

**Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der
Universität Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. I. B. Autenrieth

**Verlaufsbeobachtung zur *Staphylococcus aureus*-
Nasenkolonisation bei Intensivpatienten und gesunden
Probanden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard -Karls -Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Katharina Mercedes Maurer

aus

Geislingen an der Steige

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Wolz
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Heininger

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern und Großeltern sowie meiner
Schwester

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie von <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1.2 Pathogenitätsfaktoren von <i>Staphylococcus aureus</i>	2
1.3 Nasenkolonisation mit dem Risiko einer Infektion	3
1.4 <i>Staphylococcus aureus</i> als Krankheitserreger	6
1.5 Antibiotikaresistenzen	7
1.6 MRSA-Prävention	9
1.7 Genotypisierung	10
1.8 Ziel der Studie	11
2. Material und Methoden	13
2.1 Probensammlungen	13
2.1.1 Isolation von <i>Staphylococcus aureus</i> bei gesunden Pobanden in der Nase	13
2.1.2 Isolation von <i>Staphylococcus aureus</i> bei intensivmedizinisch betreuten Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie	13
2.2 Materialien, Chemikalien, Enzyme und Geräte	16
2.3 Medien, Puffer und Lösungen	17
2.4 Phänotypische Untersuchungen	19
2.4.1 Koloniegröße, Pigmentierung und Hämolysehof	19
2.4.2 Agardiffusion	20
2.5 Genotypische Untersuchung mittels Pulsfeld–Gel-Elektrophorese (PFGE)	20
2.5.1 Isolierung der chromosomalen DNA von <i>Staphylococcus aureus</i>	20
2.5.2 Restriktionsverdau	21
2.5.3 Pulsfeld–Gel-Elektrophorese	22
2.5.4 Dokumentation	22
2.6 Auswertung	23

2.6.1	Visuelle Auswertung	23
2.6.2	Auswertung mittels Computerprogramm WIN CAM 2.0	23
2.7	Statistische Methoden	24
3.	Ergebnisse	25
3.1	Prävalenz von <i>Staphylococcus aureus</i> bei intensivmedizinisch betreuten Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie	25
3.2	Verlaufsbeobachtung der <i>Staphylococcus aureus</i> -Besiedlung	30
3.2.1	Verlaufsbeobachtung der <i>Staphylococcus aureus</i> -Besiedlung bei den Patienten	30
3.2.2	Verlaufsbeobachtung der <i>Staphylococcus aureus</i> -Besiedlung bei den Studenten	32
3.3	Zusammenhang der <i>Staphylococcus aureus</i> -Besiedlung mit klinischen Parametern	34
3.4	Genotypische Charakterisierung	37
3.4.1	Häufigkeitsverteilung von Genotypen	37
3.5	Resistenzen	40
3.5.1	Antibiotikaresistenzen bei den Patienten	41
3.5.2	Antibiotikaresistenzen bei den Studenten	43
3.6	Bandenveränderung in der Pulsfeld–Gel-Elektrophorese	45
3.7	Zusammenhang zwischen Genotyp und Resistenz	50
3.8	Neukolonisation mit <i>Staphylococcus aureus</i> im Krankenhaus und Übertragungen von <i>Staphylococcus aureus</i>	52
3.8.1	Neukolonisation von Patienten	52
3.8.2	<i>Staphylococcus aureus</i> Übertragungen	53
3.8.3	Schützt eine <i>Staphylococcus aureus</i> -Besiedlung vor einer Neukolonisation (Interferenz)	56
3.9	Infektionen von <i>Staphylococcus aureus</i> -Trägern	57
4.	Diskussion	58
4.1	Prävalenz von <i>Staphylococcus aureus</i> bei intensivmedizinisch betreuten Patienten	58

4.2	Zusammenhang der Kolonisation mit klinischen Parametern	61
4.3	Infektionen mit <i>Staphylococcus aureus</i>	65
4.4	Antibiotikaresistenzen	66
4.5.	Zusammenhang zwischen Genotyp und Resistenz	68
4.6	<i>Staphylococcus aureus</i> Übertragungen und Neukolonisation	68
4.7	Bakterielle Interferenz als Schutz vor nosokomialer Kolonisation/Infektion	72
4.8	Genotypische Charakterisierung	74
5.	Zusammenfassung	78
6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Anhang	88
	Danksagung	133
	Lebenslauf	134

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
Abb.	Abbildung
AFLP	Amplified–Fragment–Length–Polymorphism
agr	Accessory gene regulator
agr–sa	Accessory gene regulator von <i>S. aureus</i>
agr–se	Accessory gene regulator von <i>S. epidermidis</i>
AIP	Autoinducing Peptide
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health
AS	Abstrichentnahme
Brij	Polyalkylenglykolether
BSA	Rinderserumalbumin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC/GGG	Basen Cytosin, Guanosin
chirurg.	chirurgisch
CIP	Ciprofloxacin
cm	Centimeter
CZ	Cephazolin
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Desoxyribonukleasen
E	Erythromycin
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGTA	Ethylen glycol tetraacetic acid
EMRSA	epidemisch vorkommender MRSA
ET	Elektrophorese Typ
ETA, ETB	Exfoliativtoxin A und B
g	Gramm
GM	Gentamycin
GT	Genotyp
I	Intensiv
i. d. R.	In der Regel
ID	Identifikation
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
kb	Kilobase
M	Mol
min	Minute
ml	Milliliter
MLST	Multilocus–Sequenz–Typing
mM	Millimol
MRSA	Methicillinresistenter <i>S. aureus</i>
MSCRAMMs	Microbial Surface Components Recognising Adhesive Matrix Molecules
MSSA	Methicillinsensibler <i>S. aureus</i>

neg.	negativ
NIDDM	nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus
nm	Nanometer
o. g.	oben genannt
OD	optische Dichte
OP	Operation
P	Penicillin
PBP	Penicillinbindeprotein
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PFGE	Pulsfeld-Gel-Elektrophorese
PO	präoperativ
pos.	positiv
RA	Rückantwort
RAPD	Randomly Amplified Polymorphic DNA Analysis
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
S	Station
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
s. Kapitel	siehe Kapitel
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
SAL	S. aureus Lineages
SE	Staphylococcal Enterotoxin
spp.	Subspezies
SSSS	Staphylococcal scalded skin syndrom
ST	Sequenz Typ
Std.	Stunden
SW	Stammwechsel
SXT	Cotrimoxazol
Tab.	Tabelle
TE	Tris-EDTA-Puffer
Tn	Transposon
TSB	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
TSS	Toxic Shock Syndrom
u. a.	und andere; unter anderem
ÜNK	Übernacktkultur
UPGMA	Unweignted pour group arithmetic averages
upm	Units per minute
UV	Ultraviolett
V	Volt
VISA	Vancomycin intermediär sensibler <i>S. aureus</i>
VRSA	Vancomycin resistenter <i>S. aureus</i>
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
µl	Mikroliter

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ist ein grampositives und unbewegliches, Koagulase-positives, kugelförmig bis ovales Bakterium aus der Familie der *Micrococcaceae*, welches in Haufen oder Trauben wächst. Der fakultative Anaerobier ist bei 37 ° C leicht kultivierbar. Nach 24 Std. Bebrütung sieht man konvex gewölbte golden bis gelblich schimmernde Kolonien, die dem *S. aureus* seinen Namen gegeben haben [37].

Das natürliche Reservoir von *S. aureus* ist der Mensch. Er findet sich auf der Haut (v.a. Leiste, perianal, besonders Vestibulum nasi), in Hautdrüsen und auf Schleimhäuten (v. a. Nasen- und Rachenraum) [41, 60]. Dennoch ist *S. aureus* in der Lage relativ lange in der Umgebung seines natürlichen Wirtes zu überleben. So ist er ebenso auf Oberflächen im Boden und Staub, in der Luft und im Wasser zu finden [116].

Der Trägeranteil ist höher bei Personen, die häufiger gegenüber *S. aureus* exponiert sind und bei denen habituell oder chronisch eine Unterbrechung der Hautepithelintegrität vorhanden ist. So findet sich z. B. bei im Gesundheitswesen tätigen Personen, Patienten mit Wunden, Tracheotomien, chirurgischen Patienten, Dialysepatienten, Diabetikern und i. v. Drogenabhängigen und Patienten mit einem erworbenen Immundefekt häufiger eine Besiedlung [95, 96, 119, 110, 39, 40, 109]. Eine Kolonisation eines gesunden Menschen ist für diesen ohne Krankheitswert, er kann aber eine Infektionsquelle für andere Menschen mit o. g. Grunderkrankungen sein.

Man unterscheidet exogene von endogenen Übertragungswegen. Bei exogenen Infektionen werden die *S. aureus*-Stämme z. B. von anderen Patienten, medizinischen Geräten oder vom medizinischen Personal übertragen [77]. Bei einer endogenen Infektion stammen die *S. aureus*-Stämme von dem Patienten selbst [17]. Bei nasaler Besiedlung kann sich der Erreger ausgehend vom Vestibulum nasi, dem eigentlichen Reservoir für *S. aureus*, auf andere

Bereiche der Haut und Schleimhäute ausbreiten. Ausgangspunkte für eine Infektion sind dann vor allem intertriginöse Hautbereiche, Atemwegssekrete, Wundsekrete sowie Katheter und Drainagen [77].

Ein intaktes Hautepithel dient als schützende Immunbarriere für den Menschen, jedoch können Läsionen der Haut, wie akute und chronische Wunden, Verbrennungen oder Katheter, prädisponierend für eine endogene Infektion sein [106].

1.2 Pathogenitätsfaktoren von *Staphylococcus aureus*

S. aureus verfügt über vielfältige Virulenzfaktoren, die das Überleben dieses Keimes im Wirt sichern und die Ausbreitung der Bakterien im Gewebe begünstigen.

S. aureus ist im Besitz einiger zellwandgebundener Proteine, so genannte Adhäsine, die an Matrixproteine (Bindung unter anderem an Fibronektin, Fibrogen und Kollagen) und andere eukaryontische Gewebsbestandteile oder Immunzellen (Bindung an MHC II) binden.

Protein A ist ein prototypisches Zellwandprotein, welches zum Schutz des Bakteriums auf der Zelloberfläche exprimiert wird. Das *spa*-Gen kodiert für dieses Oberflächenprotein, dass in der exponentiellen Wachstumsphase (logarithmische Phase) der Bakterien gebildet wird. Protein A bindet an die Fc-Regionen von humanem IgG, wodurch die Opsonierung der Bakterien verhindert, und somit einen Phagozytoseschutz vermittelt wird [74, 23].

Eine wichtige Rolle spielen auch Kapselpolysaccharide zum Phagozytoseschutz. Bei über 90% klinisch untersuchter *S. aureus*-Isolate konnten Polysaccharidkapseln nachgewiesen werden [74, 81]. Von den 11 identifizierten Kapseltypen wurde der Typ 5 und 8 in über 75% bei *S. aureus*-Infektionen nachgewiesen [45].

Um die Ausbreitung im Wirtsgewebe zu ermöglichen, bildet *S. aureus* eine Reihe von Enzymen, u. a. Proteasen, Lipasen, Hämolsine, Hyaluronidase und Leukozidine. Außerdem helfen einige dieser Faktoren dem Keim Immunzellen und Antikörper zu inaktivieren und somit die zelluläre und humorale Immunantwort seines Wirtes zu schwächen [74].

Eines der wichtigsten extrazellulären Proteine ist das α -Toxin (α -Hämolysin), Es trägt zur besseren Invasion des Wirtsgewebes bei. Das Zytotoxin, welches durch das *hla*-Gen kodiert wird, wird in der postexponentialen Wachstumsphase gebildet [26]. Durch seine Eigenschaft als zytolytisches Toxin, das die Lyse von Wirtszellen (v. a. Erythrozyten, aber auch Thrombozyten und Immunzellen) induziert, kommt ihm eine besondere humanpathogene Bedeutung zu [2].

1.3 Nasenkolonisation mit dem Risiko einer Infektion

Das natürliche Reservoir von *S. aureus* ist der Mensch. Er findet sich vorzugsweise im Nasenrachenraum, vor allem im vorderen Nasenbereich, dem so genannten Vestibulum nasi. Längsschnittstudien haben gezeigt, dass sich gesunde *S. aureus*-Träger in drei Gruppen einteilen lassen, die persistierenden Träger (10–20%), die intermittierenden Träger (bis 60%) und schließlich die so genannten Nicht-Träger (ca. 20%) [41, 59, 8]. Bei persistierenden Trägern ist die Kolonisation über längere Zeit nachzuweisen, intermittierende Träger zeigen nicht bei allen Entnahmen eine Besiedlung.

Es wird vermutet, dass Faktoren des Wirtes, wie z. B. eine genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle bezüglich der Nasenkolonisation spielen. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass eine unterschiedliche Zusammensetzung des Nasensekrets, entnommen von *S. aureus*-Trägern und Nicht-Trägern, einen Einfluss auf eine Kolonisation haben könnte. Nasales Sekret beinhaltet als bakterizide Substanzen IgG, IgA, Lysozym, Laktoferrin und kationische antimikrobielle Peptide (u. a. Defensine und Kathelectin), die als

wesentliche Komponenten der Immunabwehr gegen *S. aureus* zu werten sind. Ursächlich für den Kolonisationsstatus könnte daher eine Dysregulation dieser humoralen Komponenten bei *S. aureus*-Trägern sein. α -Defensin 1 bis 3 und humanes β -Defensin 2, dessen Freisetzung auf eine *S. aureus*-Kolonisation zu beobachten ist, zeigte in vitro eine geringe bakterizide Aktivität, ein Hinweis für eine ineffektive und insuffiziente Immunantwort bei *S. aureus*-Trägern [12].

Einen weiteren Vorteil für eine Kolonisation scheinen auch verschiedene Adhärenzrezeptoren des Wirtes zu sein. Dabei ist noch unklar, welche Faktoren hierbei den entscheidenden Einfluss auf die Adhärenz der Erreger haben. Die Expression von Zelloberflächenmoleküle, wie Glykoproteine und Proteoglykane, verschiedene Serumbestandteile, z. B. Blutgruppenantigene [105], Calcium [93], sowie der Reifegrad der Epithelzellen könnten eine Kolonisation begünstigen [3]. BIBEL et al. [3] beschrieben schon 1982 die Bedeutung von keratinisierten Epithelzellen für die Adhärenz von *S. aureus*, doch wurden erst im Jahre 2002 in einer experimentellen Studie [64] genauere Erkenntnisse auf molekularer Ebene gewonnen: Die spezifische Bindung des Clumping-Faktors B von *S. aureus* an humanes Cytokeratin Typ 10. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass das von *S. aureus* exprimierte Oberflächenprotein G die Adhärenz der Erreger an humane nasale Epithelzellen fördert [78].

