

Labordiagnostik viraler Augenerkrankungen

Hintergrund

Eine Labordiagnostik viraler Augenerkrankungen ist immer dann gefragt, wenn der klinische Befund und Verlauf oder das fehlende Ansprechen auf die durchgeführte Therapie die Diagnose in Zweifelsfragen lassen. Damit bedeutet die Beschäftigung mit der Diagnostik viraler Augenerkrankungen zwangsläufig ein Arbeiten an den Grenzen der Zuverlässigkeit entzündlicher Augenerkrankungen.

Natürlich gehört die Diagnostik der *Keratokonjunktivitis epidemica* oder der *Keratitidis dendritica* majoritärer Herpes corneae weder klinisch noch labortechnisch zu den schwierigsten diagnostischen Problemen, und eine gut durchgeführte klinische wie Labordiagnostik führt in fast 100% der Fälle schnell und sicher zu einer Diagnose (Simon 1992, Kowalski 1993, Thiel 1998).

Bei rezidivierenden stromalen Herpeskeratitiden sieht das Bild anders aus (Holbach 1991, Jordi 1998). Das Spektrum klinischer Erscheinungsformen ist primär schon sehr heterogen und durch sekundäre Superinfektionen der Wirtszellen eine chronische metaherpetische Gewebsreaktion weiter modifiziert, so dass die virale Grunderkrankung gegenüber in den Hintergrund tritt. Eine Reaktivierung mittels Labordiagnostik gelingt auch bei klinisch schwerer Herpeskeratitis mit typischer Anamnese in nur 30%

Wegen der Kombination von Virus- und DNA-Nachweis (Schacher 1998). Andererseits muss man davon ausgehen, dass ein erheblicher Anteil, vermutlich 20-30%, der klinisch als unklar eingestuften Keratitiden ebenfalls herpetischer Ätiologie sein dürfte (Jordi 1998). Daraus lassen sich zwei Folgerungen ableiten: zum einen ist der prädiktive Wert der klinischen Diagnose im positiven wie im negativen Fall unklar; zum anderen verstehen wir von dem, was bei der Reaktivierung der Herpeskeratitis abläuft, offensichtlich bisher wenig. Vermutlich ist das Virus selbst in dem Konzept der Keratitiden diagnostisch nicht nur einer und vermutlich der für den Verlauf nicht wichtigste der Akteure.

Das klinische Bild eines entzündlichen

*Originalbeitrag von PD Dr. med. Justus G. Garweg
(Preis der Alfred Vogt-Stiftung 1998 zur Förderung der Augenheilkunde)*

Résumé

Contrairement au diagnostic de laboratoire des maladies virales des portions postérieures de l'œil, celui des portions antérieures pose un défi diagnostique notable. La manifestation clinique qu'est la keratite est, d'après les connaissances actuelles, la conséquence de la reactivation du virus, qui n'exige plus la présence de virus vivants. Pour cette raison, dans la majorité des cas on ne peut plus mettre en évidence de traces du virus causal même là où l'inflammation est la plus intense. Comme le tableau clinique est des plus hétérogènes, dès le moindre doute il conviendra d'ajouter une deuxième opinion quant à son origine. Le serodiagnostic des affections inflammatoires d'origine infectieuse de l'œil n'est prometteur au point de vue du diagnostic que si on y ajoute un examen de l'humeur aqueuse, afin de pouvoir saisir la réaction immunitaire de l'hôte. Celle-ci devra être prise en considération dans la thérapeutique dès que la cause virale aura été suffisamment traitée. Comme le pronostic, en particulier, de la keratite virale récidivante est encore toujours loin d'être éclairci, il conviendra d'épuiser encore mieux que ce n'était le cas jusqu'ici toutes les possibilités de la prophylaxie des récurrences.

Prozesses hängt bei viralen Erkrankungen der vorderen wie hinteren Augenabschnitte natürlich erheblich von dem verursachenden Virus-Typ und -Stamm ab (Garweg 1997; Abb. 1). Die Morphologie des entzündlichen Prozesses ist darüber hinaus wesentlich von der Immunreaktion des Wirtes auf den Erreger geprägt. Diese wiederum ist das Resultat der immungenetischen Disposition des Patienten und lokaler Faktoren wie Vorschädigung oder Vaskularisation. Der Kampf zwischen Virus und Wirt findet darüber hinaus auf dem Boden der aktuellen und stattgehabten Therapie und natürlich auch der Begleiterkrankungen statt (Abb. 2), was offensichtlich wird, wenn man an Patienten mit Immundefekten denkt.

