B, Kurtar K (1993) A case of ocular brucellosis: importance of vitreous specimen. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71: 130-132
5. Albin TA, Karakousis PC, Rao NA (2008) Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol* 146: 486-488
6. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET, Jr. (2001) Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 12: 433-441
7. Anand A, Madhavan H, Neelam V, Lily T (2001) Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 108: 326-330
8. Anane S, Anane TR, Malouche N, El Aich F, Beltaief O, Zhioua R, Kaouech E, Belhaj S, Kallel K, Jeddi A, Meddeb OA, Chaker E (2007) [Which is the role of parasites and yeasts in the genesis of chronic blepharitis?]. *Pathol Biol (Paris)* 55: 323-327
9. Anderson BE, Neuman MA (1997) *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev* 10: 203-219
10. Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, Kirsch LS, Garcia RF, Quiceno JI, Connor JD, Gambertoglio J, Bergeron-Lynn G, Freeman WR (1995) Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 172: 951-956
11. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, Sheppard JD, Jr., Sahn DF (2008) Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 145: 951-958
12. Babu K, Satish V, Satish S, Subbakrishna DK, Abraham MP, Murthy KR (2009) Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. *Indian J Ophthalmol* 57: 427-430
13. Badenoch PR, Coster DJ (1982) Antimicrobial activity of topical anaesthetic preparations. *Br J Ophthalmol* 66: 364-367
14. Bagyalakshmi R, Therese KL, Madhavan HN (2007) Application of semi-nested polymerase chain reaction targeting internal transcribed spacer region for rapid detection of panfungal genome directly from ocular specimens. *Indian J Ophthalmol* 55: 261-265
15. Bakri SJ, Kaiser PK (2004) Ocular manifestations of West Nile virus. *Curr Opin Ophthalmol* 15: 537-540

16. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U (2008) Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis. European Soc for Cataract and Refractive Surgeons, ISBN 0-9550988-0-7, 1-33
17. Barza M, Pavan PR, Doft BH, Wisniewski SR, Wilson LA, Han DP, Kelsey SF (1997) Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 115: 1142-1150
18. Becker C, Kurth A, Hessler F, Kramp H, Gokel M, Hoffmann R, Kuczka A, Nitsche A (2009) Kuhpocken bei Haltern von Farbratten. *Deutsches Ärzteblatt* 106: 329-334
19. Bergloff J, Gasser R, Feigl B (1994) Ophthalmic manifestations in Lyme borreliosis. A review. *J Neuroophthalmol* 14: 15-20
20. Berke A, Cagnolati W (2002) Contact Lens Hygiene. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds). *Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections, Developments in Ophthalmology*. Basel (Karger): 328-342
21. Bertelmann E, Velhagen KH, Pleyer U, Hartmann C (2003) [Ocular toxocariasis. Diagnostic and therapeutic options]. *Ophthalmologie* 100: 950-954
22. Bialasiewicz AA (1995) *Infektionskrankheiten des Auges*. 1. Aufl. Stuttgart (Gustav Fischer)
23. Bialasiewicz AA, Holbach L (1990) [Ocular findings in infection-linked immune phenomena and secondary diseases (the so-called Reiter's syndrome)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 196: 196-201
24. Bialasiewicz AA, Welt R (1991) [Preoperative microbiologic diagnosis before elective intraocular interventions and prevention of infection with tobramycin eyedrops. Results of a multicenter study]. *Klin Monbl Augenheilkd* 198: 87-93
25. Biglan AW, Glickman LT, Lobes LA, Jr. (1979) Serum and vitreous *Toxocara* antibody in nematode endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 88: 898-901
26. Boggild AK, Martin DS, Lee TY, Yu B, Low DE (2009) Laboratory Diagnosis of Amoebic Keratitis: A Comparison of 4 Diagnostic Methods and Type of Clinical Specimen. *J Clin Microbiol* 47: 1314-1318
27. Booton GC, Kelly DJ, Chu YW, Seal DV, Houang E, Lam DS, Byers TJ, Fuerst PA (2002) 18S ribosomal DNA typing and tracking of *Acanthamoeba* species isolates from corneal scrape specimens, contact lenses, lens cases, and home water supplies of *Acanthamoeba* keratitis patients in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 40: 1621-1625
28. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L (2003) Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 87: 834-838
29. Bradley JC, George JG, Sarria JC, Kimbrough RC, Mitchell KT (2005) *Aspergillus terreus* endophthalmitis. *Scand J Infect Dis* 37: 529-531
30. Brasnu E, Bourcier T, Dupas B, Degorge S, Rodallec T, Laroche L, Borderie V, Baudouin C (2007) In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 91: 588-591
31. Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG (2005) Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 139: 135-140