Aber auch bakterielle Faktoren spielen bei der Nasenkolonisation eine Rolle. Der bakterielle Einfluss basiert einerseits auf einer Interferenz zwischen einzelnen *S. aureus*-Stämmen, andererseits auf der Fähigkeit des Erregers Virulenzfaktoren (z. B. Bakterienkapsel, Protein A, Kollagenbindeprotein, Fibrinogen- und Fibronectinbindeprotein) im erforderlichen Umfang zu bilden [66, 67, 53, 57, 4, 88, 35]. Kürzlich konnten in einer Studie neue Erkenntnisse über staphylogene Faktoren der Kolonisation gewonnen werden. Die 2004 publizierte Studie von Weidenmeier C. et. al. [108], beschreibt die in der Bakterienzellwand von Staphylokokken verankerte Wandteichonsäure als wichtigen Adhärenzfaktor für die Nasenkolonisation. Staphylokokken mit diesem Oberflächenpolymer (Wildtyp) zeigten im Tierversuch einen weitaus

höheren Kolonisationsanteil als molekulargenetisch erzeugte Mutanten mit inaktivierter Wandteichonsäure.

Ein weiterer Faktor könnten die von *S. aureus* exprimierten Oberflächenproteine darstellen. Diese bakteriellen Oberflächenkomponenten (Microbial Surface Components Recognising Adhesive Matrix Molecules ; MSCRAMMs) sind in der Lage Matrixmoleküle, wie Fibrinogen, Fibronectin oder Kollagen zu binden, so ist denkbar, dass durch eine Läsion in der Epithelmukosa die Bindung von Erregern an Matrixbestandteile ermöglicht wird [67].

Kationische antimikrobielle Peptide stellen wichtige humane Abwehrmechanismen zum Schutz der epithelialen Membran vor Invasion von Mikroorganismen dar. Jedoch haben in vitro Studien gezeigt, dass *S. aureus* verschiedene Mechanismen, wie die Membranlipidmodifikation, die Verwendung von Efflux-Pumpen oder Releasingproteasen (z.B. Staphylokinase), zur Inaktivierung dieser kationischen antimikrobiellen Peptide (s. o.) entwickelt hat [71, 72, 34]. Inwieweit diese bakterielle Adaptation Einfluss auf die Nasenkolonisation haben könnte ist derzeit noch nicht vollständig geklärt und Gegenstand verschiedener Studien.

Daneben konnte gezeigt werden, dass die Peptidoglykan-spezifische O-Acetyltransferase zur Lysozymresistenz des Erregers beiträgt und dadurch eine Kolonisation der Mukosa begünstigen könnte [1].

Eine Nasenkolonisation mit *S. aureus* ist ein wichtiger Risikofaktor für eine Infektion. Die genauen Mechanismen sind zum Teil noch unklar, doch stützen drei Ansätze die Ansicht eines erhöhten Risikos für *S. aureus*-Träger.

Erstens konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Infektion bei Trägern im Vergleich zu Nicht-Trägern häufiger auftritt [110, 51, 119, 109, 75, 112, 63].

Zweitens sank die Infektionsrate bei Patienten mit einer *S. aureus*-Besiedlung, wenn dieser durch eine lokale antibiotische Therapie mit Mupirocin eradiziert worden war [119, 5, 42, 69].

Drittens konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Wundabstriche und Nasenabstriche häufig identische Stämme aufweisen [17, 101, 89, 97, 94, 114].

1.4 *Staphylococcus aureus* als Krankheitserreger

Ein Trägertum führt nicht zwingend zu einer Infektion. Jedoch ist das Risiko für solche Träger an einer später folgenden Infektion zu erkranken erhöht [48, 111]. Ein besonderes Risiko besteht für Patienten mit schweren Grunderkrankungen. *S. aureus*-Stämme können ambulant (community-acquired) oder im Krankenhaus (hospital-acquired) erworben werden [48]. *S. aureus* hat vor allem als nosokomialer Erreger in den letzten Jahren an Bedeutung hinzugewonnen, so ist die Zahl der nosokomialen Infektionen durch v. a. multiresistente Erreger (v. a. MRSA) gestiegen [38].

S. aureus vermag eine Reihe von pyogenen Infektionen zu verursachen. Dazu gehören als lokale oberflächliche pyogene Infektion der Furunkel, Karbunkel, Abszesse oder Wundinfektionen. Tiefer gehende lokale Infektionen sind Parotitis, Mastitis puerperalis, Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis, aber auch Pneumonie (v. a. in Kombination mit einer Influenza A Virusinfektion) und Osteomyelitis (mit exogener oder hämatogener Genese). Ausgehend von lokalen Infektionen kann sich *S. aureus* über den Blutweg in andere Organsysteme absiedeln und dort zu einer Abszess- und Empyembildung, Meningitis oder Endokarditis führen. Eine besonders gefürchtete Komplikation der Bakteriämie ist die Sepsis, die in einen lebensbedrohlichen septischen Schock übergehen kann [77].

Eine weitere durch *S. aureus* verursachte Erkrankung ist das toxinvermittelte Staphylococcal scaled skin Syndrom (SSSS). Dabei handelt es sich um eine Erkrankung die mit einer intradermalen Spaltbildung zwischen Stratum spinosum und Stratum granulosum einhergeht. Sie wird durch die von manchen *S. aureus*-Stämmen gebildeten Exfoliativtoxine (ETA und ETB) verursacht und tritt überwiegend bei Neugeborenen, seltener bei immunsupprimierten oder älteren Patienten auf [77].

Das Toxic–Shock–Syndrom wird von Toxic–Shock–Syndrom–Toxin 1 (TSST1) produzierenden *S. aureus*-Stämmen verursacht. Es tritt meist bei menstruierenden jungen Frauen auf und geht mit Fieber (über 39 °C), einem scharlachähnlichem Exanthem und Hypotonie einher. Eine weitere Risikogruppe bilden Patientinnen im Wochenbett, mit infektiösem Abort sowie nach gynäkologischen Eingriffen [77].

Die von *S. aureus* gebildeten Enterotoxine (SEA bis SEE, SEH) sind in der Lage Lebensmittelintoxikationen hervorzurufen. Die hitzestabilen Proteine werden auch bei der Lebensmittelzubereitung nicht inaktiviert, so kommt es nach Aufnahme der kontaminierten Speisen zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen.

1.5 Antibiotikaresistenzen

Staphylokokken verfügen über zahlreiche Antibiotikaresistenzen. Der Erreger hat v. a. durch den ungezielten und subinhibitorischen Antibiotikaeinsatz (führen nicht zur Eradikation des Erregers) verschiedene molekulare Mechanismen zur Antibiotikainaktivierung entwickelt.

Die Aminoglykosid-Resistenz (z. B. Gentamycin) von Staphylokokken ist auf dem mobilen Element *Tn 4001* (*Transposon 4001*) lokalisiert und wird durch die sich darin enthaltenen Gene *aac* und *aph* vermittelt. Diese Genregionen kodieren für eine Acetyltransferase und Phosphorylase, welche durch Acetylierung und Phosphorylierung eine Modifikation und somit einen Wirkungsverlust von Aminoglykosiden bewirken [49, 52].

Die Makrolid-Resistenz (Leitsubstanz: Erythromycin) beruht auf einer strukturellen Veränderung des Antibiotikazielortes (50S–Untereinheit der bakteriellen 70S-Ribosomen). Die *erm*-Gen Regionen (erythromycin ribosome methylation; *ermA*, *ermB*, *ermC*) kodieren für eine adenin-spezifische N-

Methyltransferase, welche durch Methylierung der 23S rRNA eine Konformationsänderung des Ribosoms bewirkt und damit eine Resistenz gegenüber Makroliden induziert [90].

Penicillin und andere β -Laktamantibiotika wirken durch Hemmung der Zellwandsynthese (Transpeptidasereaktion). Penicillin bindet hierbei an das aktive Zentrum des Penicillinbindeproteins (PBP), wodurch dessen Transpeptidasefunktion irreversibel gehemmt wird.

Die Resistenz von Staphylokokken gegen β -Laktamantibiotika (v. a. Benzylpenicilline, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline, seltener Cephalosporine) wird durch das *blaZ*-Gen, welches für das Enzym β -Laktamase kodiert, vermittelt. Dieses extrazelluläre Enzym – synthetisiert v. a. unter β -Laktamantibiotikaeinfluss – führt durch Hydrolyse der β -Laktamringstruktur zur Inaktivierung der antimikrobiellen Substanz [49]. Oxacillin als Leitsubstanz der Isoxazolylpenicilline zählt durch eine chemische Modifikation des β -Laktamrings zu den β -Laktamase-festen Penicillinen.

Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) nehmen innerhalb der nosokomialen Infektionen eine herausragende Stellung ein. In der MRSA-Prävalenz gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern, innerhalb Deutschlands, zwischen verschiedenen Krankenhäusern und innerhalb verschiedener Abteilungen eines Krankenhauses. In den USA, Japan und den südeuropäischen Ländern kann man von einer hohen MRSA-Prävalenz ausgehen (30–80 %), hingegen ist die Prävalenz in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern auffallend gering (bis 1 %) [65, 79, 104, 107]. Die Prävalenz dieser multiresistenten Erreger ist in Deutschland in den letzten Jahren von 1,7 % (1990) auf z. T. 20,7 % (2001) gestiegen [43]. Dies ist vor allem auf eine zunehmende Konzentrierung schwerkranker Patienten, die steigende Zahl invasiver medizinischer Eingriffe und nicht zuletzt auf die großzügige und zum Teil nicht notwendige Verwendung hochpotenter Antibiotika, die den Selektionsdruck erhöhen und somit die Entwicklung methicillin-resistenter Erreger fördern, zurückzuführen [38].

MRSA-Stämme zeichnen sich nicht nur durch eine Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika aus, sondern zeigen auch Resistenzen gegenüber Aminoglykosiden, Sulfonamiden, Lincosamiden, Makroliden, Tetracyclinen und Chinolonen. Häufig sind dann bei Infektionen nur noch Glykopeptidantibiotika wie das Vancomycin wirksam [38].

Die Methicillin-Resistenz wird durch ein verändertes Penicillinbindeprotein (PBP 2a), welches durch das *mecA*-Gen kodiert wird, verursacht [9]. Es ist in allen MRSA-Stämmen nachzuweisen und auf vier genomischen Inseln (*SCCmec I-IV*; 21–67 kb) lokalisiert. Das PBP 2a zeigt im Vergleich zum normalen PBP eine geringere Bindungsaffinität zu β -Laktamantibiotika, welche die Resistenz dieser Erreger gegenüber allen Antibiotika mit β -Laktam-Struktur, wie Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame, begründet. Die PBP 2a-Resistenz wird als sog. intrinsische Resistenz bezeichnet.

Eine besondere Problematik stellt das Auftreten von Vancomycin (Glykopeptid) intermediär empfindlichen *S. aureus*-Stämmen (VISA), oder von den 2002 in den USA erstmals beschriebenen vancomycin-resistenten MRSA (VRSA; bisher nur zwei Stämme), dar [55, 87].

1.6 MRSA-Prävention

Die Ausbreitung und Infektion mit methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen stellen krankenhaushygienische Problemsituationen dar, die ein konsequentes und effektives MRSA-Management erforderlich machen.

Als präventive Maßnahme ist das primäre Screening (bei Krankenhausaufnahme) von Patienten von entscheidender Bedeutung. Dies gilt im Besonderen für Patienten mit einem erhöhten Risiko einer MRSA-Kolonisation oder -Infektion, wie positiver MRSA-Anamnese, Verlegungen aus Einrichtungen mit bekanntem oder vermutlichem MRSA-Vorkommen (z. B. Brandverletzententren, Dialyseeinrichtungen, Pflegeheimen) oder Patienten aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz (z. B. USA, Japan, England). Ziel ist

es, MRSA-kolonisierte oder -infizierte Patienten möglichst frühzeitig zu erkennen.

Wurde ein MRSA-Patient identifiziert ist eine effektive krankenhaushygienische Betreuung essentiell. Vorab steht die Information und Aufklärung von Patienten, Pflegepersonal und Besucher hinsichtlich der Bedeutung und des Umgangs mit MRSA-Kolonisierten. Anschließende Maßnahmen sind eine räumlich getrennte Unterbringung des MRSA-Patienten, das Erheben des Kolonisationsstatus (Abstriche an typischen Stellen: Leiste, Rachen, Axilla, Perineum), Tragen von gesonderter persönlicher Schutzausrüstung (Kittel, Mundschutz, Handschuhe), die regelmäßige Desinfektion patientennaher Flächen und medizinischer Geräte sowie die Dokumentation aller durchgeführten Maßnahmen. Eine überragende Rolle bei der Unterbrechung der MRSA-Übertragung nimmt hier die hygienische Händedesinfektion ein.

Für die Behandlung von Infektionen mit MRSA wird vorzugsweise eine Kombination von Glykopeptiden mit Rifampicin, Clindamycin oder Gentamycin (je nach Antibiogramm) eingesetzt.

Zur Dekolonisierung sind neben lokalen antiseptischen Maßnahmen topisch zu applizierende Antibiotika (Mupirocin) indiziert. [38, 77]

Hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Analyse und dem Hintergrund knapper werdender finanzieller Ressourcen im Gesundheitssystem sind Screeningprogramme zu Identifizierung unerkannter MRSA-Träger bei Krankenhausaufnahme sowie konsequente krankenhaushygienische Maßnahmen zur Bekämpfung der MRSA-Situation dringend erforderlich.

1.7 Genotypisierung

Durch molekulare Typisierung (Genotypisierung) können Isolate der gleichen Erregerspezies, aufgrund von Unterschieden auf der Nukleinsäureebene, unterschieden werden. Dadurch können einzelne Stämme von verwandten bzw. nicht verwandten Stämmen abgegrenzt werden. Dies hat besondere Bedeutung

für die Erforschung der Epidemiologie der Erreger, oder den Studien zur Resistenzentwicklung [118].

Es gibt eine Reihe molekularer Typisierungsverfahren, wie die Multilocus-sequenz-typing Methode (MLST), Amplified-Fragment-length-polymorphism (AFLP) oder die Polymerasekettenreaktion (PCR) [118, 82, 18].

In dieser Arbeit wurden die Proben mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese typisiert. Ein zugesetztes Restriktionsenzym (*Sma*I) schneidet die Bakterien-DNA an seltenen Nukleotidsequenzen. Es entstehen somit DNA-Fragmente unterschiedlicher Länge (10 bis 700 kb), welche anschließend aufgrund ihrer Längenunterscheide in der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese aufgetrennt werden. Mit dem so erhaltenen Bandenmuster lassen sich einzelne Stämme und Subtypen (unterscheiden sich nur in wenigen Banden vom Originalstamm) differenzieren. So lassen sich auch genomische Veränderungen, welche z. B. durch Mutation, Insertion oder Deletion entstanden sind, erfassen [92, 84].

1.8 Ziel der Studie

In epidemiologischen Studien zur nosokomialen Übertragung von *S. aureus* wurden vorwiegend MRSA-Stämme untersucht.

Ziel dieser Studie war es die Dynamik der *S. aureus*-Kolonisation bei chirurgischen Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr zu erfassen. Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Als Kontrollgruppe wurden Medizinstudenten des ersten klinischen Semesters herangezogen. Es sollten 150 Patienten bzw. mindestens 30 initial *S. aureus* positive Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Alle *S. aureus*-Isolate sollten genetisch typisiert und der Resistenzstatus erfasst werden. Die Datenerfassung und Probensammlung erfolgte gemeinsam mit Ester Lauzana. In der vorliegenden Dissertation wurden folgende Fragen bearbeitet:

- Gibt es bezüglich Prävalenz und Persistenz Unterschiede zwischen hospitalisierten Patienten und gesunden Probanden?
- Wie hoch ist die nosokomiale Kolonisationsrate mit MRSA bzw. MSSA und gibt es hierbei Unterschiede zwischen initial *S. aureus* positiven und *S. aureus* negativen Patienten. Damit sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine *S. aureus*-Besiedlung vor einer neuen Kolonisation bzw. Infektion schützt?
- Sind Patienten mit besonderen klinischen Parametern (z. B. Grunderkrankung oder Antibiotikaeinnahme) häufiger mit *S. aureus* besiedelt?
- Welche Genotypen lassen sich bei Patienten und Studenten häufig nachweisen und gibt es eine Korrelation zu Antibiotikaresistenzen?
- Wie häufig kommt es zu *S. aureus* Übertragungen zwischen Patienten?