Methodologische Probleme

Ein grosses Problem der Gruppe viraler Erkrankungen sowohl der vorderen als auch der hinteren Augenabschnitte ist das Fehlen von Standards für eine definitive Absicherung der Diagnose. Die klinische Diagnose gilt nach wie vor als der «goldene Standard» (Pepose 1996). Die Einschätzung eines Befundes ist jedoch sehr abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. In den Fällen, in denen die Labordiagnostik angefordert wird, kann die Diagnose jedoch typischerweise nicht durch eindeutige morphologische Kriterien oder den Verlauf und das Ansprechen

auf die Therapie abgesichert werden. Das bedeutet, dass auf geeignete Kontrollgruppen, wie Patienten mit eindeutiger Diagnose und bekannter Krankheitsaktivität, nicht zurückgegriffen werden kann, um ein neues Laborverfahren zu evaluieren,

Die Labordiagnostik erfolgt in der Regel aus Kammerwasser, nur selten wird eine Analyse von Hornhaut-Biopsien, Glaskörper oder anderen Geweben angefordert. Hornhautgewebe, welches im Rahmen einer Keratoplastik wegen Keratitis jeglicher Ursache gewonnen wird, wird bei uns einer Kurzzeitkultur unterzogen, um aus der Kulturflüssigkeit einen Virusnachweis zu versuchen (Garweg 1996). Mit der Antikörper-Diagnostik kann man seit längerem über den Nachweis einer lokalen Produktion spezifischer Antikörper eine Verdachtsdiagnose untermauern, oft jedoch nicht beweisen (de Boer 1994). Wenn mehr als ein Erreger für die Analysen in Betracht gezogen werden muss, kommt erschwerend hinzu, dass die zur Verfügung stehende Menge an Kammerwasser sehr gering ist (üblicherweise 50-150 µl). Daraus können im Gegensatz zu der bei infektiösen Uveitiden wenig hilfreichen «Uveitis-Serologie» nur ein bis zwei Analysen durchgeführt werden, so dass die Wahrscheinlichkeit gross ist, dass eine potentiell nachweisbare Ursache verpasst wird.

Schickt man die Proben in ein Routine-

labor ein, erfährt man schliesslich, dass keiner der kommerziell erhältlichen Tests für die Analysen okulärer Materialien etabliert ist, d. h., es können keine Referenzwerte angegeben werden und mögliche, durch die Analysemethode bedingte Fehler zu falschen Resultaten führen.

Eine weitere Ursache vor allem für falsch negative Resultate ergibt sich aus der Aufarbeitung der Proben, da die Zusammensetzung von Kammerwasser nicht mit der einer serösen, also proteinreichen Flüssigkeit zu vergleichen ist. In sehr wenig proteinhaltigen Lösungen kommt es über die immer vorhandene enzymatisch bedingte Schädigung der Proteine und Nukleinsäuren zu einer weiteren Degradation durch Einfrieren der Proben, so dass eine kühle Lagerung (+4°C) und möglichst rasche Aufarbeitung der Proben innerhalb 24 Stunden zu fordern sind. Wegen der sich ergebenden Probleme, reproduzierbare Resultate präsentieren zu können, wird die Kammerwasser-Diagnostik routinemässig nur an einzelnen Zentren durchgeführt.

Ergebnisse mit der Anwendung etablierter Methoden

Die Analyse von Erreger-Antigenen mit der ELISA-Technik aus dem Kammerwasser gilt im allgemeinen als wenig erfolgversprechend, da das wenige vorhandene Antigen durch die Antikörper des Wirtes neutralisiert wird (Rollins 1983,

Morphologie des entzündlichen Prozesses

Ursache der Entzündung (Virus-Infektion) Immunreaktion des Wirtes (immungenetische und lokale Faktoren)



Begleiterkrankungen und Therapie

Abbildung 2
Die Reaktivierung der okulären Virusinfektion induziert eine lokale Immunreaktion. Diese trägt den wesentlichen Anteil an dem klinischen Erscheinungsbild und läuft noch lange weiter, nachdem die Virusreplikation sistert.