32. Buus DR, Pflugfelder SC, Schachter J, Miller D, Forster RK (1988) Lymphogranuloma venereum conjunctivitis with a marginal corneal perforation. *Ophthalmology* 95: 799-802
33. Carroll NM, Jaeger EE, Choudhury S, Dunlop AA, Matheson MM, Adamson P, Okhravi N, Lightman S (2000) Detection of and discrimination between gram-positive and gram-negative bacteria in intraocular samples by using nested PCR. *J Clin Microbiol* 38: 1753-1757
34. Cekic O, Batman C, Yasar U, Basci NE, Bozkurt A, Kayaalp SO (1999) Human aqueous and vitreous humour levels of ciprofloxacin following oral and topical administration. *Eye* 13 ( Pt 4): 555-558
35. Chan RY, Yannuzzi LA, Foster CS (2001) Ocular Whipple's disease: earlier definitive diagnosis. *Ophthalmology* 108: 2225-2231
36. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, Jacobson LM, Crowell CS, Sneed RS, Lewis FM, Schaffzin JK, Kainer MA, Genese CA, Alfonso EC, Jones DB, Srinivasan A, Fridkin SK, Park BJ (2006) Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA* 296: 953-963
37. Ciulla TA, Comer GM, Peloquin C, Wheeler J (2005) Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. *Retina* 25: 619-624
38. Clad A, Krause W (2007) [Urogenital chlamydial infections in women and men]. *Hautarzt* 58: 13-17
39. Cohen EJ, Fulton JC, Hoffman CJ, Rapuano CJ, Laibson PR (1996) Trends in contact lens-associated corneal ulcers. *Cornea* 15: 566-570
40. Cook JA (2008) Eliminating blinding trachoma. *N Engl J Med* 358: 1777-1779
41. Crede C (881) Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. *Arch Gynaek* 17: 50-55
42. Cunningham ET, Koehler JE (2000) Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol* 130: 340-349
43. Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D (2005) [*Demodex* as an etiological factor in chronic blepharitis]. *Klin Oczna* 107: 722-724
44. Dannevig L, Straume B, Melby K (1992) Ophthalmia neonatorum in northern Norway. II. Microbiology with emphasis on *Chlamydia trachomatis*. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70: 19-25
45. de Barbeyrac B, Goldschmidt P, Malembic S, Raheison S, Clerc M, Bodaghi B, Bebear C, Chaumeil C (2007) Quality assessment of conjunctival specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* by PCR in children with active trachoma. *Clin Microbiol Infect* 13: 689-694
46. de Kaspar HM, Kollmann M, Klauss V (1993) Endophthalmitis. *Ophthalmologe* 90: 726-736
47. de VL, Rothova A, de Boer JH, van Loon AM, Kerkhoff FT, Canninga-van Dijk MR, Weersink AY, de Groot-Mijnes JD (2008) Diagnosis of ocular toxocariasis by establishing intraocular antibody production. *Am J Ophthalmol* 145: 369-374
48. Demmler M, de Kaspar HM, Mohring C, Klauss V (1997) [*Blepharitis. Demodex folliculorum*, associated pathogen spectrum and specific therapy]. *Ophthalmologe* 94: 191-196
49. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (2003) Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. *Hyg Med* 28: 447-459



50. Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktäre Chirurgie (DGII) (2005) Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. DGII Eigendruck
51. Dhaliwal U, Arora VK, Singh N, Bhatia A (2004) Clinical and cytopathologic correlation in chronic inflammations of the orbit and ocular adnexa: a review of 55 cases. *Orbit* 23: 219-225
52. Dhivya S, Madhavan HN, Rao C, Rao KS, Ramchander PV, Therese KL, Malathi J (2007) Comparison of a novel semi-nested polymerase chain reaction (PCR) with a uniplex PCR for the detection of *Acanthamoeba* genome in corneal scrapings. *Parasitol Res* 100: 1303-1309
53. Dierssen U, Rehren F, Henke-Gendo C, Harste G, Heim A (2008) Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 42: 58-64
54. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Wagener MW, Yu VL (1994) Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 101: 1302-1309
55. Driebe WT, Jr. (2003) Present status of contact lens-induced corneal infections. *Ophthalmol Clin North Am* 16: 485-94, viii
56. Dumornay W, Roblin PM, Gelling M, Hammerschlag MR, Worku M (1992) Comparison of a chemiluminometric immunoassay with culture for diagnosis of chlamydial infections in infants. *J Clin Microbiol* 30: 1867-1869
57. Durand ML (2005) Infectious causes of uveitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone (Elsevier): 1413-1419
58. El-Aal AM, El SM, Mohammed E, Ahmed M, Fathy M (2006) Evaluation of herpes simplex detection in corneal scrapings by three molecular methods. *Curr Microbiol* 52: 379-382
59. Elnifro EM, Storey CC, Morris DJ, Tullo AB (1997) Polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis* in conjunctival swabs. *Br J Ophthalmol* 81: 497-500
60. Embong Z, Wan Hitam WH, Yean CY, Rashid NH, Kamarudin B, Abidin SK, Osman S, Zainuddin ZF, Ravichandran M (2008) Specific detection of fungal pathogens by 18S rRNA gene PCR in microbial keratitis. *BMC Ophthalmol* 8: 7-
61. 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. *Arch Ophthalmol* 113: 1479-1496
62. Essig A (2007) *Chlamydia* and *Chlamydophila*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> ed. Washington (ASM): 1021-1035
63. Faggian F, Azzini A, Lanzafame M, Bonora A, Zorzi A, Concia E, Vento S (2006) Hyperacute unilateral gonococcal endophthalmitis in an HIV-infected man without genital infection. *Eur J Ophthalmol* 16: 346-348
64. Feinberg AS, Spraul CW, Holden JT, Grossniklaus HE (2000) Conjunctival lymphocytic infiltrates associated with Epstein-Barr virus. *Ophthalmology* 107: 159-163

65. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D (2008) Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clin Infect Dis* 47: 659-667
66. Ferencz JR, Assia EI, Diamantstein L, Rubinstein E (1999) Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 117: 1023-1027
67. Ferrer C, Colom F, Frases S, Mulet E, Abad JL, Alio JL (2001) Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. *J Clin Microbiol* 39: 2873-2879
68. Fiscella RG, Gieser J, Phillipotts B, Gilmartin C, Labib S, Cwik MJ, Solomon MJ, Shapiro MJ (1998) Intraocular penetration of gentamicin after once-daily aminoglycoside dosing. *Retina* 18: 339-342
69. Fransen L, Nsanze H, Klauss V, Van der SP, D'Costa L, Brunham RC, Piot P (1986) Ophthalmia neonatorum in Nairobi, Kenya: the roles of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Dis* 153: 862-869
70. Fransen L, Van den BP, Mertens A, Van Brussel K, Clara R, Piot P (1987) Incidence and bacterial aetiology of neonatal conjunctivitis. *Eur J Pediatr* 146: 152-155
71. Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, Nishio O (2004) Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 42: 5489-5492
72. Galarreta DJ, Tuft SJ, Ramsay A, Dart JK (2007) Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation. *Cornea* 26: 1082-1086
73. Gan IM, van Dissel JT, Beekhuis WH, Swart W, van Meurs JC (2001) Intravitreal vancomycin and gentamicin concentrations in patients with postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 85: 1289-1293
74. Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP (2000) Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 129: 166-172
75. Garweg JG (2005) Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. *Parasite Immunol* 27: 61-68
76. Gaudio PA (2006) Update on ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 17: 562-566
77. Gaudio PA, Gopinathan U, Sangwan V, Hughes TE (2002) Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. *Br J Ophthalmol* 86: 755-760
78. Ghosh A, Basu S, Datta H, Chattopadhyay D (2007) Evaluation of polymerase chain reaction-based ribosomal DNA sequencing technique for the diagnosis of mycotic keratitis. *Am J Ophthalmol* 144: 396-403
79. Goldschmidt P, Rostane H, Saint-Jean C, Batellier L, Alouch C, Zito E, Bourcier T, Laroche L, Chaumeil C (2006) Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of Herpesviruses and *Acanthamoeba* keratitis. *Br J Ophthalmol* 90: 1354-1356
80. Good B, Holland CV, Taylor MR, Larragy J, Moriarty P, O'Regan M (2004) Ocular toxocariasis in schoolchildren. *Clin Infect Dis* 39: 173-178