2. Material und Methoden

2.1 Probensammlungen

2.1.1 Isolation von Staphylococcus aureus bei gesunden Probanden in der Nase

Als Kontrollgruppe dienten Medizinstudenten des 1. klinischen Semesters, die im Mikrobiologischen Institut der Universität Tübingen an einer Pflichtveranstaltung dieses Semesters teilnahmen. Nachdem die Studenten schriftlich und mündlich über Vorgehen und Ablauf der Studie informiert wurden und im Anschluss daran schriftlich ihre Einwilligung gaben, wurden von 134 Studenten dreimal in je fünfwöchigem Abstand Nasenabstriche entnommen. Bei jeder Entnahme wurden die Studenten nach Antibiotikaeinnahme, bezogen auf den Zeitraum nach der letzten Abstrichentnahme, befragt. Bei der ersten Abstrichentnahme bezog sich die Frage nach Antibiotikaeinnahme ebenfalls auf die letzten 5 Wochen davor.

2.1.2 Isolation von Staphylococcus aureus bei intensivmedizinisch betreuten Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Ein- und Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, die für einen elektiven Eingriff auf die Station A6 West und Nord einbestellt wurden und die nach dem geplanten Eingriff auf die anästhesiologische Intensivstation (A5 Nord/Ost) verlegt werden mussten. Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, die nicht über die anästhesiologische Intensivstation gegangen

sind, oder Patienten bei denen aufgrund fehlender Compliance oder Tod weniger als drei Abstriche zur Verfügung standen.

Probenentnahme:

Es wurden von 153 Patienten 635 Proben gesammelt. Diese wurden auf das Vorhandensein von *S. aureus* untersucht. Die Probenentnahme erfolgte über einen Zeitraum von 5 Monaten. Der erste Abstrich wurde präoperativ bei Aufnahme des Patienten i. d. R. ein Tag vor dem operativen Eingriff vom Pflegepersonal der chirurgischen Stationen A6 West und Nord entnommen. Die gesammelten Abstriche wurden für die später folgende Untersuchung der Proben in einem Behälter im Kühlschrank der Station bei 8 °C aufbewahrt. Nach durchgeführter Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie A5 Ost/Nord verlegt. Dort erfolgte bei allen Patienten im Rahmen eines Routineabstriches die zweite Entnahme. Die Abstriche wurden anschließend an das Mikrobiologische Institut versandt und auf das Vorhandensein von *S. aureus* beurteilt. Nach Verlegung der Patienten von der Intensivstation in das Wachzimmer der Station A6 West, in welchem die Patienten ca. einen Tag zur besseren Überwachung (monitorüberwachte Vitalparameter) betreut wurden, erfolgte nach komplikationsfreier Überwachung die Verlegung auf andere Zimmer der chirurgischen Stationen A6 West und Nord. Dort wurde den Patienten der dritte Abstrich entnommen. Anbei bekamen die Patienten je drei Umschläge (Rückantworten 1 bis 3) mit je einem Watteträger und einem Blatt Papier mit der Frage nach Antibiotikaeinnahme und Krankenhausaufenthalte, bezogen auf den Zeitraum nach der letzten Entnahme, mit nach Hause. Die Patienten wurden gebeten sich zu Hause, in Abständen von einem Monat, 6 Monaten und einem Jahr nach Datum der ersten Entnahme, selbst Nasenabstriche zu entnehmen und diese mit der Angabe über Antibiotikaeinnahme und Krankenhausaufenthalte zur Beurteilung zurück zu schicken.

Datenerfassung:

Zu jedem Patienten wurden folgende Daten erfasst:

Patienten ID, Alter, Geschlecht, Datum der Aufnahme, chirurgische Station, Intensivstation, aktuelle Diagnose und Eingriff, Antibiotikaeinnahme in den letzten 6 Monaten vor OP, Klinikaufenthalte der letzten 6 Monate vor OP, andere Therapeutika, maligne Erkrankungen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (Insulin ja/nein), chronische Wunden, Zahl früherer operativer Eingriffe, Datum und Dauer des Intensivaufenthaltes, APACHE II Score bei Aufnahme, Bettplatznummer auf der Intensivstation, Antibiotikatherapie auf Intensivstation, Wachzimmer und Station (welches u. Dauer), Datum der Verlegung von Intensivstation, Entlassdatum.

Für die Datenerfassung stellten die chirurgischen Stationen die Patientenakten und –kurven zur Verfügung. Daraus erhielten wir Informationen wie Alter Geschlecht, Datum der Aufnahme, chirurgische Aufnahme-Station, aktuelle Diagnose und Eingriff, andere Therapeutika, maligne Erkrankungen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (insulinpflichtig Ja/Nein), chronische Wunden, Antibiotikatherapie im Wachzimmer und auf Station und Entlassdatum. Außerdem wurde jedem Patienten eine Patienten ID zugewiesen. Informationen wie, Datum und Ort der Verlegung auf die Intensivstation, Dauer des Intensivaufenthaltes und Verlegungsdatum auf die A6 West (Wachzimmer), APACHE II Score bei Aufnahme, Bettplatznummer auf Intensivstation, Art und Dauer der Antibiotikagabe auf der Intensivstation, welche nicht in diesen Akten zu finden waren, wurden auf der Intensivstation aus Datenverarbeitungsprogrammen und Intensivkurvenblättern notiert. Alle Informationen wurden dann in eine Tabelle eines Statistikprogrammes übertragen. Zur Vervollständigung der Patiententabelle wurden die noch fehlenden Informationen, Antibiotikaeinnahme und Klinikaufenthalte in den letzten 6 Monaten und Zahl frühere operativer Eingriffe, durch persönliche Befragung des Pflegepersonals und der Patienten ergänzt. Bei Verlegung eines Patienten auf eine andere Station wurde die Verlegung notiert und dem

jeweiligen Patienten die Unterlagen für die Nasenabstriche zu Hause dort übergeben.

2.2 Materialien, Chemikalien, Enzyme und Geräte

Chemikalien:

Agarose	Seakem, BMA Rockland, USA
Agarose 2 %	Biorad, München
Borsäure	Merck, Darmstadt
Brij 58	Serva, Heidelberg
BSA	Roche, Mannheim
EDTA	Merck, Darmstadt
EGTA	Merck, Darmstadt
Ethidiumbromid	Aplichem, Darmstadt
HCL	Merck, Darmstadt
Laurylsarcosin	Sigma, Steinheim
Lysostaphin	Ambi Products LLC, Lawrence, New York
Na-Desoxycholat	Aplichem, Darmstadt
Na ² EDTA x 2 H ₂ O	Merck, Darmstadt
NaCl	Merck, Darmstadt
NaOH	Merck, Darmstadt
Proteinase K	Aplichem, Darmstadt
Tris	Sigma, Steinheim

Enzyme:

<i>Sma</i>	Roche, Mannheim
------------	-----------------

Materialien:

Blutagarplatten	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Müller Hinton Testplatten	Med. Mikrobiologie, EKU
Antibiotikatestplättchen	
Formblöcke	Biorad, München

Geräte:

Laborzentrifuge 3K10	Sigma, München
Spectrophotometer	
UV – Licht Videokamera	
EDAS 290	Kodak
Chef Drive II Elektrophorese	Biorad, München

2.3 Medien, Puffer und Lösungen

Waschlösung:

10 mM Tris-HCL
10 mM EDTA
10 mM EGTA
1 M NaCl

Mit NaOH auf pH 7,5 einstellen.

2 % Agarose:

1g Agarose in 50 ml TE. Bei 4 ° C aufbewahren.

Lysepuffer:

6 mM Tris-HCL
100 mM EDTA
1 M NaCl
0,5 % Brij
0,2 % Na-Desoxycholat
0,5 % Laurylsarcosin

Mit NaOH auf pH 7,6 einstellen.

Proteolysepuffer:

0,25 M EDTA
20 mM EGTA
1 % Laurylsarcosin

Mit NaOH auf pH 9,0 einstellen.

TE – Puffer:

Für eine 10 x Stammlösung:

10 mM Tris-base
1 mM EDTA

Mit HCL auf pH 8,0 einstellen.

TBE – Puffer:

Für eine 5 x Stammlösung:

0,05 M Tris-base

0,05 M Borsäure

0,1 mM Na² EDTA x 2 H²O

Der pH soll 8,2 betragen.

2.4 Phänotypische Untersuchungen

2.4.1 Koloniegroße, Pigmentierung und Hämolysehof

Alle gesammelten Patientenabstriche wurden hierzu auf Blutagarplatten ausplattiert und bei 37 ° C für 48 Stunden inkubiert. Danach wurde von jeder *S. aureus* positiven Blutagarplatte eine bis vier Einzelkolonien entnommen und diese nach Koloniegroße (klein, mittel, groß), Pigmentierung (gelblich, gelb, intensiv gelb) und Hämolysehof (ja/nein) beurteilt. Bei fraglich positiver phänotypischer Beurteilung wurde zur Sicherheit noch ein Staphaurex-Test (spezifisch für Clumping-Faktor, Protein A und *S. aureus*-Oberflächengene) durchgeführt. Die Einzelkolonien wurden dann anschließend wieder auf Blutagarplatten ausplattiert und wiederum bei 37 ° C nach 48 Stunden wie oben beschrieben registriert und bei –80 ° C, zur später folgenden genotypischen Charakterisierung, eingefroren. Genotypisch charakterisiert wurde nur jeweils die erstentnommene der vier Einzelkolonien.

2.4.2 Agardiffusion

Die *S. aureus*-Isolate wurden zur Antibiotikaresistenztestung auf Testplatten ausplattiert und Antibiotikaplättchen aufgebracht und die Hemmhöhe (Durchmesser in cm) nach 24 Stunden bei 37 ° C ausgemessen. Es wurden die Resistenzen für Gentamycin, Penicillin, Cephazolin, Cotrimoxazol, Erythromycin und Ciprofloxacin bestimmt.

2.5 Genotypische Untersuchung mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE)

2.5.1 Isolierung der chromosomalen DNA von *Staphylococcus aureus*

Ansetzten der Übernachtkultur (ÜNK):

5 ml TSB wurden mit einer ÜNK von *S. aureus* angeimpft und über Nacht im Schüttler bei 37 ° C inkubiert.

Präparationstag 1:

990 µl TSB und 10 µl der ÜNK wurden zusammen in einer Küvette gemischt und die optischen Dichten mit einem Photometer (600 nm) gemessen. Anschließend wurde die jeweils benötigte Menge der ÜNK auf eine optische Dichte von 0.5 bei 600nm berechnet und die entsprechenden µl in Cups pipettiert und danach bei 4 ° C und 10.000 upm zentrifugiert. Nach einmaligem Waschen im 1 ml Waschlösung und erneuter Zentrifugation wurde das Pellet in 100 µl derselben Waschlösung resuspendiert. Diese Suspension wurde nun auf 55 ° C erhitzt mit 2% iger Agarose, die zuvor in einem Heizblock mit 100 ° C verflüssigt wurde, vermischt und in vorgefertigte Formblöcke pipettiert. Nach Abkühlen der Agaroseblöckchen (30 min. bei 4 ° C) wurden diese in Cups

umgebettet, dazu 1 ml Lysepuffer und 5 μ l Lysostaphin gegeben und anschließend über Nacht bei 4 ° C auf der Bewegungsplatte inkubiert.

Präparationstag 2:

Lysepuffer und Lysostaphin wurden abgesaugt und nun durch 1 ml Proteolysepuffer und 50 μ l Proteinase K ersetzt und bei 50 ° C im Wasserbad belassen. Nach 4–12 Stunden wurde der Proteolysepuffer und die Proteinase K gewechselt und erneut wie oben beschreiben inkubiert.

Präparationstag 3:

Die Agaroseblöckchen wurden fünfmal für jeweils 1-2 Stunden in 1000 μ l TE-Puffer bei 4 ° C auf der Bewegungsplatte gewaschen.

2.5.2 Restriktionsverdau

Für den Restriktionsverdau wurde von jedem Agaroseblöckchen ein ca. 1–2 mm breites Stück mit einem Deckglas abgeschnitten, dieses in einen Cup umgebettet und als Restriktionsansatz

BSA:	1 μ l
10 x Puffer:	20 μ l
Aqua Bidest	78 μ l
und als Restriktionsenzym <i>Sma</i> :	1 μ l.

hinzugegeben. Anschließend wurde die Puffermischung für 2–3 Stunden bei Raumtemperatur belassen.

Nach der Inkubationsdauer wurde das Puffergemisch wieder entfernt und die Reaktion mit TE-Puffer gestoppt. Die Proben konnten nun unmittelbar zur

Elektrophorese eingesetzt oder bei 4 ° C für den späteren Gebrauch verwahrt werden.

2.5.3 Pulsfeld-Gel-Elektrophorese

Zur Durchführung wurde das Elektrophoresegerät Chef Drive II der Firma Biorad verwendet.

Die verdauten Proben wurden auf einen Elektrophoresekamm aufgetragen, der Molekulargewichtsstandard Lambda-Concatamer (COL) in die erste, mittlere und letzte Spur, und zur besseren Haftung für ca. 3 min in den Brutschrank gestellt. Danach wurden sie in einem vorgefertigten Rahmen für Agarosegele eingebracht und mit einem flüssigen Agarosegemisch (1 % Agarose in 0.5 x TBE), das zuvor durch Erwärmung verflüssigt wurde, umflossen. Das Agarosegel brauchte ca. 30 min zur Härtung. Im Anschluss daran wurden die Taschen mit einem Rest des zuvor verwendeten Agarosegemisches verschlossen.

Die Elektrophorese lief bei einer Pulszeit von 1 bis 45 s, bei 200 V, mit einer Kühlung auf 12 ° C für 24 Stunden. Als Laufpuffer wurde eine Mischung aus 1615 ml Bidest und 85 ml 10 x TBE verwendet.

Nach dem Lauf wurde das Gel in einer Färbelösung mit 0,5 µl/ml Ethidiumbromid in 0.5 x TBE für 30 min angefärbt.

2.5.4 Dokumentation

Die aufgetrennten, mit Ethidiumbromid angefärbten, DNA-Fragmente wurden anschließend mit einer Videokamera unter UV-Licht aufgenommen.

2.6 Auswertung

2.6.1 Visuelle Auswertung

Es wurde ein visueller Vergleich der Bandenmuster jedes Patienten und Studenten durchgeführt. Jede Bandenveränderung wurde registriert und dokumentiert.