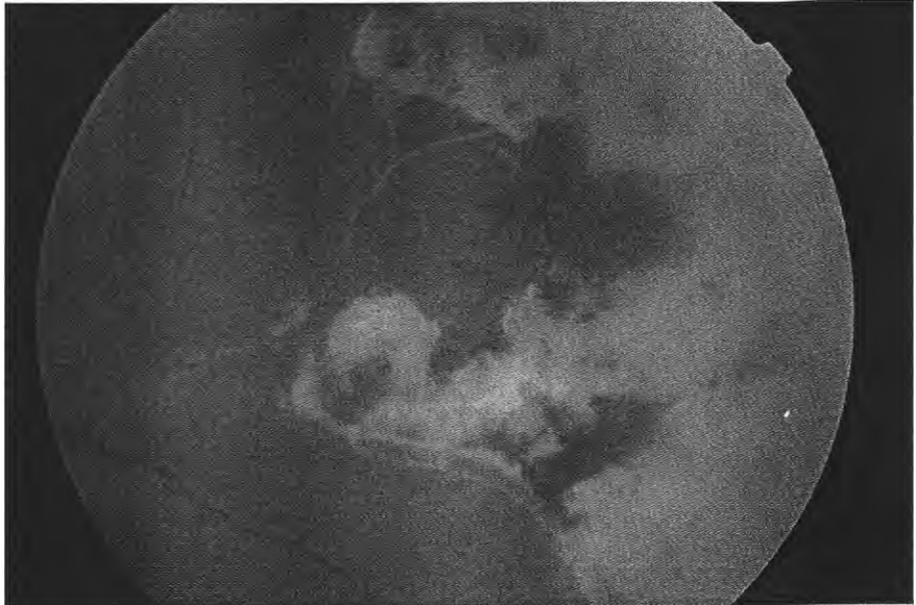


Abbildung 1
Patient L. * 1964, St. N. Chemotherapie wegen Hodgkin-Lymphom vor 2 Jahren, seither ansonsten allgemein gesund. Akute Netzhautnekrose beidseits, klin. Bild bei Diagnosestellung. Symptome seit 2 Tagen.

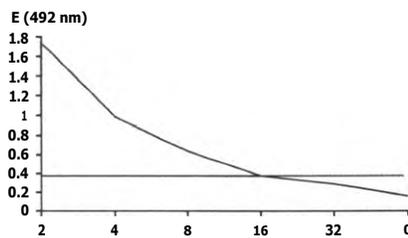


Abbildung 3
Herpes-Antigen-ELISA (IDEIA Herpes, DAKO). Die horizontale Linie entspricht der unteren Nachweisgrenze für das Antigen aus dem Kammerwasser (bei einer Verdünnung von 1:16 der internen Positivkontrolle).

Kowalski 1989). Wir haben einen kommerziell erhältlichen *Herpes-Antigen-ELISA* (IDEIA Herpes, DAKO Diagnostics, Cambridgeshire, UK) für die Analyse von Kammerwasser modifiziert (Abb. 3) und den Stellenwert des Antigen-Nachweises bei Patienten mit herpetischer Keratitis und Keratouveitis analysiert (Schacher 1998). Nach den dabei erhobenen Ergebnissen ist die alleinige Antigen-Diagnostik bei okulärem Herpes (ausser bei epithelialer Keratitis) nicht sinnvoll. Sie erfasst jedoch einige Fälle, die durch den Nachweis viraler DNA mittels DNA-Amplifikation verpasst werden und wird von uns zurzeit routinemässig als Ergänzung für die PCR durchgeführt.

Ergebnisse mit der Anwendung neuerer Methoden

Natürlich ergibt sich auf diesem Hintergrund ein grosses Interesse an der Etablierung weiterer Methoden wie dem Nachweis der Erreger-DNA mittels *DNA-Amplifikation* (PCR) aus dem Kammerwasser. Mit dieser hochempfindlichen Methode kann die Anwesenheit eines einzigen DNA-Stranges des gesuchten Erregers nachgewiesen werden (Abb. 4). Dies sorgt jedoch für einige neue Probleme. Der Nachweis der Erbsubstanz eines Erregers sagt nichts über dessen Vitalität aus und auch nicht über dessen Bedeutung in einem aktuellen Krankheitsgeschehen. Zum Beispiel könnten im Gewebe ruhende Erreger-DNA auch bei einer Gewebszerstörung auf anderer Basis freigesetzt werden oder aus dem Blut sekundär in das Auge gelangen.