81. Grasbon T, Mino dK, Klauss V (1995) [Coagulase-negative staphylococci in normal and chronically inflamed conjunctiva]. *Ophthalmologie* 92: 793-801
82. Gray LD, Gilligan PH, Fowler WG (1994) *Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology: Laboratory Diagnosis of Ocular Infections*. Cumitech 13B, Washington (ASM)
83. Grehn F (2006) *Augenheilkunde*. 29<sup>th</sup> ed., Berlin Heidelberg (Springer): 78-87
84. Gungur K, Bekir NA, Namiduru M (2002) Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. *Eur J Ophthalmol* 12: 232-237
85. Gupta R, Sharma S, Rao DV, Das T (2004) Applicability of rapid antibiotic susceptibility testing in the management of bacterial endophthalmitis. *Retina* 24: 391-398
86. Hammerschlag MR, Roblin PM, Gelling M, Worku M (1990) Comparison of two enzyme immunoassays to culture for the diagnosis of chlamydial conjunctivitis and respiratory infections in infants. *J Clin Microbiol* 28: 1725-1727
87. Hammersmith KM (2006) Diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 17: 327-331
88. Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF, Doft BH, Barza M, Pavan PR (1999) Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 19: 98-102
89. Hansis M, Christiansen B, Jürs U, Zastrow KD, Unger G (2000) Anforderungen an die Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. *Bundesgesundheitsblatt* 43: 644-648
90. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF (2008) Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 57: 1-30
91. Heiden D, Ford N, Wilson D, Rodriguez WR, Margolis T, Janssens B, Bedelu M, Tun N, Goemaere E, Saranchuk P, Sabapathy K, Smithuis F, Luyirika E, Drew WL (2007) Cytomegalovirus retinitis: the neglected disease of the AIDS pandemic. *PLoS Med* 4: e334-
92. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P (2003) Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 70: 228-239
93. Hidalgo JA, Alangaden GJ, Elliott D, Akins RA, Puklin J, Abrams G, Vazquez JA (2000) Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of *Candida albicans* DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 181: 1198-1201
94. Hoshino T, Takanashi T, Okada M, Uchida S (2002) Oxybuprocaine induces a false-positive response in immunochromatographic SAS Adeno Test. *Ophthalmology* 109: 808-809
95. Huismans H (1988) [Demodex folliculorum]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 193: 304-306
96. Isenberg HD (2004) *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington (ASM): 3.10.1-3.10.8
97. Itty S, Bakri SJ, Pulido JS, Herman DC, Faia LJ, Tufty GT, Bennett SR, Falk NS (2009) Initial results of QuantiFERON-TB Gold testing in patients with uveitis. *Eye (Lond)* 23: 904-909
98. Jaeger EE, Carroll NM, Choudhury S, Dunlop AA, Towler HM, Matheson MM, Adamson P, Okhravi N, Lightman S (2000) Rapid detection and identification of *Candida*, *Aspergillus*, and *Fusarium* species in ocular samples using nested PCR. *J Clin Microbiol* 38: 2902-2908

99. Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knapp JS, Black CM, Gift TL, Steece R, Markowitz LE, Devine OJ, Walsh CM, Wang S, Gunter DC, Irwin KL, DeLisle S, Berman SM (2002) Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections--2002. MMWR Recomm Rep 51: 1-38
100. Kaneko M, Sameshima H, Ikenoue T, Kusumoto K, Minematsu T (2009) Clinical importance of cytomegalovirus antigenemia for intrauterine cytomegalovirus infection. *Pediatr Int* 51: 1-4
101. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, Sloop GD, Thompson HW, Hill JM (2005) HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 241-247
102. Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, Tseng SC (2007) Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of *Demodex* in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea* 26: 697-700
103. Kiss S, Damico FM, Young LH (2005) Ocular manifestations and treatment of syphilis. *Semin Ophthalmol* 20: 161-167
104. Kleinfeld J, Ellis PP (1967) Inhibition of Microorganisms by Topical Anesthetics. *Appl Microbiol* 15: 1296-1298
105. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI (2000) Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev* 13: 662-685
106. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van SJ, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A (2004) Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 363: 587-593
107. Kowalski RP, Thompson PP, Kinchington PR, Gordon YJ (2006) Evaluation of the SmartCycler II system for real-time detection of viruses and *Chlamydia* from ocular specimens. *Arch Ophthalmol* 124: 1135-1139
108. Kramer A, Aspöck C, Assadian O, Below H, Behrens-Baumann W, Fusch C, Reimer k, Rudolph P, Wutzler P (2002) Prophylaxis against Ophthalmia Neonatorum. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds). *Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections, Developments in Ophthalmology*. Basel (Karger): 223-232
109. Kumar M, Shukla PK (2005) Use of PCR targeting of internal transcribed spacer regions and single-stranded conformation polymorphism analysis of sequence variation in different regions of rRNA genes in fungi for rapid diagnosis of mycotic keratitis. *J Clin Microbiol* 43: 662-668
110. Kurup SK, Buggage RR, Clarke GL, Ursea R, Lim WK, Nussenblatt RB (2006) Gamma interferon assay as an alternative to PPD skin testing in selected patients with granulomatous intraocular inflammatory disease. *Can J Ophthalmol* 41: 737-740
111. Kwok AK, Hui M, Pang CP, Chan RC, Cheung SW, Yip CM, Lam DS, Cheng AF (2002) An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1182-1188
112. Lai WW, Chu KO, Chan KP, Choy KW, Wang CC, Tsang CW, Pang CP (2007) Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 144: 315-318

113. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL (2007) Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 114: 756-762
114. Lehmann OJ, Green SM, Morlet N, Kilvington S, Keys MF, Matheson MM, Dart JK, McGill JJ, Watt PJ (1998) Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 1261-1265
115. Leigh JF, Acharya N, Cevallos V, Margolis TP (2008) Does asymptomatic shedding of herpes simplex virus on the ocular surface lead to false-positive diagnostic PCR results? *Br J Ophthalmol* 92: 435-436
116. Lesser RL (1995) Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 98: 60S-62S
117. Lietman T, Brooks D, Moncada J, Schachter J, Dawson C, Dean D (1998) Chronic follicular conjunctivitis associated with *Chlamydia psittaci* or *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 26: 1335-1340
118. Linke SJ, Richard G, Katz T (2010) Infectious Keratitis after LASIK - Update and survey of the literature. *Klin Monbl Augenheilkd* epub ahead of print
119. Locatcher-Khoratzo D, Carrierseegal B (1972) *Microbiology of the eye*, St. Louis (Mosby): 13-23
120. Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U (2000) Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology* 107: 1047-1051
121. Lohmann CP, Winkler vM, Gabler B, Reischl U, Kochanowski B (2000) [Polymerase chain reaction (PCR) for microbiological diagnosis in refractory infectious keratitis: a clinical study in 16 patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 37-42
122. Mabey D, Solomon AW (2003) Application of molecular tools in the control of blinding trachoma. *Am J Trop Med Hyg* 69: 11-17
123. Mackensen F, Becker MD, Wiehler U, Max R, Dalpke A, Zimmermann S (2008) QuantiFERON TB-Gold--a new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol* 146: 761-766
124. Madhavan HN, Rao SK, Natarajan K, Sitalakshmi G, Jayanthi I, Roy S (1994) Evaluation of laboratory tests for diagnosis of chlamydial infections in conjunctival specimens. *Indian J Med Res* 100: 5-9
125. Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, Wilson LA, Meredith TA (1990) Vitreous cefazolin levels after intravenous injection. Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 108: 411-414
126. Maslin J, Bigaillon C, Froussard F, Enouf V, Nicand E (2007) Acute bilateral uveitis associated with an active human herpesvirus-6 infection. *J Infect* 54: e237-e240
127. Mathis A, Malecaze F, Bessieres MH, Arne JL, Seguela JP, Bec P (1988) Immunological analysis of the aqueous humour in candida endophthalmitis. II: Clinical study. *Br J Ophthalmol* 72: 313-316
128. Matsui K, Saha S, Saitoh M, Mizuki N, Itoh N, Okada E, Yoshida A, Xin KQ, Nishio O, Okuda K (2007) Isolation and identification of adenovirus from conjunctival scrapings over a two-year period (between 2001 and 2003) in Yokohama, Japan. *J Med Virol* 79: 200-205