2.6.2 Auswertung mittels Computerprogramm WIN CAM 2.0

Die Größe jeder Bande wurde in Kilobasen berechnet. Als Grundlage diente dabei der definierte Molekulargewichtsstandard (*Smal* Verdau des sequenzierten *S. aureus*-Stamm COL). Mit Hilfe eines Densitometers wurde die Lichtintensität einer jeden Bande gemessen und das Bandenmuster anhand dieser erhobenen Werte in Peaks umgewandelt und daraus ein sogenannter Fingerprint erstellt. Die Fingerprints wurden in einer Datenbank gespeichert. Der Verwandtschaftsgrad der Banden wurde auf Basis des ungewichteten Peakvergleichs über den sogenannten Dice-Koeffizienten bestimmt. Wuch die Position der Banden zweier Fingerprints um weniger als 1,7% voneinander ab, so handelte es sich um identische Fingerprints. Der Dice-Koeffizient basiert auf folgender Formel:

$$\text{Dice } s = 2a / (2a + b + c)$$

Wobei:

s = Ähnlichkeit bzw. Distanz zwischen beiden Fingerprints

a = Anzahl der Banden, die in beiden Fingerprints vorliegen.

b = Anzahl der Banden im 1. Fingerprint, die nicht im 2. Fingerprint vorliegen.

c = Anzahl der Banden im 2. Fingerprint, die nicht im 1. Fingerprint vorliegen.

Es wurden alle Fingerprints in einer Datenbank miteinander verglichen und ein Dendrogramm erstellt, d. h. es wurde ein Ähnlichkeitskoeffizient der DNA-Banden mit der UPGMA (unweighted pair group arithmetic averages) Formel errechnet. Wiesen Isolate zu 87% bis 100% eine Ähnlichkeit auf, so wurden sie dem gleichen Genotyp zugeordnet. Dies entspricht einem Unterschied von maximal 3 Banden zwischen zwei Fingerprints. Fielen Isolate unter diesen Schwellenwert von 87%, so gehörten sie einem anderen Genotyp an.

2.7 Statistische Methoden

In dieser Studie werden vor allem dichotome Merkmale untersucht (wie *S.aureus*-Träger ja/nein). Für diese werden Anzahlen und Anteile (meist in Prozent) angegeben

Auch die untersuchten klinischen Parameter sind dichotome Merkmale (Diabetes ja/nein). Um den Zusammenhang zwischen diesen klinischen Parametern und initialer *S.aureus*-Besiedlung zu untersuchen, wurde für jedes klinische Merkmal eine Vierfeldertafel aufgestellt und der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Hierbei muss für multiples Testen adjustiert werden, es wurde die Bonferroni-Methode gewählt. Ebenso wurde bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Genotyp und Resistenz vorgegangen.

Unterschiede der Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei Patienten und Studenten wurden mit dem exakten Mehrfeldertest nach Fisher getestet

Auf die statistische Auswertung der mittleren Zeit der Bandenveränderung wurde nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie verzichtet, da die Stichprobenanzahlen zu gering waren.

Für alle Tests wurde das (globale) Signifikanzniveau auf 5% gesetzt. Die statistische Auswertung wurde mit JMP (Version 4.0) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Prävalenz von Staphylococcus aureus bei intensivmedizinisch betreuten Patienten der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Während des Untersuchungszeitraumes von 5 Monaten konnten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für diese Studie 153 Patienten erfasst werden.

Der erste Abstrich wurde präoperativ bei Aufnahme des Patienten i. d. R. einen Tag vor dem geplanten operativen Eingriff vom Pflegepersonal der chirurgischen Stationen A6 West und Nord entnommen. Nach durchgeführter Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie A5 Ost/Nord verlegt. Dort erfolgte bei allen Patienten die zweite Entnahme. Der dritte Abstrich wurde den Patienten, nach komplikationsfreier Überwachung im Wachzimmer, auf der chirurgischen Station entnommen (ca. 3 bis 16 Tage nach der zweiten Entnahme). Weiter wurden die Patienten gebeten nach ihrer Entlassung in vorgegebenen Abständen (1 Monat, 6 Monate, ein Jahr) sich selbst Nasenabstriche zu entnehmen und diese mit Angaben über Antibiotikaeinnahme und Krankenhausaufenthalte zur Beurteilung zurück zu schicken (Abb. 1).

Insgesamt konnten von 153 Patienten 635 Proben zur mikrobiologischen Untersuchung gesammelt werden.

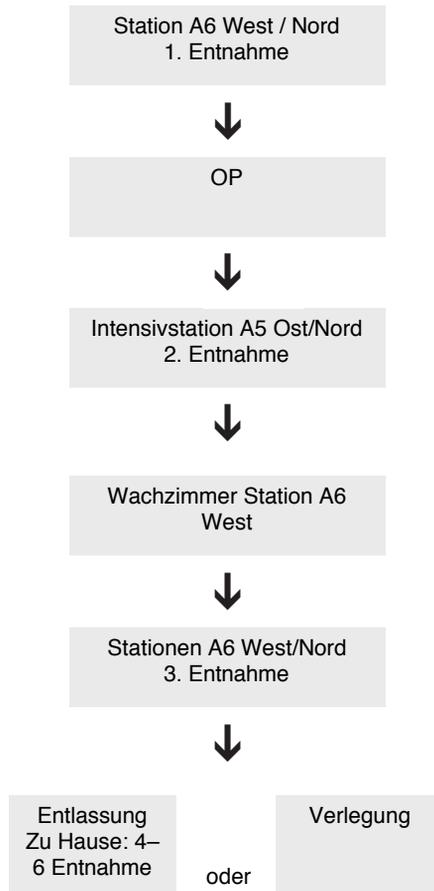


Abbildung 1: Zeitpunkte der Abstrichentnahmen und Ablauf des klinischen Aufenthaltes

Der *S. aureus*-Nachweis erfolgte durch phänotypische Beurteilung und genotypische Charakterisierung mittels PFGE. Von den 635 gesammelten Proben waren 106 Proben *S. aureus* positiv (Tabelle 1).

Von 153 Patienten ließ sich bei 52 Patienten (34,0%) im Verlauf der Studie in mindestens einem der Abstriche eine *S. aureus*-Nasenkolonisation nachweisen.

Tabelle 1: Gewonnene Abstriche bei den Patienten

Abstriche	Erhaltene Abstriche n	<i>S. aureus</i> positiv	
		%	Anteil
Präoperativ	153	24,8	(38/153)
Intensiv	153	18,3	(28/153)
Station	153	10,5	(16/153)
Rückantwort1	75	14,7	(11/75)
Rückantwort2	55	9,1	(5/55)
Rückantwort3	46	17,4	(8/46)
Gesamt	635	16,7	(106/635)

Von 153 Patienten wurden von jedem Patient ein präoperativer Abstrich, ein Abstrich auf der Intensivstation sowie ein Abstrich postoperativ auf der chirurgischen Station entnommen.

Bei den Rückantworten kam es aufgrund mangelnder Compliance zu einer Reduktion der Probenanzahl. In der ersten und zweiten Rückantwort wurden von 153 erwarteten Proben 75 bzw. 55 zurück geschickt, in der dritten Rückantwort konnten lediglich 46 Proben auf *S. aureus* untersucht werden.

Während des Klinikaufenthaltes kam es zu einem Rückgang der *S. aureus*-Nasenkolonisation. Die Prävalenz der Kolonisation von 153 Patienten lag präoperativ bei 38 Patienten (24,8%), in der zweiten Entnahme bei 28 Patienten (18,3%) und postoperativ lediglich bei 16 Patienten (10,5%).

In den Rückantworten wurde zunächst ein Anstieg der Kolonisation beobachtet (von 10,5% auf 14,7%). Nach einem Rückgang in der 2. Rückantwort stieg der Anteil der *S. aureus* positiven Patienten in der 3. Rückantwort wieder an (2. Rückantwort: 9,1%; 3. Rückantwort: 17,4%).

Die Kontrollgruppe bildeten Medizinstudenten des ersten klinischen Semesters, welche am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Tübingen an einer Pflichtveranstaltung dieses Semesters teilnahmen. Dabei wurden von 134 Studenten in je fünfwöchigem Abstand drei Nasenabstriche entnommen. Auch hier wurden die Personen nach Antibiotikaeinnahme, bezogen auf den davor liegenden Zeitraum von 5 Wochen, befragt.

Von den 134 Studenten konnten aufgrund fehlender Compliance, Abwesenheit oder Krankheit der Studenten am jeweiligen Entnahmetag nicht alle Abstriche entnommen werden. Insgesamt wurden 370 Proben gesammelt und untersucht (Tabelle 2). Die phäno- und genotypische Charakterisierung erfolgte analog den Patienten.

Tabelle 2: Gewonnene Abstriche bei den Studenten

Abstriche	Erhaltene Abstriche	S. aureus positiv	
		n	% Anteil
1. Abstrich	117	30,8	(36/117)
2. Abstrich	127	24,4	(31/127)
3. Abstrich	126	31,0	(39/126)
Gesamt	370	28,6	(106/370)

In der ersten Abstrichentnahme konnten von 117 Studenten Abstriche entnommen werden. Davon waren 36 Studenten positiv (30,8%). Bei der zweiten Entnahme gaben 127 Studenten ihre Proben ab. Hiervon waren 31 Studenten positiv (24,4%). In der dritten und letzten Abstrichentnahme konnten von 126 Studenten Proben gesammelt werden. Von diesen waren 39 Studenten positiv (31,0%).

Einen Vergleich der *S. aureus*-Prävalenz der Patienten und Studenten gibt Abbildung 2.

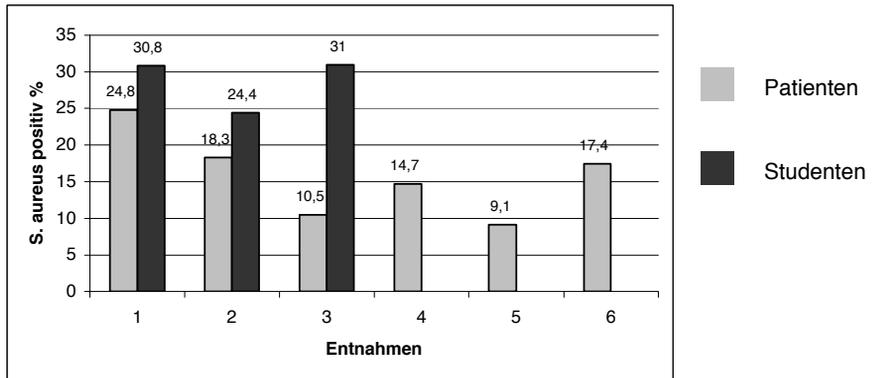


Abbildung 2: *S. aureus*-Prävalenz von Patienten und Studenten.

In Abbildung 2 ist eine höhere Prävalenz der *S. aureus*-Besiedlung bei den Studenten im Vergleich zu den Patienten erkennbar.

Die eingehende statistische Analyse dieses Ergebnisses ist Gegenstand der Dissertation von Ester Lauzana.

3.2 Verlaufsbeobachtung der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung

3.2.1 Verlaufsbeobachtung der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung bei den Patienten

Bei einer Studiendauer von einem Jahr (inklusive Rückantworten) konnten durch regelmäßige Probenentnahmen und Beurteilung der Folgeisolate genauere Informationen über Persistenz und Dynamik der *S. aureus*-Besiedlung der Patienten gewonnen werden. Abbildung 3 verdeutlicht schematisch den Verlauf der *S. aureus*-Kolonisation.

Siehe auch Tabelle 3 und Tabelle im Anhang.

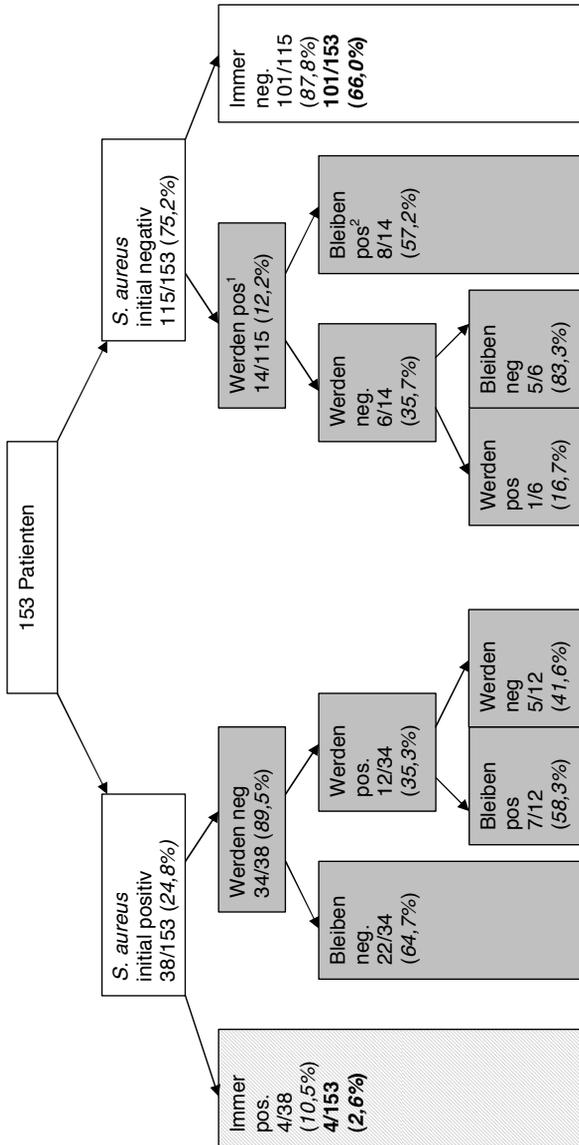


Abbildung 3: Schematische Darstellung über den Verlauf der *S. aureus*-Besiedlung bei den Patienten. Schattiert: immer positiv in allen Abstrichen, grau: intermittierend, weiß: immer negativ in allen Abstrichen

1: Von den 14 Patienten erwerben 8 ihren *S. aureus* im Krankenhaus, 6 Patienten sind erstmalig in den Rückantworten positiv.

2: Bei 5 von 8 Patienten wurde erst im letzten abgegebenen Abstrich eine Besiedlung nachgewiesen. Alle davor liegenden Abstriche waren negativ.

Es waren von den 153 getesteten Patienten 38 initial positiv (präoperativer Abstrich) (24,8%). Von den 38 Patienten waren nur 4 Patienten immer positiv (persistierende Träger). 22 Patienten waren nachfolgend immer negativ.

115 Patienten (75,2%) wurden initial negativ getestet. Davon blieben die meisten Patienten (101/115) immer negativ. 14 Patienten wurden in weiteren Abstrichen positiv getestet. Von diesen 14 Patienten blieben 8 weiterhin positiv, 5 Patienten wurden wieder negativ.

3.2.2 Verlaufsbeobachtung der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung bei den Studenten

Bei den gesunden Kontrollpersonen lag die zeitliche Differenz zwischen der ersten und dritten Entnahme bei ca. 10 Wochen. Hier wurden nur drei Abstriche pro Student untersucht.

Bei der ersten Abstrichentnahme konnten von 134 Studenten 117 Abstriche entnommen werden.

Von den 117 Studenten konnte bei 36 (31,6%) eine *S. aureus*-Nasenkolonisation nachgewiesen werden. Davon waren 17 Studenten in allen drei Abstrichen positiv. 19 Studenten waren im 2. und/oder 3. Abstrich negativ.