Andererseits ist die DNA einer enzymatischen Zerstörung durch in allen Geweben vorkommende DNAsen ausgeliefert, was zu einer Verfälschung der Resultate führt. Auch ist unbekannt, wie lange sich DNA im Kammerwasser aufhalten kann, bevor sie ausgewaschen wird. So wissen wir aus eigenen Untersuchungen, dass bereits spätestens 48 Stunden nach Therapiebeginn einer Netzhautnekrose die virale DNA im Kammerwasser nicht mehr nachweisbar ist. Im Glaskörper findet man im Gegensatz dazu auch Wochen bis Monate nach einer Infektion noch Erreger-DNA, ohne dass eine Entzündungs-

Nachweis von Herpes-DNA

Erkrankungen der vorderen Augenabschnitte

	Herpes-Keratitis	unklare Keratitis	Hornhaut-Degeneration
Kammerwasser	4/19	0/5	1/21
Explantat-Gewebe	7/17	1/6	0/22
Explantat-Medium	6/18	0/8	0/25
Paraffinschnitte	5/16	1/16	3/25
gesamt*	22/70 (31%)	2/25 (8%)	4/93 (4%)

p = 0.00005 (Chi-Quadrat-Test)

Tabelle 1A

aktivität besteht. Da der Glaskörper also offensichtlich eine «Gedächtnisfunktion» auch für seit längerem inaktive Prozesse aufweist, müssen die Resultate bezüglich eines aktuellen Krankheitsprozesses mit Vorsicht interpretiert werden. Andererseits ist diese «Gedächtnisfunktion» unabhängig von der Therapie, so dass die Erreger-DNA auch nach Inaktivierung des Erregers durch die Therapie noch detektiert werden kann.

An unseren eigenen Patienten konnten wir zeigen, dass Herpes-DNA bei Patienten mit einer herpetischen Keratouveitis signifikant häufiger nachgewiesen werden kann als bei Patienten mit degenerativen Hornhauterkrankungen (Tabelle 1a; p = 0.00005). Dies zeigt, dass die Selektionskriterien für die klinische Diagnose brauchbar sind. Die Sensitivität ist mit 31% jedoch sehr gering, und offensichtlich findet sich Herpes-DNA auch in 8% der Proben von Patienten mit unklaren, von uns als nichtherpetisch eingestuften Keratitiden, so dass wir mit den klinischen Selektionskriterien offensichtlich eine ganze Reihe herpetischer Augeninfektionen verpassen (Tabelle 1a).

Ganz anders sieht es bei viralen Erkrankungen der hinteren Augenabschnitte aus. Bei Patienten mit viralen Netzhautnekrosen kann in 81% virale DNA nachgewiesen werden (Tabelle 1b), und dies gilt sowohl für Patienten mit akuter Netzhautnekrose als auch für Patienten mit atypischen nekrotisierenden viralen Retinopathien und AIDS-Patienten mit Zytomegalie-Retinitis (Garweg 1993, Pedroli 1998). Dies mag daran liegen, dass virale Netzhautnekrosen sehr früh symptomatisch werden, bevor das Immunsystem die Viren zerstört und damit der Nachweisbarkeit entzogen hat, wohingegen bei herpetischer Keratitis nicht die Virus-

Nachweis von Herpes-DNA

Erkrankungen der hinteren Augenabschnitte

	HSV-1	VZV	CMV	negativ
ARN	1/6	4/6	1/6	1/6
atyp. Retinopathie	0	7/9	0	2/9
virale Retinitis	2/17	0	14/17	3/17
gesamt		26/32 (81%)		6/32 (19%)