129. McNatt J, Allen SD, Wilson LA, Dowell VR, Jr. (1978) Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. *Arch Ophthalmol* 96: 1448-1450
130. Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D (2002) Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 134: 190-195
131. Mets MB, Barton LL, Khan AS, Ksiazek TG (2000) Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 130: 209-215
132. Meyer T (2007) [Modern diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections]. *Hautarzt* 58: 24-30
133. Mielke J, Grub M, Freudenthaler N, Deuter CM, Beck R, Zierhut M (2005) [Epidemic keratoconjunctivitis. Detecting adenoviruses]. *Ophthalmologie* 102: 968-970
134. Miller JM, Krisher K, Holmes H (2007) General principles of specimen collection and handling. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> ed. Washington (ASM): 43-54
135. Mino dK, Neubauer AS, Molnar A, Hoepfner AS, Ta CN, Grasbon T, Engelbert M, Thiel M, Klauss V, Kampik A (2002) Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 109: 687-693
136. Morlet N, Young S, Naidoo D, Graham G, Coroneo MT (1996) High dose intravitreal ganciclovir injection provides a prolonged therapeutic intraocular concentration. *Br J Ophthalmol* 80: 214-216
137. Muller M, Ewert I, Hansmann F, Tiemann C, Hagedorn HJ, Solbach W, Roeder J, Nolle B, Laqua H, Hoerauf H (2007) Detection of *Treponema pallidum* in the vitreous by PCR. *Br J Ophthalmol* 91: 592-595
138. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> ed. Washington (ASM)
139. Muthiah MN, Michaelides M, Child CS, Mitchell SM (2007) Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol* 91: 1452-1455
140. Ness T, Pelz K (2000) [Endophthalmitis: improvement of culture results]. *Ophthalmologie* 97: 33-37
141. Ness T, Pelz K, Hansen LL (2007) Endogenous endophthalmitis: microorganisms, disposition and prognosis. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 852-856
142. Norn MS (1982) Incidence of *Demodex folliculorum* on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 60: 575-583
143. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS (1994) Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 101: 832-838
144. Okhravi N, Adamson P, Lightman S (2000) Use of PCR in endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm* 8: 189-200
145. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T (2008) Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician* 54: 373-377

146. Ormerod LD, Puklin JE, Sobel JD (2001) Syphilitic posterior uveitis: correlative findings and significance. *Clin Infect Dis* 32: 1661-1673
147. Ozturk F, Kortunay S, Kurt E, Ubeyt IU, Sami IS, Basci NE, Bozkurt A, Oguz KS (1999) Ofloxacin levels after intravitreal injection. Effects of trauma and inflammation. *Ophthalmic Res* 31: 446-451
148. Pasricha G, Sharma S, Garg P, Aggarwal RK (2003) Use of 18S rRNA gene-based PCR assay for diagnosis of acanthamoeba keratitis in non-contact lens wearers in India. *J Clin Microbiol* 41: 3206-3211
149. Perry JL (1997) Assessment of swab transport systems for aerobic and anaerobic organism recovery. *J Clin Microbiol* 35: 1269-1271
150. Perry RT, Halsey NA (2004) The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 189 Suppl 1: S4-16
151. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME (2008) Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 5: 47-
152. Rathinam SR (2002) Ocular leptospirosis. *Curr Opin Ophthalmol* 13: 381-386
153. Rhem MN, Wilhelmus KR, Jones DB (2000) Epstein-Barr virus dacryoadenitis. *Am J Ophthalmol* 129: 372-375
154. Robert-Koch-Institut (2004) Gonorrhö und genitale Chlamydiose in Deutschland nach Daten des STD-Sentinel des RKI. *Epidemiologisches Bulletin* 39: 331-335
155. Robert-Koch-Institut (2008) SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>.
156. Roblin PM, Gelling M, Kutlin A, Tsumura N, Hammerschlag MR (1997) Evaluation of a new optical immunoassay for diagnosis of neonatal chlamydial conjunctivitis. *J Clin Microbiol* 35: 515-516
157. Rodriguez A (1986) Early pars plana vitrectomy in chronic endophthalmitis of toxocariasis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 218-220
158. Rodriguez AE, Ferrer C, Alio JL (2005) [Chronic blepharitis and *Demodex*]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 80: 635-642
159. Ruggli GM, Weber R, Messmer EP, Font RL, Moll C, Bernauer W (1997) *Pneumocystis carinii* infection of the conjunctiva in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 104: 1853-1856
160. Sambursky R, Tauber S, Schirra F, Kozich K, Davidson R, Cohen EJ (2006) The RPS adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology* 113: 1758-1764
161. Sander A, Posselt M, Oberle K, Bredt W (1998) Seroprevalence of antibodies to *Bartonella henselae* in patients with cat scratch disease and in healthy controls: evaluation and comparison of two commercial serological tests. *Clin Diagn Lab Immunol* 5: 486-490
162. Schaller UC (1998) Untersuchungen zur mikrobiologischen Probengewinnung und Transport bei bakteriellen Entzündungen des äußeren Auges. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