Bei 81 von den 117 getesteten Studenten (68,4%) konnte initial keine *S. aureus*-Kolonisation nachgewiesen werden. Davon wurden 62 Studenten immer negativ getestet, 19 Studenten jedoch wiesen im 2. und/oder 3. Abstrich eine Besiedlung auf.

Einen Überblick über den Verlauf der *S. aureus*-Besiedlung gibt das folgende Schema.

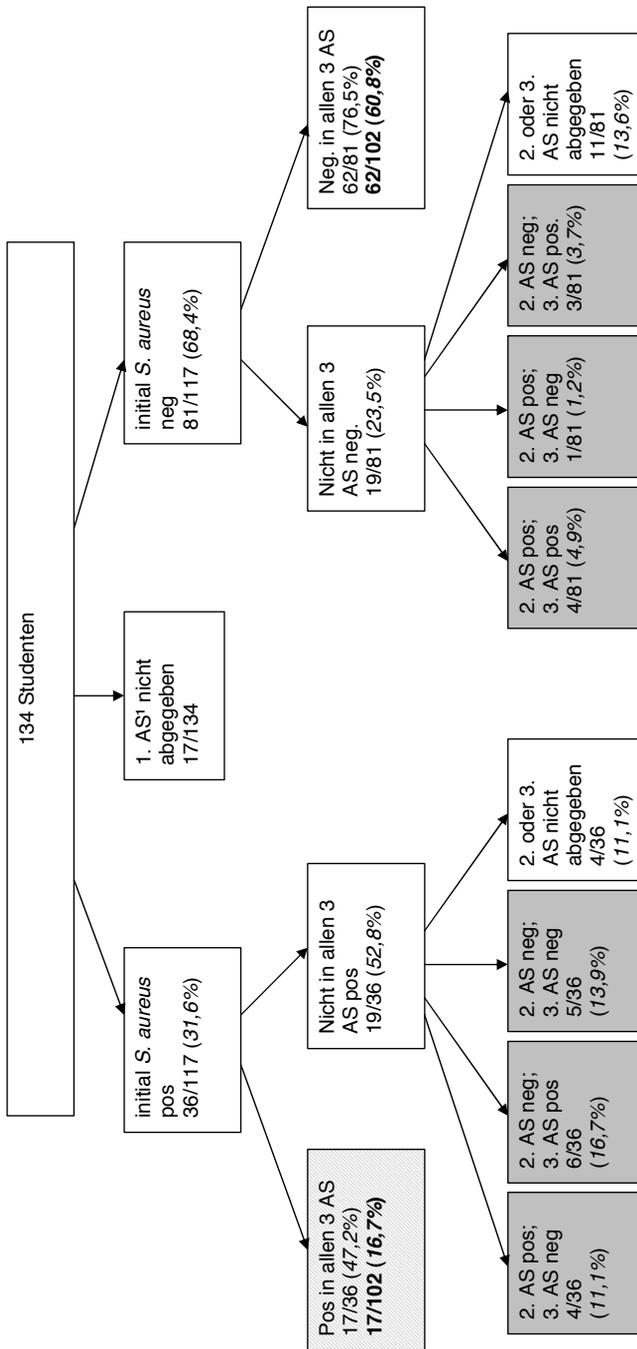


Abbildung 4: Schematische Darstellung über den Verlauf der *S. aureus*-Kolonisation innerhalb einer Beobachtungszeit von 10 Wochen bei den Studenten. Schattiert: immer positiv, grau: intermittierend, weiß: immer negativ

1: AS: Abstrichentnahme.

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung des Verlaufs der *S. aureus*-Kolonisation.

Trägerstatus	Patienten		Studenten	
	%	Anteil	%	Anteil
Immer positiv	2,6	(4/153)	16,7	(17/102 ¹)
Intermittierend ²	31,4	(48/153)	22,5	(23/102)
Immer negativ	66,0	(101/153)	60,8	(62/102)

¹: Von 102 Studenten wurden alle 3 Abstriche abgegeben, von 32 Studenten fehlte mindestens ein Abstrich, sie wurden daher bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

²: wenn mindestens ein positiver und ein negativer Abstrich

Der tabellarische Vergleich der Verlaufsbeobachtung der *S. aureus*-Besiedlung von Patienten und Studenten lässt einen höheren prozentualen Anteil der intermittierenden Träger bei den Patienten sowie einen höheren Anteil der persistierenden Träger (immer positiv) bei den Studenten erkennen. Der Anteil der Personen, die nie mit *S. aureus* besiedelt waren ist jedoch sehr ähnlich (66 versus 61%).

3.3 Zusammenhang der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung mit klinischen Parametern

Jeder Patient wurde bei der Erfassung seiner klinischen Daten nach Antibiotikaeinnahme und Klinikaufenthalten der letzten sechs Monate befragt. Außerdem wurden Informationen wie maligne Erkrankungen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (Insulin ja/nein) und chronische Wunden notiert und nach einer Häufung zu einer *S. aureus*-Nasenkolonisation gesucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufung der *S. aureus*-Besiedlung mit klinischen Parametern %

Klinischer Parameter	Gesamt	Initial positiv	Initial negativ	Immer pos.	Intermittierend	Immer neg.
	% (Anteil)	% (Anteil)	% (Anteil)	% (Anteil)	% (Anteil)	% (Anteil)
Männliche Patienten	75,2 (115/153)	25,2 (29/115)	74,8 (86/115)	3,5 (4/115)	29,6 (34/115)	66,9 (77/115)
Weibliche Patienten	24,8 (38/153)	23,7 (9/38)	76,3 (29/38)	0,0 (0/38)	36,8 (14/38)	63,2 (24/38)
Antibiotikaeinnahme in den letzten 6 Monaten ¹	19,0 (29/153)	27,6 (8/29)	72,4 (21/29)	0,0 (0/29)	31,0 (9/29)	69,0 (20/29)
Klinikaufenthalte in den letzten 6 Monaten ²	24,8 (38/153)	18,4 (7/38)	81,6 (31/38)	0,0 (0/38)	31,6 (12/38)	68,4 (26/38)
Maligne Erkrankung	7,8 (12/153)	41,7 (5/12)	58,3 (7/12)	8,3 (1/12)	33,3 (4/12)	58,4 (7/12)
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	29,4 (45/153)	22,2 (10/45)	77,8 (35/45)	0,0 (0/45)	33,3 (15/45)	66,7 (30/45)
Insulinpflichtige Typ 1 und 2 Diabetiker	10,5 (16/153)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)	0,0 (0/16)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)
Chronische Wunden	2,6 (4/153)	25,0 (1/4)	75,0 (3/4)	0,0 (0/4)	50,0 (2/4)	50,0 (2/4)
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	0,7 (1/153)	0,0 (0/1)	100,0 (1/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	100,0 (1/1)

¹: Antibiotikaeinnahme bezieht sich auf die letzten 6 Monate vor der ersten Entnahme

²: Klinikaufenthalte beziehen sich auf die letzten 6 Monate vor der ersten Entnahme.

Das Patientenkollektiv umfasst 153 Patienten. Darunter waren 115 Männer und 38 Frauen. Von den Männern wurden 29 (25,2%), und von den Frauen 9 (23,7%) initial *S. aureus* positiv getestet. Vier der Männer zählten zu den persistierenden *S. aureus*-Trägern, bei den weiblichen Patienten wurde keine persistierende Kolonisation nachgewiesen. In der Gruppe der Nicht-Träger sind 77 (66,9%) Männer und 24 Frauen (63,2%) registriert.

Von den Patienten die in den letzten 6 Monaten Antibiotika eingenommen hatten, dies waren 29 Patienten, wurden 8 Patienten initial *S. aureus* positiv

getestet (27,6%). Doch konnte bei keinem dieser Patienten eine *S. aureus*-Persistenz notiert werden.

38 Patienten waren in den 6 Monaten vor der ersten Abstrichentnahme in einem Krankenhaus, wovon sich bei 7 Patienten in der ersten Entnahme eine *S. aureus*-Besiedlung nachweisen ließ (18,4%), 26 der 38 Patienten waren in allen Abstrichen negativ (68,4%). Eine persistierende Besiedlung konnte bei keinem der Patienten beschrieben werden.

Eine maligne Erkrankung wiesen 12 Patienten der Studie auf. Der Anteil der initial positiven in dieser Gruppe betrug 5 Patienten (41,7%), wobei bei einem eine *S. aureus*-Persistenz registriert werden konnte.

In der Gruppe der Diabetiker waren insgesamt 45 Patienten (Typ 1 und 2 Diabetes). Davon wurden 10 Diabetiker in der ersten Entnahme *S. aureus* positiv getestet (22,2%), die Gruppe der Nicht-Träger bildete hier mit einem Anteil von 66,7% die prozentuale Mehrheit. Eine persistierende *S. aureus*-Besiedlung konnte nicht registriert werden. Insulinpflichtig waren 16 Diabetiker, wovon lediglich 2 Patienten initial positiv getestet wurden. Beide Patienten waren intermittierende Träger.

Vier Patienten litten an chronischen Wunden. Von diesen war lediglich ein Patient initial *S. aureus* positiv (25,0%).

Ein Patient hatte eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Er war in allen Abstrichen *S. aureus* negativ.

Trotz vielfältiger klinischer Studien, die eine Korrelation zwischen Erkrankungen und Nasenkolonisation beschreiben, konnte hier kein signifikanter Unterschied in der Trägerrate bezüglich der klinischen Parameter Antibiotikaeinnahme und Krankenhausaufenthalte in den letzten 6 Monaten, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, chronische Wunden, dialysepflichtige Niereninsuffizienz gefunden werden (exakter Fisher Vierfeldertest, p-Werte > 0,05, das Signifikanzniveau ist hier $0,05/7 = 0,007$ nach Adjustierung für multiples Testen nach der Bonferroni Methode).

3.4 Genotypische Charakterisierung

3.4.1 Häufigkeitsverteilung von Genotypen

Die genotypische Charakterisierung hat in den letzten Jahren an Bedeutung hinzugewonnen. Sie ist ein wesentliches Element für die Erforschung der Persistenz und Übertragungshäufigkeit von Erregern, sowie der Infektionsüberwachung und Prophylaxe von *S. aureus*-Infektionen. Alle *S. aureus* positiven Proben der Patienten und Studenten wurden in dieser Arbeit mit Hilfe der PFGE genetisch typisiert.

Nach Isolierung der *S. aureus*-DNA wurde diese durch das Restriktionsenzym *Sma*I an den Schnittstellen CCC/GGG geschnitten und anschließend mit Hilfe der PFGE aufgetrennt (Abbildung 5). Jedes Isolat konnte damit einem Genotyp zugewiesen werden.

Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei den Patienten:

Nach der phänotypischen Beurteilung der 635 Proben wurden 106 Proben als *S. aureus* positiv registriert. Von diesen 106 positiven Proben wurde jeweils eine Einzelkolonie genotypisch charakterisiert.

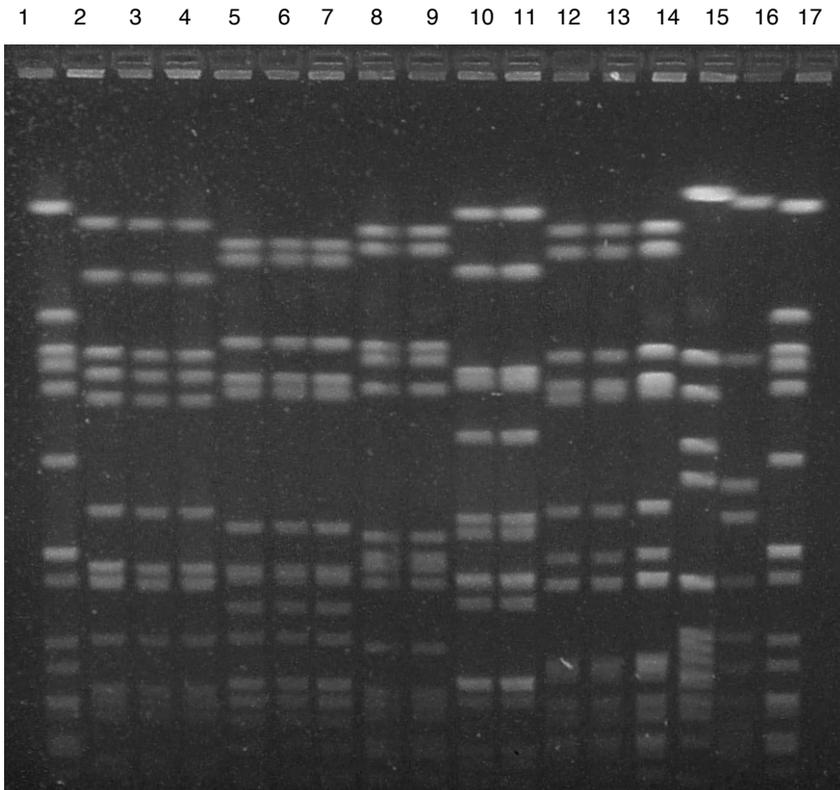


Abbildung 5: Beispiel einer PFGE von *S. aureus*.

Neben den Standard (Stamm COL) auf den Spuren 1 und 17 sieht man die Bandenmuster unterschiedlicher *S. aureus*-Isolate. Zum Beispiel befinden sich auf den Spuren 2, 3 und 4 drei zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommene Isolate des gleichen Genotyps eines Patienten. Auf den Spuren 5, 6 und 7 sieht man ebenfalls Bandenmuster unterschiedlicher Isolate des gleichen Genotyps eines Patienten. Auch auf den Spuren 8 und 9 sieht man die Bandenmuster gleicher *S. aureus*-Stämme. Auf den Spuren 10 und 11 wurden zwei Isolate eines Patienten analysiert. Sie wurden dem gleichen Genotyp zugeordnet. Die Spuren 12, 13 und 14 wurden aufgrund ihres gleichen Bandenmusters ebenfalls dem gleichen Genotyp zugeordnet. Auf den Spuren 15 und 16 sieht man zwei Isolate unterschiedlicher Patienten.

Am häufigsten wurden die Genotypen 31 und 7 nachgewiesen. Diese fanden sich bei jeweils 9 Patienten. Der Genotyp 36 wurde bei 7 Patienten, der Typ 2

bei 6 Patienten und der Typ 1 bei 4 Patienten nachgewiesen (Tabelle 14 im Anhang). Die übrigen Genotypen waren jeweils nur einmal vertreten.

Der Vergleich der Folgeisolate zeigte, dass bei nur einem Patienten (ID 084) während des Untersuchungszeitraums ein *S. aureus*-Stammwechsel stattfand. Der Patient wies im präoperativen Abstrich den Genotyp 2, im Abstrich auf der chirurgischen Station den Genotyp 146 auf. Bei allen anderen Patienten gehörten die Folgeisolate immer dem gleichen Genotyp zu.

Bei einem Patienten mit dem Genotyp 31 war dieses Isolat in allen 4 Abstrichen methicillin-resistent.

Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei den Studenten:

Von 370 Isolaten waren 106 *S. aureus* positiv. Die phäno- und genotypische Charakterisierung der Isolate erfolgte entsprechend den Patienten.