Tabelle 1B

infektion selbst, sondern erst die Immunreaktion zur klinischen Symptomatik führt (Hendricks 1992; Hendricks 1997). Von der Immunreaktion des Wirtes wissen wir, dass sie auch nach Ausschluss aller probenbedingten Fehlerursachen (siehe oben) mit einer Sensitivität von etwa 60-75% nachgewiesen werden kann (de Boer 1996, Garweg 1998). Dies mag daran liegen, dass die Vorderkammerpunktion üblicherweise durchgeführt wird, wenn der Patient symptomatisch wird. Da der wesentliche Grund für das Anstreben einer Diagnosesicherung in den daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen liegt, wird sie damit zwangsläufig bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten zu früh durchgeführt. Wie man am Kaninchenmodell der

okulären Toxoplasmose (Garweg 1998) zeigen kann, benötigt das Immunsystem 14 Tage nach der Infektion, also 8-10 Tage nach den ersten klinischen Symptomen, bis eine lokale und systemische Immunantwort überhaupt etabliert ist (Abb. 5).

Dies mag erklären, dass der Goldmann-Witmer-Koeffizient (Goldmann 1954), vor 45 Jahren von Rudolf Witmer in Bern anhand von Kammerwasseranalysen bei der Leptospirose des Pferdes etabliert (Witmer 1954), bei Patienten mit einer klinisch eindeutigen okulären Toxoplasmose in nur zwei Drittel der Fälle die Diagnose erhärten kann (Desmonts 1966, de Boer 1996, Garweg 1998). In einem Drittel der Fälle sind spezifische Antikörper im Kammerwasser zum Zeitpunkt der

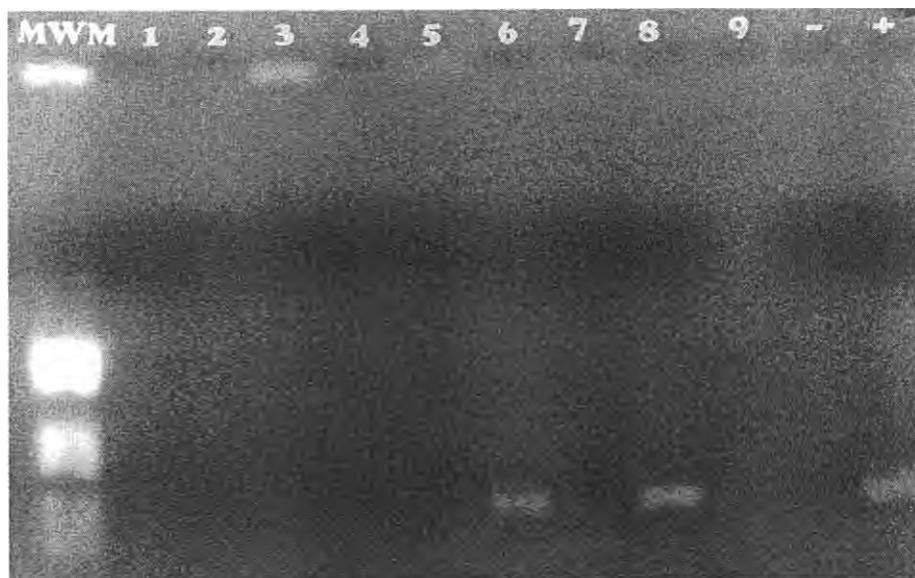


Abbildung 4
Nachweis von Varicella-Zoster-Virus-DNA bei einem Patienten mit akuter Netzhautnekrose. Links der Molekulargewichtsstandard (MWM), dann kommt das Kammerwasser des Patienten (6 und 8) neben Kammerwasserproben anderer Patienten (1-5, 7, 8-9) und die Negativkontrolle (-), aus der keine DNA nachgewiesen wurde, und eine Positivkontrolle (+).

Vorderkammerpunktion überhaupt nicht nachweisbar (Abb. 6), was aus den oben genannten Gründen jedoch offensichtlich nicht zur Verwerfung der Diagnose führen darf.

Interpretation der Ergebnisse

Vor der Verwerfung einer klinischen Diagnose sollten zuerst verschiedene mögliche Erklärungen für die sogenannten falsch-negativen Resultate analysiert werden. Zum einen kann die Ursache einer Entzündung nicht erkannt oder falsch interpretiert worden sein. Zum anderen mag die Sensitivität der angewandten Methode unzureichend gewesen sein. Die Tests, die nicht für Kammerwasseranalysen entwickelt wurden, können möglicherweise durch bestimmte Bestandteile des Kammerwassers, insbesondere Fibrin oder Blutbestandteile, behindert werden. Und schliesslich ist es denkbar, dass die klinische Manifestation der Infektion eine Vorderkammerpunktion erfordert, bevor die lokale Immunreaktion etabliert ist (Tabelle 2).