163. Schaller U, Mino dK, Schriever S, Klauss V (1997) [Ophthalmia neonatorum caused by *Chlamydia trachomatis*. Rapid diagnosis and therapy]. *Ophthalmologie* 94: 317-320
164. Schmidt BL (1997) PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. *Clin Microbiol Rev* 10: 185-201
165. Schmidt J, Sachsenweger M, Brunnemann H (1992) Chlamydial antibody in sera of patients with trachoma. *Ethiop Med J* 30: 89-94
166. Schroeder JM, Booton GC, Hay J, Niszl IA, Seal DV, Markus MB, Fuerst PA, Byers TJ (2001) Use of subgenomic 18S ribosomal DNA PCR and sequencing for genus and genotype identification of acanthamoebae from humans with keratitis and from sewage sludge. *J Clin Microbiol* 39: 1903-1911
167. Seal D, Reischl U, Behr A, Ferrer C, Alio J, Koerner RJ, Barry P (2008) Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 34: 1439-1450
168. Shen YC, Wang MY, Wang CY, Tsai TC, Tsai HY, Lee YF, Wei LC (2007) Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2238-2241
169. Singer TR, Isenberg SJ, Apt L (1988) Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects. *Br J Ophthalmol* 72: 448-451
170. Stenberg K, Herrmann B, Dannevig L, Elbagir AN, Mardh PA (1990) Culture, ELISA and immunofluorescence tests for the diagnosis of conjunctivitis caused by *Chlamydia trachomatis* in neonates and adults. *APMIS* 98: 514-520
171. Stewart JM, Cubillan LD, Cunningham ET, Jr. (2005) Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina* 25: 1005-1013
172. Stoner KA, Rabe LK, Austin MN, Meyn LA, Hillier SL (2008) Quantitative Survival of Aerobic and Anaerobic Microorganisms in Port-A-Cul™ and Copan Transport Systems. *J Clin Microbiol*
173. Subhan S, Jose RJ, Duggirala A, Hari R, Krishna P, Reddy S, Sharma S (2004) Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis: comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction. *Curr Eye Res* 29: 209-213
174. Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, Mochizuki M (2008) Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 92: 928-932
175. Tamesis RR, Foster CS (1990) Ocular syphilis. *Ophthalmology* 97: 1281-1287
176. Tarai B, Gupta A, Ray P, Shivaprakash MR, Chakrabarti A (2006) Polymerase chain reaction for early diagnosis of post-operative fungal endophthalmitis. *Indian J Med Res* 123: 671-678
177. Tawfik-Schlieper H (2002) Pharmacokinetics of ophthalmic drugs. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds). *Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections, Developments in Ophthalmology*. Basel (Karger): 66-84
178. Thomas PA (2003) Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev* 16: 730-797



179. Thomas PA (2003) Fungal infections of the cornea. *Eye* 17: 852-862
180. Thompson PP, Kowalski RP, Shanks RM, Gordon YJ (2008) Validation of real-time PCR for laboratory diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *J Clin Microbiol* 46: 3232-3236
181. Turk M, Ozturk I, Sener AG, Kucukbay S, Afsar I, Maden A (2007) Comparison of incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Turkiye Parazitol Derg* 31: 296-297
182. Uchio E, Aoki K, Saitoh W, Itoh N, Ohno S (1997) Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis on conjunctival swabs by 10-minute immunochromatography. *Ophthalmology* 104: 1294-1299
183. Udall DN (2007) Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 44: 53-60
184. Uyttebroeck W, Nijs I, Maudgal PC, Missotten L (1982) Incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and in blepharitis patients. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 201: 83-87
185. Varghese B, Rodrigues C, Deshmukh M, Natarajan S, Kamdar P, Mehta A (2006) Broad-range bacterial and fungal DNA amplification on vitreous humor from suspected endophthalmitis patients. *Mol Diagn Ther* 10: 319-326
186. Vemulakonda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, Prince RA, Shah GK, Van Gelder RN (2008) Aqueous and vitreous concentrations following topical administration of 1% voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 126: 18-22
187. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E (2003) Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol* 41: 3537-3541
188. Vrioni G, Kalogeropoulos C, Gartzonika C, Priavali E, Levidiotou S (2007) Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpesviruses infections in clinical specimens. *Virology* 4: 59-
189. Williams JG, Edward DP, Tessler HH, Persing DH, Mitchell PS, Goldstein DA (1998) Ocular manifestations of Whipple disease: an atypical presentation. *Arch Ophthalmol* 116: 1232-1234
190. Wincel J, Goh BT, Dunlop EM, Mantell J, Woodland RM, Forsey T, Treharne JD (1987) Diagnosis of ophthalmia neonatorum. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295: 1377-1379
191. Wollenhaupt HJ, Schneider C, Zeidler H, Krech T, Kuntz BM (1989) [Clinical and serological characterization of *Chlamydia*-induced arthritis]. *Dtsch Med Wochenschr* 114: 1949-1954
192. Wright HR, Turner A, Taylor HR (2008) Trachoma. *Lancet* 371: 1945-1954
193. Wutzler P MW (1997) Herpes zoster - Symptomatologie, demographische Daten und prognostische Faktoren: Ergebnisse einer prospektiven Studie an ambulanten Zosterpatienten in Deutschland. *Dtsch Aertztebl* 94: A1129-1133
194. Wyckoff CC, Flynnjr HW, Miller D, Scott IU, Alfonso EC (2008) Exogenous Fungal Endophthalmitis: Microbiology and Clinical Outcomes. *Ophthalmology* 115: 1501-1507