Bei den gesunden Kontrollpersonen fand sich folgende Häufigkeitsverteilung: Der GT 7 wurde bei 10 Probanden nachgewiesen, der GT 36 bei 7, der GT 31 bei 6, der GT 2 bei 5, die GT 54 und 108 bei jeweils 3 Probanden und der GT 139 fand sich bei 2 Probanden. Die übrigen GT waren jeweils nur einmal vertreten.

Eine Kontrollperson (Studenten ID 137) wies eine MRSA-Besiedlung (GT 139) auf.

Bei drei Kontrollpersonen wurde ein *S. aureus*-Stammwechsel beobachtet. Der Student mit der ID 21 wies im 1. Abstrich den GT 36 im 3. Abstrich den GT 7 auf. Die Studenten mit der ID 127 bzw. 129 hatten bei der ersten Abstrichentnahme die GT 140 bzw. 143 in der 3. Entnahme die GT 155 bzw. 152.

Einen direkten Vergleich über die Häufigkeitsverteilung der Genotypen bei Patienten und Studenten gibt Tabelle 15 im Anhang.

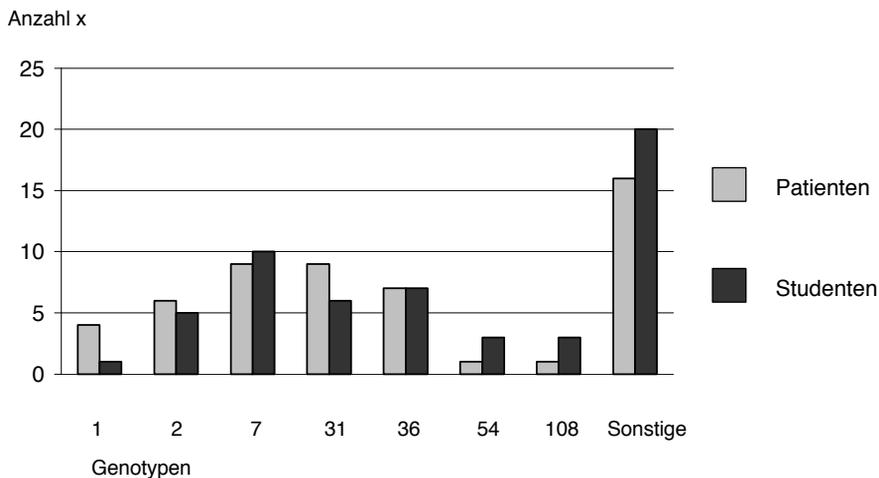


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Genotypen bei Patienten und Studenten.

Es konnte damit kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen bei Patienten und Studenten beobachtet werden (exakter Mehrfeldertest nach Fischer, p-Wert = 0,22)

3.5 Resistenzen

Alle *S. aureus* positiven Abstriche der Patienten und der Studenten wurden mittels Agardiffusion auf die Resistenzen für Gentamycin, Penicillin, Cephazolin, Cotrimoxazol, Erythromycin sowie Ciprofloxacin getestet. Dazu wurden die *S. aureus*-Isolate auf Testplatten ausplattiert, Antibiotikaplättchen aufgebracht und die Hemmhöfe (Durchmesser in cm) nach 24 Stunden bei 37° C ausgemessen und dokumentiert (Tabellen 5 und 6).

3.5 Antibiotikaresistenzen bei den Patienten.

Im präoperativen Abstrich waren 63,2% der Isolate Penicillin-resistent. Im zweiten Abstrich, dem Abstrich auf der Intensivstation, zeigten 71,4% der Patienten-Isolate eine Resistenz. Im dritten Abstrich (Station) stieg die Resistenz von Penicillin erneut auf einen Wert von 87,5% an (Tabelle 5).

In den Abstrichen zu Hause lag die Penicillin-Resistenz zwischen 60,0% und 72,7%.

Einige Isolate zeigten eine Veränderung im Penicillin-Resistenzmuster:

Der *S. aureus* des Patienten mit der ID 12 wies im präoperativen und im Intensivabstrich eine Penicillin-Resistenz auf, dagegen im Abstrich, der ihm auf der chirurgischen Station entnommen wurde, konnte keine Resistenz mehr nachgewiesen werden. Dieser Patient erhielt auf der Intensivstation sowie im Wachzimmer eine antibiotische Prophylaxe mit Cephazolin für 4 Tage. Die restlichen Abstriche waren negativ.

Die Staphylokokken zweier Patienten erwarben im Laufe des Krankenhausaufenthaltes eine Penicillin-Resistenz (Patienten ID 58, 151). Das Isolat des Patienten mit der ID 58 wurde im präoperativen Abstrich Penicillinsensibel getestet, im Intensivabstrich konnte eine neu aufgetretene Resistenz beobachtet werden. Die antibiotische Prophylaxe und Therapie wurde mit Cephazolin für 10 Tage durchgeführt. Die übrigen Abstriche waren negativ. Bei der zweiten neu aufgetretenen Penicillin-Resistenz (ID 151), welche erstmalig postoperativ auf der chirurgischen Station beobachtet werden konnte (in den ersten beiden Abstrichen wurde das Patienten-Isolat Penicillinsensibel getestet), wurde dem Patienten lediglich eine einmalige antibiotische Prophylaxe mit Cephazolin auf der Intensivstation verabreicht. Die Rückantworten wurden nicht zurückgeschickt.

Das Isolat des Patienten mit der ID 64 wurde präoperativ Penicillin-resistent, Gentamycin- und Ciprofloxacin-sensibel getestet. Bei der zweiten Entnahme (Intensivstation) änderte sich das Resistenzmuster, der Erreger zeigte nun eine Gentamycin- und Ciprofloxacin-Resistenz, für Penicillin war er sensibel.

Entsprechend der Änderung im Resistenzmuster war in der PFGE eine Bandenveränderung zu beobachten (s. u., Kapitel Bandenveränderungen in der PFGE). Der Patient erhielt auf der Intensivstation sowie im Wachzimmer 6 Tage Cephazolin. Die antibiotische Therapie auf der chirurgischen Station wurde mit Cefaclor für 2 Tage sowie mit Levofloxacin für 4 Tage fortgeführt. Im dritten Abstrich konnte keine *S. aureus*-Besiedlung mehr nachgewiesen werden, die Rückantworten wurden von dem Patienten nicht eingeschendet.

Bei einem Patienten (ID 105) konnte in 4 Abstrichen (präoperativ, Intensiv, Station, 1. Rückantwort) eine Erythromycin-Resistenz nachgewiesen werden. Auf der Intensivstation wurde eine eintägige antibiotische Prophylaxe mit Cephazolin verabreicht. Die letzten beiden Rückantworten wurden nicht zurück geschickt.

Bei dem Patienten mit der ID 26 konnte eine MRSA-Nasenkolonisation nachgewiesen werden. Der Patient war im präoperativen Abstrich, auf der Intensivstation sowie in den ersten beiden Rückantworten *S. aureus* positiv. Auf der chirurgischen Station und bei der letzten Rückantwort war keine Kolonisation nachzuweisen. In den positiven Isolaten fanden sich eine Penicillin-, Cephazolin-, Erythromycin- und eine Ciprofloxacin-Resistenz. Vor dem operativen Eingriff wurde dem Patienten einmalig Doxycyclin verabreicht. Eine antibiotische Therapie wurde auf der Intensivstation mit Clindamycin und Cefotaxim begonnen und auf der chirurgischen Station fortgeführt (Clindamycin für insgesamt 10 Tage, Cefotaxim für 12 Tage). Zusätzlich erhielt der Patient Levofloxacin für 3 Tage.

Tabelle 5: Antibiotikaresistenzen in % bei den Patienten.

AB	Abstriche							Positive Abstriche gesamt
	präoperativ	Intensiv	Station	1.Rückantwort	2.Rückantwort	3.Rückantwort		
	% Anteil							
GM	0,0 (0/38)	3,6 (1/28)	0,0 (0/16)	0,0 (0/11)	0,0 (0/5)	0,0 (0/8)	0,9 (1/106)	
P	63,2 (24/38)	71,4 (20/28)	87,5 (14/16)	72,7 (8/11)	60,0 (3/5)	62,5 (5/8)	69,8 (74/106)	
CZ	2,6 (1/38)	3,6 (1/28)	0,0 (0/16)	9,1 (1/11)	20,0 (1/5)	0,0 (0/8)	3,8 (4/106)	
SXT	0,0 (0/38)	0,0 (0/28)	0,0 (0/16)	0,0 (0/11)	0,0 (0/5)	0,0 (0/8)	0,0 (0/106)	
E	5,3 (2/38)	7,1 (2/28)	6,3 (1/16)	18,2 (2/11)	20,0 (1/5)	0,0 (0/8)	7,6 (8/106)	
CIP	2,6 (1/38)	7,1 (2/28)	0,0 (0/16)	9,1 (1/11)	20,0 (1/5)	0,0 (0/8)	4,7 (5/106)	
Positiv gesamt	24,8 (38/153)	18,3 (28/153)	10,5 (16/153)	14,7 (11/75)	9,1 (5/55)	17,4 (8/46)		

AB: Antibiotikum
 GM: Gentamycin
 P: Penicillin
 CZ: Cephazolin
 SXT: Cotrimoxazol
 E: Erythromycin
 CIP: Ciprofloxacin

3.5.2 Antibiotikaresistenzen bei den Studenten

Bei den gesunden Kontrollpersonen waren bei der ersten Entnahme 69,4% der *S. aureus* positiven Isolate Penicillin-resistent. In der zweiten Entnahme stieg die Resistenz auf 77,4% an, im dritten Abstrich fiel die Penicillin-Resistenz auf 56,4% (Tabelle 6).

Das Isolat des Studenten mit der ID 63 war im ersten und im dritten Abstrich Penicillin-sensibel, im zweiten Abstrich konnte eine Penicillin-Resistenz registriert werden. Eine Antibiotikaeinnahme wurde verneint.

In der Kontrollgruppe konnten 6 Studenten mit einer Erythromycin-Resistenz registriert werden (Studenten ID: 55, 64, 65, 67, 76, 89).

Die Studenten mit den ID 55 und 89 waren im ersten Abstrich negativ, im zweiten und dritten Abstrich konnte eine Erythromycin-Resistenz beobachtet

werden. Eine weitere Erythromycin-Resistenz war bei dem Studenten mit der ID 64 zu verzeichnen, hier waren alle drei *S. aureus* positive Isolate (erster bis dritter Abstrich) Erythromycin-resistent. Zwei Studenten (ID 65 und 67) wiesen in der ersten und dritten Entnahme eine Erythromycin-Resistenz auf, die zweite Abstrichentnahme war bei einem Studenten (ID 65) *S. aureus* negativ, von dem anderen Studenten (ID 67) wurde der zweite Abstrich nicht abgegeben. Eine Resistenz gegen das Antibiotikum Erythromycin zeigte auch das dritte Isolat des Studenten mit der ID 76, der erste Abstrich wurde *S. aureus* negativ getestet, der zweite Abstrich nicht abgegeben.

Nur ein Student (ID 89) der oben genannten nahm vor der dritten Entnahme Ciprofloxacin ein, alle anderen nahmen während des Untersuchungszeitraumes bzw. 5 Wochen davor kein Antibiotikum ein.

Bei einem Studenten (ID 137) wurde ein MRSA im 2. und 3. Abstrich nachgewiesen, welcher eine Resistenz für Penicillin, Cephazolin und Ciprofloxacin aufwies. Der erste entnommene Abstrich war negativ. Eine Einnahme von Antibiotika wurde bei allen drei Befragungen verneint.

Tabelle 6: Antibiotikaresistenzen in % bei den Studenten.

AB	1. Abstrich		2. Abstrich		3. Abstrich		Abstriche gesamt	
	%	Anteil	%	Anteil	%	Anteil	%	Anteil
GM	0,0	(0/36)	0,0	(0/31)	0,0	(0/39)	0,0	(0/106)
P	69,4	(25/36)	77,4	(24/31)	56,4	(22/39)	67,0	(71/106)
CZ	0,0	(0/36)	3,2	(1/31)	2,6	(1/39)	1,9	(2/106)
SXT	0,0	(0/36)	0,0	(0/31)	0,0	(0/39)	0,0	(0/106)
E	8,3	(3/36)	9,7	(3/31)	15,4	(6/39)	11,3	(12/106)
CIP	0,0	(0/36)	3,2	(1/31)	2,6	(1/39)	1,9	(2/106)
gesamt	30,8	(36/117)	24,6	(31/127)	31,0	(39/126)		

AB: Antibiotikum
 GM: Gentamycin
 P: Penicillin
 CZ: Cephazolin
 SXT: Cotrimoxazol
 E: Erythromycin
 CIP: Ciprofloxacin

Einen direkten Vergleich der Antibiotikaresistenzen aller Entnahmen zwischen Patienten und Studenten gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Resistenzvergleich aller positiven Abstriche

Antibiotikum	Patienten		Studenten	
	%	Anteile	%	Anteile
Gentamycin	0,9	(1/106 ¹)	0,0	(0/106 ²)
Penicillin	69,8	(74/106)	67,0	(71/106)
Cephazolin	3,8	(4/106)	1,9	(2/106)
Cotrimoxazol	0,0	(0/106)	0,0	(0/106)
Erythromycin	7,6	(8/106)	11,3	(12/106)
Ciprofloxacin	4,7	(5/106)	1,9	(2/106)

¹: alle positiven Abstriche der Patienten

²: alle positiven Abstriche der Studenten

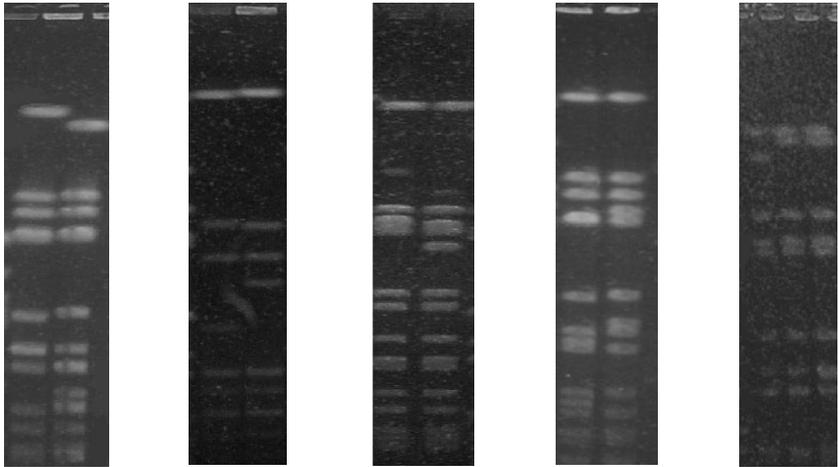
Insgesamt war bei beiden Kollektiven (Patienten und Studenten) jeweils nur eine Person mit MRSA (Cephazolin-Resistenz) besiedelt.

3.6 Bandenveränderung in der Pulsfeld–Gel-Elektrophorese

Die DNA–Bandenmuster der Isolate von Patienten und Studenten wurden jeweils miteinander verglichen und nach Abweichungen in Bandenpositionen, die z. B. neu aufgetretene Antibiotikaresistenzen begründen, gesucht.