Man muss sich jedoch auch bei einem positiven Resultat fragen, ob das Ergebnis mit dem klinischen Befund zusammenpasst. Ein falsch-positives Resultat kommt zustande, wenn die Testflüssigkeit mit dem nachzuweisenden Erreger nach der Entnahme kontaminiert wird. Dies ist für mikrobiologische Anzucht ein wohlbekanntes Problem und galt als das Hauptproblem der PCR zum Nachweis viraler Prozesse.

Inzwischen sind die Methoden jedoch soweit verfeinert worden, dass man eine Laborkontamination der Testflüssigkeit mit Erreger-DNA mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit ausschliessen kann (Longo 1992). Es gibt die Möglichkeit, dass man virale DNA nachweist, obwohl ein ursächlicher Zusammenhang mit der

Diagnostik viraler Augenerkrankungen Falsch-negative Resultate

- Ursache der Entzündung nicht erkannt
- Ursache der Entzündung bereits inaktiviert/neutralisiert
- Sensitivität der angewandten Methode unzureichend
- Inhibition des Tests durch Kammerwasser-Bestandteile (Fibrin, Glaskörper, Hämoglobin)
- zeitliches Fenster zwischen Infektion und Immunreaktion (Punktion vor Etablierung der lokalen Immunreaktion)

Tabelle 2

Diagnostik viraler Augenerkrankungen Falsch-positive Resultate

- Labor-Kontamination der Testflüssigkeit
- zufällige Koinzidenz ohne ursächliche Bedeutung
- systemische Antigenstimulation ohne lokale Infektionsaktivität
- unspezifische polyklonale Plasmazell-Aktivierung
- persistierende Immunreaktion/häufige Rezidive

Tabelle 3

aktuellen Entzündungssituation nicht besteht (siehe oben). Ferner wissen wir nicht, ob eine systemische Antigenstimulation ohne eine lokale Infektionsaktivität nicht auch zu einer lokalen Antikörperproduktion führen kann, ebenso wie eine unspezifische Anregung der Antikörperproduktion durch eine polyklonale Plasmazellaktivierung, wie es zum Beispiel im Rahmen eines grippalen Infektes möglich ist. Und schliesslich wissen wir nicht, wie lange eine lokale Immunreaktion persistiert, wie lange eine lokale Antikörperproduktion nachweisbar bleibt (Abb. 5), bevor der Goldmann-Witmer- oder Antikörper-Koeffizient wieder auf nicht infektionsverdächtige Werte ($C < 3$) zurückgeht. Dies ist vor allen Dingen ein Problem bei häufig rezidivierenden Erkrankungen (Tabelle 3).

Konsequenz für die Praxis

Als Konsequenzen für die Praxis sollte man daher mitnehmen, dass der klinisch-morphologische Befund und der Verlauf nicht nur durch virale, sondern im wesentlichen durch Wirtsfaktoren erklärt sind. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie sollte eine weitergehende Diagnostik, also eine Serum Diagnostik, bei infektiöser Ursache immer in Verbindung mit einer Kammerwasserdiagnostik angestrebt und eventuell eine Zweitmeinung zur Interpretation des morphologischen Befundes eingeholt werden. Die Behandlung der lokalen Immunreaktion soll immer mit der antiviralen Therapie zusammen erfolgen, da sie —

Anti-Toxoplasma-Antikörper im Tiermodell (Kaninchen)

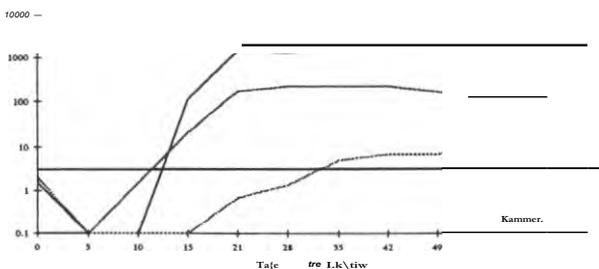


Abbildung 5
Verlauf der Produktion spezifischer Antikörper in Kammerwasser und Serum bei experimenteller okulärer Toxoplasmose. Erst 10 bis 14 Tage nach der Infektion sind die Antikörper nachweisbar. Davor würde die Antikörperdiagnostik falsch-negative Resultate liefern.