- 
195. Xiao XL, Wu H, Li YJ, Li HF, He YQ, Chen G, Zhang JW, Yang H, Li XF, Yang XQ, Yu YG (2009) Simultaneous detection of enterovirus 70 and coxsackievirus A24 variant by multiplex real-time RT-PCR using an internal control. *J Virol Methods* 159: 23-28
196. Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, Shimizu N, Morio T, Mochizuki M (2008) Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 52: 463-467
197. Yang JL, Schachter J, Moncada J, Habte D, Zerihun M, House JI, Zhou Z, Hong KC, Maxey K, Gaynor BD, Lietman TM (2007) Comparison of an rRNA-based and DNA-based nucleic acid amplification test for the detection of *Chlamydia trachomatis* in trachoma. *Br J Ophthalmol* 91: 293-295
198. Yera H, Zamfir O, Bourcier T, Ancelle T, Batellier L, Dupouy-Camet J, Chaumeil C (2007) Comparison of PCR, microscopic examination and culture for the early diagnosis and characterization of *Acanthamoeba* isolates from ocular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 221-224
199. Zimmermann S, Dalpke A (2007) [Molecular biology-based methods for pathogen detection in endophthalmitis]. *Ophthalmologie* 104: 940-946

## 8 Autorenverzeichnis

### **Prof. Dr. med. Nele Wellinghausen**

Labor Dr. Gärtner & Kollegen

Elisabethenstr. 11, 88212 Ravensburg

Tel. 0751-502 220, e-mail: [nele.wellinghausen@labor-gaertner.de](mailto:nele.wellinghausen@labor-gaertner.de)

### **Prof. Dr. med. Alexander A. Bialasiewicz**

Department of Ophthalmology

Al Ahli Specialty Teaching Hospital

Wadi Al Sail, Doha, Qatar

Tel ++974-489 8873, e-mail : [bialasiewicz@ahlihospital.com](mailto:bialasiewicz@ahlihospital.com)

### **Dr. rer. nat. Herminia Mino de Kaspar**

Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Mathildenstr. 8, 80336 München

Tel. 089-5160 3890

[herminia.de.kaspar@med.uni-muenchen.de](mailto:herminia.de.kaspar@med.uni-muenchen.de)

### **Dr. med. Klaus Korn**

Institut für Klinische und Molekulare Virologie

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Schlossgarten 4, 91054 Erlangen

Tel. 09131-85 24010 / 26483, e-mail: [klaus.korn@viro.med.uni-erlangen.de](mailto:klaus.korn@viro.med.uni-erlangen.de)

### **Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Schaller**

Augenklinik

Klinikum Augsburg

Lehrkrankenhaus der LMU Ludwig-Maximilians-Universität München

Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

Tel. 0821-400 2551, Fax 0821-400 2140, e-mail: [ulrich.schaller@klinikum-augsburg.de](mailto:ulrich.schaller@klinikum-augsburg.de)

**Dr. med. Stefan Zimmermann**

Department für Infektiologie

Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg

Tel. 06221-56 38489, Fax: 06221-56 4343, e-mail: [stefan.zimmermann@med.uni-heidelberg.de](mailto:stefan.zimmermann@med.uni-heidelberg.de)**Erstellungsdatum:** 07/2011**Nächste Überprüfung geplant:** 05/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**