Bei drei Patienten konnte eine Bandenveränderung nachgewiesen werden. (Abb. 7). Der Patient mit der ID 64 zeigte im Intensivabstrich im Vergleich zum präoperativen Abstrich eine Bandenveränderung. In diesem Isolat wurde bei diesem Patienten neu aufgetretene Resistenzen für Gentamycin und Ciprofloxacin registriert (antibiotische Medikation: s. o. Kap. Antibiotikaresistenzen). Die anschließende Abstrichentnahme auf der chirurgischen Station war negativ. Die Rückantworten wurden von dem Patienten nicht eingesendet und standen somit für die mikrobiologische Analyse nicht zur Verfügung. Eine weitere Veränderung im DNA-Bandenmuster konnte bei dem Patienten mit der

ID 75 beschrieben werden. Der Patient war im präoperativen Abstrich und in der ersten Rückantwort *S. aureus* positiv, in den übrigen Entnahmen (2. und 3. Abstrich, 2. und 3. Rückantwort) negativ. Bei der Resistenzbestimmung der beiden Isolate zeigte sich keine Veränderung. Ein anderer Patient (ID 118) zeigte ebenfalls im Vergleich zum präoperativen Abstrich im Intensivabstrich eine Bandenveränderung. Zu einer Änderung im Resistenzmuster führte die Bandenverschiebung nicht. Der dritte entnommene Abstrich auf der chirurgischen Station wurde negativ getestet, die Rückantworten von dem Patienten nicht zurück geschickt.



A: Patient
ID 64
Präop. AS und
Intensiv AS

B: Patient
ID 75
Präop. AS und
1. RA

C: Patient
ID 118
Präop. AS und
Intensiv AS

D: Student
ID 73
1. und 2. AS

E: Student
ID 96
1. und 2. AS

Abbildung 7:

A: Hier sieht man zwei Isolate des gleichen Genotyps eines Patienten. Eine Bandenverschiebung ist erkennbar.

B: Auch hier wurden zwei Isolate des gleichen Genotyps eines Patienten analysiert. Die beiden Isolate zeigen Bandenveränderungen

C: Eine Bandenveränderung ist auch in den beiden Isolaten dieses Patienten erkennbar.

D: Auf Position D in der Abbildung sieht man zwei Spuren unterschiedlicher Isolate des gleichen Genotyps von einem Studenten.

E: Hier ist eine Bandenveränderung vom ersten zum zweiten Abstrich erkennbar.

AS: Abstrich

RA: Rückantwort

In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen konnten zwei Bandenveränderungen (Studenten ID 73 und 96) notiert werden (Abb. 7). Eine Änderung des Resistenzmusters war nicht zu beobachten.

Tabelle 8: Erstisolate und positive Folgeisolate der Patienten

ID	Erstisolat ¹	Folgeisolat ²	Veränderung ³	Zeit ⁴ [Tage]	Zahl der Ereignisse
1	PO	I	Nein	7	
4	PO	I	Nein	1	
8	PO	I	Nein	3	
12	PO	I	Nein	2	
18	PO	I	Nein	2	
22	PO	I	Nein	2	
26	PO	I	Nein	2	
32	PO	S	Nein	8	
52	I	S	Nein	2	
58	PO	I	Nein	5	
64	PO	I	Ja	4	1
68	PO	I	Nein	1	
71	PO	I	Nein	1	
75	PO	RA1	Ja	38	1
84	PO	S	Nein	13	
93	RA2	RA3	Nein	184	
97	PO	I	Nein	1	
99	PO	S	Nein	7	
100	S	RA1	Nein	28	
101	PO	I	Nein	1	
105	PO	I	Nein	6	
106	PO	RA1	Nein	34	
109	PO	I	Nein	1	
114	PO	I	Nein	1	
117	PO	S	Nein	3	
118	PO	I	Ja	5	1
119	PO	S	Nein	6	
121	PO	S	Nein	10	
126	PO	RA1	Nein	37	

127	PO	I	Nein	5
139	I	RA1	Nein	38
144	PO	I	Nein	1
151	PO	I	Nein	1
158	PO	I	Nein	2
164	PO	I	Nein	18

Tabelle 9: Erstisolate und positive Folgeisolate der Studenten.

ID	Erstisolat ¹	Folgeisolat ²	Veränderung ³	Zeit ⁴ [Tage]	Zahl der Ereignisse
4	AS1	AS2	Nein	42	
15	AS1	AS2	Nein	42	
20	AS1	AS2	Nein	42	
21	AS1	AS3	Nein	77	
25	AS1	AS2	Nein	42	
32	AS1	AS2	Nein	42	
34	AS1	AS2	Nein	42	
44	AS1	AS2	Nein	42	
47	AS2	AS3	Nein	35	
48	AS1	AS3	Nein	77	
50	AS1	AS2	Nein	42	
55	AS2	AS3	Nein	35	
63	AS1	AS2	Nein	42	
64	AS1	AS2	Nein	42	
65	AS1	AS3	Nein	77	
69	AS1	AS2	Nein	42	
73	AS1	AS2	Ja	42	1
74	AS1	AS2	Nein	42	
88	AS1	AS3	Nein	77	
89	AS2	AS3	Nein	35	
96	AS1	AS2	Ja	42	1

97	AS1	AS2	Nein	42
123	AS1	AS2	Nein	42
126	AS1	AS2	Nein	42
129	AS1	AS3	Nein	77
131	AS1	AS2	Nein	42
135	AS1	AS2	Nein	42
137	AS2	AS3	Nein	35
139	AS1	AS3	Nein	77
141	AS1	AS2	Nein	42
143	AS1	AS2	Nein	42

¹ : Erstes *S. aureus* positiv getestetes Isolat

² : Nächstes Folgeisolat, welches *S. aureus* positiv getestet wurde

³ : Bandenveränderung im Folgeisolat

⁴ : Zeitdifferenz zwischen dem Erstisolat und dem Folgeisolat

PO: Präoperativer Abstrich

I: Abstrich auf der Intensivstation

S: Abstrich auf der chirurgischen Station

RA1-3: Rückantworten 1 - 3

AS1-3: Abstrich 1 – 3

Es wurden nur diejenigen Studenten berücksichtigt, bei denen alle drei Abstriche zur Analyse zur Verfügung standen.

3.7 Zusammenhang zwischen Genotyp und Resistenz

Jedem Genotyp der Patienten und Studenten wurden die Antibiotikaresistenzen für Gentamycin, Penicillin, Cephazolin, Cotrimoxazol, Erythromycin und Ciprofloxacin gegenübergestellt (Tabelle 10 und 11).

Bei den Patienten zeigten Klone der Genotypen 7, 36 und 2 den höchsten Anteil einer Penicillin-Resistenz (90,0%, 85,7%, 83,3%). Staphylokokken des Genotyps 1 wiesen eine Penicillin-Resistenz von 75,0% auf, die des Genotyps 31 die geringste mit 40,0%. Ein Patient hatte den Genotyp 154. Dieser war Penicillin-resistent.

Bei einem Patienten (ID 26) wurde eine MRSA-Nasenkolonisation nachgewiesen. Dieser methicillin-resistente *S. aureus* hatte den Genotyp 31

und wies Resistenzen für Penicillin, Cephazolin, Erythromycin und Ciprofloxacin auf (CZ, E und CIP: 11,1%).

Ein Patient der Studie (ID 64), dem der Genotyp 108 zugewiesen wurde, zeigte eine Gentamycin-, Penicillin- und Ciprofloxacin-Resistenz (GM, P und CIP: 50,0%).

Eine Erythromycin-Resistenz konnte bei einem Patienten (ID 105) mit dem Genotyp 154 nachgewiesen werden.

Bei den Studenten wurden die Genotypen 7, 36, 31, 2, 108 und 54 am häufigsten nachgewiesen. Staphylokokken der Genotypen 2, 36 und 7 zeigten die höchsten Resistenzen für Penicillin (83,3%, 71,4% und 70,0%). Der Genotyp 54 wies Penicillin-Resistenzen von 66,7% auf. Die geringste Häufung zu einer Penicillin-Resistenz zeigten die Genotypen 108 und 31 (beide 33,3%)

Erythromycin-Resistenzen wurden bei Staphylokokken der Genotypen 54 (33,3%), 7 (20,0%), 31 (33,3%) und 36 (14,3%) registriert.

Auch bei den Studenten (ID 137) konnte ein MRSA im 2. und 3. Abstrich typisiert werden (GT 139). Dieser Erreger war Penicillin-, Cephazolin- und Ciprofloxacin-resistent (CZ 50,0%, CIP 50,0%).

Tabelle 10: Antibiotikaresistenzen in % der Genotypen der Patienten.

GT Patienten	AS	GM	P	CZ	E	CIP
n	% Anteile		% Anteile	% Anteile	% Anteile	% Anteile
1	4	7	75,0 (3/4)			
2	6	10	83,3 (5/6)			
7	9	20	90,0 (9/10) ¹			
31	9	22	40,0 (4/10) ¹	11,1 (1/9)	11,1 (1/9)	11,1 (1/9)
36	7	16	85,7 (6/7)			
108	2	2	50,0 (1/2)			50,0 (1/2)
154	1	4	100,0 (1/1)		100,0 (1/1)	

¹: Diese Patienten zeigten einen Wechsel im Resistenzmuster. Sie wurden zur Berechnung der Korrelation zwischen Genotyp und Resistenz doppelt gezählt.

Tabelle 11: Antibiotikaresistenzen in % der Genotypen bei den Studenten.

GT	Studenten	Positive Abstriche	P		CZ		E		CIP	
			n	%	Anteile	%	Anteile	%	Anteile	%
2	5	11	83,3	(5/6 ¹)						
7	10	20	70,0	(7/10)			20,0	(2/10)		
31	6	13	33,3	(2/6)			33,3	(2/6)		
36	7	14	71,4	(5/7)			14,3	(1/7)		
54	3	5	66,7	(2/3)			33,3	(1/3)		
108	3	6	33,3	(1/3)						
139	2	4	100,0	(2/2)	50,0	(1/2 ²)			50,0	(1/2 ²)

¹: Diese Studenten zeigten einen Wechsel im Resistenzmuster. Sie wurden zur Berechnung der Korrelation zwischen Genotyp und Resistenz doppelt gezählt.

²: MRSA

GT: Genotyp

Antibiotika: GM (Gentamycin), P (Penicillin), CZ (Cephazolin), E (Erythromycin), CIP (Ciprofloxacin).

Die *S. aureus*-Isolate des GT 31 zeigten mit 33,3% eine geringere Penicillin-Resistenz als die übrigen Genotypen.

Für keinen der Genotypen ist die Penicillin-Resistenz signifikant höher oder niedriger im Vergleich zu den anderen Genotypen (exakte Vierfeldertests nach Fisher, p-Werte > 0,019, Signifikanzniveau hier jedoch $0,05/7 = 0,007$ nach Adjustierung für multiples Testen mit Bonferroni-Methode).

3.8 Neukolonisation mit *Staphylococcus aureus* im Krankenhaus und Übertragungen von *Staphylococcus aureus*

3.8.1 Neukolonisation von Patienten

Bei acht Patienten konnte eine *S. aureus*-Besiedlung erstmalig während des Krankenhausaufenthaltes registriert werden, d. h. diese Patienten waren im präoperativen Abstrich negativ und wurden im Laufe des Krankenhausaufenthaltes positiv (Tabelle 12). Zwei davon (Patienten ID 52, 80)

wurden in den Rückantworten negativ, bei einem weiteren Patienten (ID 139) konnte von drei eingegangenen Rückantwort Proben eine positiv getestet werden. Bei einem Patienten (ID 100) waren alle drei Abstriche aus den Rückantworten *S. aureus* positiv. Von den anderen 4 Patienten (Patienten ID 63, 95, 131 und 141) wurden keine Rückantworten zurück geschickt.

Tabelle 12: Neukolonisation im Krankenhaus

Patienten ID	Geno- typ	Abstriche					
		Präoperativ	Intensiv	Station	Rückantworten		
					1	2	3
52	158	-	+	+	-	-	-
63	2	-	+	-			
80	157	-	+	-	-	-	-
95	145	-	+	-			
100	36	-	-	+	+	+	+
131	7	-	-	+			
139	36	-	+	-	+	-	-
141	31	-	+	-			

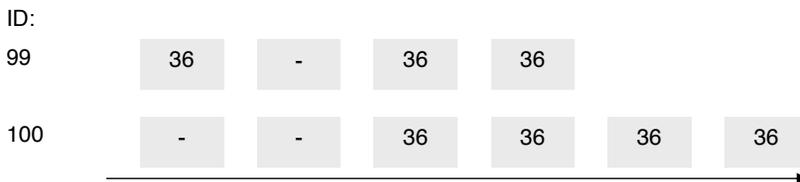
Vier Patienten (ID 100, 131, 139 und 141) könnten ihren Staphylokokkus von anderen Patienten dieser Studie erhalten haben (s. Kapitel 3.8.2. *S. aureus* Übertragungen). Bei den anderen Patienten (ID 52, 63, 80, 95) gibt es keinen Hinweis auf eine Übertragung von *S. aureus*.

3.8.2 *Staphylococcus aureus* Übertragungen

Nach dem operativen Eingriff wurde jeder Patient auf die Intensivstation A5 Ost/Nord verlegt. Hier kam es zu zeitlichen und örtlichen Überschneidungen von Patienten der Studie, d. h. Patienten lagen zur selben Zeit auf der

Intensivstation im gleichen oder auch verschiedenen Zimmern, oder Patienten hatten zu unterschiedlichen Intensivaufenthalten den gleichen Bettplatz. Eine Übertragung von Staphylokokken wäre somit z. B. durch das Pflegepersonal oder der Oberfläche von Gegenständen möglich gewesen. Der übertragene *S. aureus* des neu Infizierten sollte dann dem gleichen Genotyp des Überträgers entsprechen. Nach dem Intensivaufenthalt von mindestens einem Tag wurden die Patienten auf die chirurgische Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie verlegt. Auch hier kam es zum Zusammentreffen von Patienten der Studie, wobei auch hier eine Übertragung von Staphylokokken möglich war.

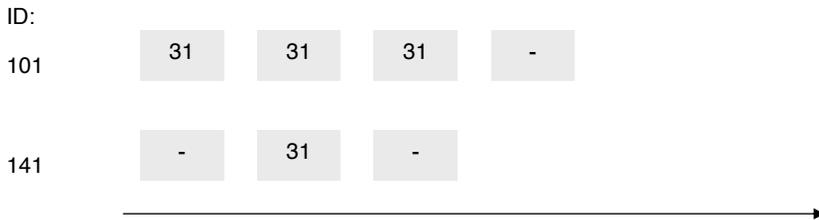
Bei den zeitlichen Überschneidungen von Patienten auf der Intensivstation (Abbildung 8) wäre in einem Fall die Übertragung möglich gewesen. Die Patienten mit den ID 99 und 100 befanden sich über zwei Tage gemeinsam auf der Intensivstation in verschiedenen Krankenzimmern. Der Patient mit der ID 99 war im präoperativen, im stationären Abstrich und in der ersten Rückantwort positiv. Auf Intensiv ließ sich bei diesem Patienten keine Kolonisation nachweisen, sie ist aber dennoch nicht auszuschließen. Der Patient mit der ID100, der im präoperativen Abstrich und auf der Intensivstation negativ getestet wurde, hatte bei der stationären Entnahme einen positiven Befund, er war auch weiterhin in den drei Rückantworten positiv. Eine Übertragung von Staphylokokken von Patient (ID 99) zu Patient (ID100) wäre auf der Intensivstation oder auch später auf der chirurgischen Station (s. u.) möglich gewesen.