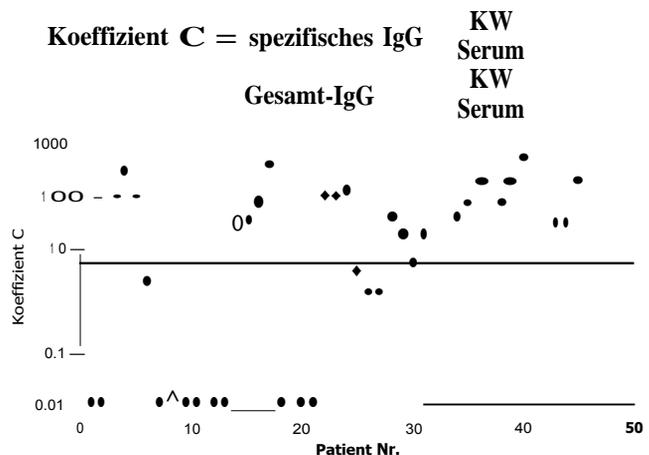


Abbildung 6
Goldmann-Witmer- oder C-Koeffizient bei Patienten mit okulärer Toxoplasmose. Bei 15/45 Patienten waren bei Diagnosestellung keine spezifischen Antikörper im Kammerwasser nachzuweisen.

ausser bei Patienten mit AIDS — den wesentlichen Anteil an der aktuellen Entzündungsreaktion hat.

Ein modernes Therapie-Konzept darf heute nicht mehr nur die infektiöse Ursache angehen, sondern muss auch die Immunreaktion des Wirtes einbeziehen. Da die Erreger im Gewebe persistieren, kann eine Virusreaktivierung grundsätzlich durch jeglichen lokalen Stimulus ausgelöst werden, durch eine chronische Oberflächenreizung bei Sicca-Syndrom ebenso wie infolge medikamentöser Lokaltherapie (lokale Steroide ohne Vimstatica-Prophylaxe) oder infolge Trauma und Operation.

Wegen der bisher immer noch relativ schlechten Langzeitresultate rezidivierender viraler Augenerkrankungen sollte, bis wir den Verlauf besser verstehen und kontrollieren können, die derzeitige Strategie die Rezidivprophylaxe noch mehr einbeziehen (Tabelle 4).

In der Diagnostik viraler Augenerkrankungen sind offensichtlich noch viele Fragen offen, insbesondere was die Reaktion des Wirtes betrifft. Diese sind das Zielgebiet unserer weiteren Forschung, die durch die Zuteilung des Alfred Vogt-Preises eine grosszügige Unterstützung erfahren hat, wofür ich mich an dieser Stelle bei der Jury noch einmal herzlich bedanken möchte.

Anmerkung

Die in dieser Übersicht erwähnten Arbeiten wären ohne die Unterstützung durch Mittel aus dem Schweizer Nationalfonds nicht realisierbar gewesen.

Literatur

1. Simon MW, Miller D, Pflugfelder SC, Murchison JF, Huang AJ, Atherton SS. Comparison of immunocytology to tissue culture for diagnosis of presumed herpesvirus dendritic epithelial keratitis. *Ophthalmology* 1992; 99: 1408-13
2. Kowalski RP, Gordon YJ, Romanowski EG, Araullo-Cruz T, Kinchington PR. A comparison of enzyme immunoassay and polymerase chain reaction with the clinical examination for diagnosing ocular herpetic disease. *Ophthalmology* 1993; 100: 530-533
3. Thiel MA, Bossart W, Bemauer W. Klinische Evaluation der Impressionszytologie in der Diagnostik der oberflächlichen viralen Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212:388-91
4. Holbach LM, Font RL, Baehr W, Pittler SJ. HSV-antigens and HSV-DNA in a vascular and vascularized lesions of human herpes simplex keratitis. *Current Eye Research* 1991; 10 (suppl): 63-68

Konsequenzen für die Praxis

- Erklärung des klinisch-morphologischen Befundes und des Verlaufes durch virale Wirtsfaktoren
- bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie weitergehende Diagnostik (Serum- und KW-Diagnostik), evtl. Zweitmeinung zu dem morphologischen Befund
- Behandlung der lokalen Immunreaktion unbedingt zusätzlich zu der antiviralen Therapie
- Rezidivprophylaxe der Virusreaktivierung auch bei anders bedingten lokalen Stimuli (Medikamente, Trauma)

Tabelle 4

5. Jordi I, Schellhorn M, Garweg JG. Prävalenz von Herpes simplex Virus Typ 1 bei Keratitiden herpetischer und unklarer Genese. *Ophthalmologie* 1998; 95: s49
6. Schacher S, Garweg JG, Russ C, Böhnke M. Die Diagnostik der herpetischen Uveitis und Keratouveitis. *KIM Mbl Augenheilk* 1998; 212: 359-362
7. Garweg JG, Böhnke M. Varicella-Zoster Virus Is Strongly Associated with Atypical Necrotizing Retinopathies. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 603-608
8. Rollins DF, Tabbara KF, O'Connor GR, Araujo FG, Remington JS. Detection of toxoplasmal antigen and antibody in ocular fluids in experimental ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 455-7
9. Kowalski RP, Gordon YJ. Evaluation of immunologic tests for the detection of ocular herpes simplex virus. *Ophthalmology* 1989; 96:1583-6
10. Pepose JS, Leib DA, Stuart PM, Easty DL. Herpes simplex virus diseases: Anterior segment of the eye. In: *Infectious Ocular Diseases*. Mosby Inc., St. Louis 1996: 905-932
11. Garweg J, Böhnke M. Slow viral replication is responsible for early recurrence of herpetic keratitis after corneal grafting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: s133—s138
12. de Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Baarsma GS, de Jong PT, Bollemeijer JG, Rademakers AJ, van der Lelij A, Zaal MJ, Kijistra A. Detection of Intraocular Antibody Production to Herpesviruses in Acute Retinal Necrosis Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 201-210
13. DAKO: IDEIAT Herpes simplex virus: Product insert. Erhältlich bei DAKO Diagnostics Ltd. Denmark House, Angel Drove, Ely. Cambridgeshire, UK
14. Garweg J, Fenner T, Böhnke M, Schmitz H. An improved method for the detection of viral DNA from samples of aqueous and vitreous humor in patients with cyto-

megalovirus retinitis and AIDS. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 203: 518-523

15. Pedrolì GL, Garweg JG, Imesch P, Böhnke M. Varicella-Zoster-Virus and atypische nekrotisierende Retinopathien bei HIV and AIDS-Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 353-5
16. De Boer JH et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis: *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 650-658
17. Garweg JG, Künzli H, Böhnke M. Experimental ocular toxoplasmosis in naive and primed rabbits. *Ophthalmologica* 1998; 212:136-41
18. Goldmann H, Witmer R. Antikörper im Kammerwasser. *Ophthalmologica* 1954; 127: 323-330
19. Witmer R. Periodic Ophthalmia in Horses. *Am J Ophthalmol* 1953; 37: 243-53
20. Desmonts G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 839-851
21. Garweg JG, Jacquier P, Flückiger F. Aktuelle Grenzen in der Diagnostik der okulären Toxoplasmose. *KIM Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 330-3
22. Longo MC, Benninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene* 1992; 93:125-8
23. Hendricks RL, Janowicz M, Tumpey TM. Critical role of corneal Langerhans cells in the CD4- but not CD8-mediated immunopathology in herpes simplex virus-1-infected mouse corneas. *J Immunol* 1992; 148:2522-9
24. Hendricks RL. An immunologist's view of herpes simplex keratitis: Thygeson Lecture 1996, presented at the Ocular Microbiology and Immunology Group meeting, October 26, 1996. *Cornea*. 1997; 16: 503-6
25. Culbertson WW. Infections of the retina in AIDS. *Int Ophthalmol Clin* 1989; 29: 108-118
26. Culbertson WW, Atherton SS. Acute retinal necrosis and similar retinitis syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33:129-143

Adresse:

PD Dr. med. Justus G. Garweg
Universitäts-Augenklinik

Inselspital

CH-3010 Bern

Fax 031 / 381 70 66

e-mail: justus.garweg@insel.ch •