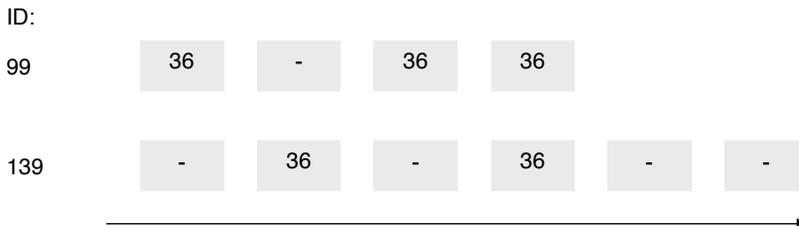
Übertragung von ID 99 auf ID 100 möglich.
Abbildung 8: Zeitliche Überschneidungen von Patienten auf der Intensivstation
Zahl im Kasten: Genotyp

Bei einigen Patienten kam es zur Nutzung gleicher Intensivbettenplätze (Abb. 9). Bei den Patienten mit den Genotypen 31 (ID 101 und 141) wäre eine Übertragung vom Patienten mit der ID 101 auf den Patienten mit der ID 141 möglich gewesen.

Der Patient mit der Patienten ID 139 war im Intensivabstrich erstmalig positiv. Eine Übertragung vom Patienten davor (ID 99) wäre denkbar gewesen.



Übertragung von ID 101 auf ID 141 möglich



Übertragung von ID 99 auf ID 139 möglich

Abbildung 9: Nutzung gleicher Intensivbettenplätze

Auch auf den chirurgischen Stationen kam es zum Zusammentreffen von Patienten (Abbildung 10). Eine Übertragung von Staphylokokken könnte in zwei Fällen stattgefunden haben. Beispielsweise war der Patient mit der ID 131 erstmalig auf der chirurgischen Station positiv. Eine Übertragung von dem Patienten mit der ID 121 wäre möglich gewesen. Auch der Patient mit der ID 100 könnte seinen *S. aureus* von dem Patienten mit der ID 99 erhalten haben (siehe auch oben: Übertragung auf der Intensivstation).

ID:			
121	7	-	7
131	-	-	7

Übertragung von ID 121 auf ID 131 möglich
 Abbildung 10: Zeitliche Überschneidungen von Patienten auf der chirurgischen Station.

Bei einem Patienten der Studie (ID 084) wurde im 3. Abstrich ein Stammwechsel nachgewiesen (1. Abstrich GT 2, 2. Abstrich war negativ, 3. Abstrich GT 146). Es wurde jedoch bei keinem weiteren der Patienten der Studie dieser GT nachgewiesen, so dass eine *S. aureus* Übertragung von einem anderen Patienten dieses Kollektivs auf den Patienten mit der ID 084 ausgeschlossen werden konnte.

3.8.3 Schützt eine *Staphylococcus aureus*-Besiedlung vor einer Neukolonisation (Interferenz)

Von den 153 Patienten waren 115 Patienten in der ersten Entnahme negativ. Von diesen 115 Patienten waren dann 8 Patienten im Laufe des Krankenhausaufenthaltes *S. aureus* positiv. Dies sind 7,0% (8/115) der initial negativen Patienten.

Bei den Studenten wurden 23,5% (19 von 81) der initial negativen Personen in den Nachfolgeuntersuchungen mindestens einmal *S. aureus* positiv getestet. Es kann hierbei jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Probanden bei der Initialen Probenahme als falsch negativ bewertet wurden.

Bei den 38 initial positiven Patienten und den 36 initial positiven Studenten waren ein bzw. drei Stammwechsel zu beobachten. Der Patient und die zwei Studenten waren allerdings bei der Probenentnahme vor dem beobachteten Stammwechsel *S. aureus* negativ. Damit konnte bei diesen Personen kein

direkter Stammwechsel bei einer persistenten Kolonisation nachgewiesen werden. Der dritte Student hatte seine zweite Probe nicht abgegeben.

Da kein Patient während des Aufenthaltes mit MRSA besiedelt wurde, kann die eingangs gestellte Frage ob eine bestehende Nasenkolonisation vor MRSA-Besiedlung schützt nicht geklärt werden.

3.9 Infektionen von *Staphylococcus aureus*-Trägern

S. aureus ist als humanpathogener Keim ursächlich für eine Reihe verschiedener Infektionen wie z. B. Haut- und Weichteilinfektionen, Endokarditiden, Osteomyelitiden aber auch Septikämien. Im Besonderen trifft dies für intensivmedizinisch hospitalisierte *S. aureus*-Träger zu. So liegt ein weiterer Aspekt dieser Studie in der Erfassung von Infektionen dieser Patienten. Auf der anästhesiologischen Intensivstation wurde bei jedem der 153 Patienten routinemäßig mindestens ein Nasenabstrich sowie ein Trachealabstrich entnommen, bei begründetem Verdacht auf eine Infektion auch Abstriche von Kathetern oder Drainagen sowie Wundabstriche.

Bei zwei Patienten (ID 22 und 127) der Studie konnten *S. aureus* in Abstrichen (Wundabstriche und Abstriche ohne nähere Angabe) nachgewiesen werden. Bei beiden Patienten wurde präoperativ und auf der Intensivstation eine nasale Besiedlung registriert. Der Patient mit der ID 22 erhielt im Rahmen seines operativen Eingriffes (aortocoronarer Venenbypass) Cephazolin für zwei Tage. Bei dem Patienten mit der ID 127 (ebenfalls aortocoronarer Venenbypass) wurde in den *S. aureus* positiven Abstrichen weitere Erreger nachgewiesen (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*). Als antibiotische Therapie wurde Tazobac (Piperacillin + Tazobactam) für 8 Tage verabreicht. Damit waren bei nur zwei Patienten Hinweise für eine *S. aureus*-Infektion zu finden. Beide Patienten gehörten zu Gruppe der persistent kolonisierten Patienten. Damit ist ein endogener Infektionsweg wahrscheinlich.

4. Diskussion

4.1 Prävalenz von *Staphylococcus aureus* bei intensivmedizinisch betreuten Patienten

In dieser Arbeit wurden von 153 Patienten und 134 Studenten Nasenabstriche auf das Vorhandensein von *S. aureus* untersucht. 16,7% (106/635) der Patientenabstriche und 28,6% (106/370) der Studentenabstriche waren *S. aureus* positiv. 2,6 % (4/153) der Patienten und 16,7 % (17/102) der Studenten waren bei allen Untersuchungen *S. aureus* positiv und können als persistente *S. aureus*-Träger angesehen werden. Die niedrigere Prävalenz bei den Patienten ist vermutlich durch die regelmäßige Antibiotikatherapie begründet und wird in der Dissertation von Ester Lauzana eingehend diskutiert.

Bei den Patienten konnten 31,4% (48/153) intermittierende Träger ermittelt werden, immer negativ, d. h. in allen entnommenen Abstrichen, waren 66% (101/153) der Patienten.

Bei den gesunden Kontrollpersonen waren 22,5% (23/102) der Studenten intermittierende Träger. Der Anteil der Nicht-Träger konnte mit 60,8% (62/102) angegeben werden.

Der Vergleich der gesammelten Daten zeigt in der Dissertation von Ester Lauzana in der Gruppe der Patienten eine geringere Rate an persistierenden Trägern als in der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Dagegen konnte bei den Patienten einen höheren Anteil an intermittierenden *S. aureus*-Trägern ermittelt werden. Bei den Nicht-Trägern gab es keinen Unterschied beider Gruppen.

Die Frage inwiefern hospitalisierte Patienten im Vergleich zu nicht hospitalisierten Personen eine höhere *S. aureus*-Prävalenz zeigen ist umstritten. Zwei Arbeiten deuten auf einen höheren Anteil von *S. aureus*-Trägern in den Patientenkollektiven hin.

In einer Studie von Hu und Mitarbeitern [30] wurde die *S. aureus*-Nasenkolonisation von Patienten und gesunden Probanden untersucht. Hier fand sich im Ergebnisvergleich zwischen den beiden Gruppen bei den Patienten eine höhere Anzahl persistierender und intermittierender Träger. Der Anteil der Nicht-Kolonisierten war bei den Kontrollpersonen höher als bei den Patienten. Eine weitere vergleichbare Studie wurde von Nouwen et al. [61] durchgeführt. Hier wurde der Anteil persistierender Träger bei Patienten und Kontrollpersonen mit 30% bzw. 29% angegeben, die Anzahl der intermittierenden *S. aureus*-Träger lag jedoch hier bei den gesunden Kontrollpersonen (31%) höher als bei den Patienten (16%). Im Vergleich dazu war in unserer Studie die Anzahl der persistierenden Träger bei den Patienten geringer als bei der Studenten. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Einnahme von Antibiotika sein. In der Arbeit von Hu et al. nahmen die Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes keine Antibiose ein, in unserer Arbeit bekamen alle Patienten perioperativ Cefuroxim. In der Studie von Nouwen und Mitarbeiter gibt es keine Angaben über Antibiotikaeinnahmen.

In einer anderen von Vandenbergh et al. [102] 1988 und 1995 angelegten Studie wurde bei gesunden erwachsenen Probanden der Verlauf der persistierenden Kolonisation beschrieben. Unter den getesteten Studienteilnehmer wurden zu Beginn der Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von 12 Wochen mehr persistierende als intermittierende Träger dokumentiert. Bei der 8 Jahre später durchgeführten Kontrolle der persistierenden Träger konnte jedoch nicht bei allen eine Besiedlung nachgewiesen werden. So kann der Kolonisationsstatus nicht immer zuverlässig bestimmt werden. Er ist von verschiedenen Variablen, wie die Anzahl der Bakterien im Vestibulum nasi, optimalen Wachstumsbedingungen [20], aber im Wesentlichen von der Studiendauer und dem Intervall der Probenentnahme abhängig. Langzeitstudien mit kurzem Entnahmeintervall sind derzeit nicht verfügbar [102].

Eriksen et al. [20] konnten bei gesunden Personen eine im Vergleich zum intermittierenden Trägeranteil geringere Anzahl an persistierenden Trägern nachweisen.

In vergleichbaren Publikationen über die nasale *S. aureus*-Besiedlung von Patienten und gesunden Individuen sind Kolonisationsanteile von 20% bis 55% - für persistierende Träger 10% bis 35%, für die intermittierende *S. aureus*-Kolonisation 20% bis 75% - beschrieben. Auch die Angaben über Nicht-Träger schwanken z. T. erheblich und sind mit Anteilen von 5% bis 70% angegeben [102]. Diese Variation der Ergebnisse ist z. T. auf Unterschiede in der Wahl der Studienteilnehmer (Studenten, medizinischen Personal, Blutspender, hospitalisierte Patienten), in der Verwendung von Labormaterialien und Transportmedien, der Inkubationszeit der ausplattierten Agarplatten, sowie in der Definition des Trägerstatus, zurückzuführen [102, 20]. Die von Eriksen et al. (s. o.) durchgeführte Untersuchung verdeutlicht den Einfluss der Inkubationszeit auf das Testergebnis. Bei einer längeren Inkubationszeit (2 Tage versus 7 Tage) stieg der Kolonisationsanteil v. a. in der Gruppe der intermittierenden Träger. Hier waren die Unterschiede der *S. aureus* positiven Testergebnisse am deutlichsten zu erkennen. Dadurch ist es möglich, dass diese Träger in verschiedenen Studien als falsch negativ bewertet werden. Die Ermittlung der genauen Anzahl solcher *S. aureus*-Träger ist ohne eine Optimierung der Kultivierungstechniken schwer möglich, da diese aber wahrscheinlich auch mit einer Erhöhung des Infektionsrisikos verbunden sind, dennoch erforderlich.

Auch in unserer Studie sind Patienten in 13 Fällen zwischen zwei positiven Abstrichen als *S. aureus* negativ befundet worden. Da es hier nur in einem Fall zum Stammwechsel kam, kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten auch zwischenzeitlich noch *S. aureus* positiv waren, diese Besiedlung aber nicht detektiert wurde. Aussagen über die Sensitivität der Methoden sind kaum möglich, da es keinen „Goldstandard“ zur Bewertung der Kolonisation gibt.

In unserer Arbeiten wurden die Proben 48 h inkubiert und anschließend über Nacht eine Anreicherungskultur angelegt. Trotz optimaler Probenaufarbeitung können aufgrund zu geringer Inkubationszeiten falsch negative Proben nicht ausgeschlossen werden. Es ist wahrscheinlich, dass die *S. aureus*-Dichte in der

Nase auch bei persistenten Trägern zeitweise unter die Nachweisgrenze sinkt. Dafür spricht, dass auch in der vorliegenden Studie bei 12 Personen der gleiche Stamm nach zwischenzeitlich negativem Befund wieder isoliert werden konnte. Alternativ könnten diese Personen zwischenzeitlich an anderen Körperstellen besiedelt gewesen sein. Dies könnte zu einer Re-Kolonisation geführt haben.

Für die Kriterien zur Identifizierung des Trägerstatus wurden bis heute keine standardisierten Richtlinien definiert, sie variieren von Studie zu Studie. So werden von Nouwen et al. [62] sowie Hu und Mitarbeitern [30] diejenigen Patienten als persistierende Träger angegeben, bei denen in allen Abstrichen ein Besiedlung nachzuweisen war. In vergleichbaren Arbeiten wird die persistierende Kolonisation als Carrier Index (positive Isolate eines Patienten / alle positiven Isolate) größer 0,8–0,9 definiert, die intermittierende Besiedlung mit Indexwerten zwischen 0,1–0,5 bis 0,7–0,8 [102, 20] angegeben. Einige Autoren unterscheiden in der Gruppe der intermittierenden Träger weiter zwischen häufiger und gelegentlicher Kolonisation [20]. Vandenberghe wiederum ist der Meinung, nur diejenigen Träger als persistierend einzustufen, bei denen in den folgenden Kontrollentnahmen auch nach Jahren der gleiche Erregerstamm gefunden werden konnte.

4.2 Zusammenhang der Kolonisation mit klinischen Parametern

Die Ergebnisse zahlreicher Studien haben durchgängig gezeigt, dass Gesundheitszustand und Krankenanamnese sowie das Alter der Probanden wesentliche Einflussfaktoren für eine Nasenkolonisation darstellen. Im Ergebnisvergleich bei den chronischen Wunden, den malignen Erkrankungen und der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ist die Auswertung aufgrund geringer Patientenzahlen eingeschränkt möglich. Im Folgenden soll daher nur auf die Parameter Alter, Diabetes, Hospitalisierung und Antibiose näher eingegangen werden.

In einer Studie von Lamikanra et. al. [44] wurde die nasale Kolonisation verschiedener Altersgruppen zwischen 9 und 32 Jahren miteinander verglichen. Es konnte ein Rückgang der Kolonisationsanteile mit steigendem Alter registriert werden. In einer von Nouwen und Mitarbeitern [61] publizierten Arbeit, in der die *S. aureus*-Trägeranteile zwischen jungen und älteren gesunden Probanden beobachtet wurden, waren in der Gruppe der älteren Teilnehmer, (durchschnittliches Alter 73 Jahre) im Vergleich zu den jüngeren Probanden (durchschnittliches Alter 29 Jahre) mehr persistente Träger zu verzeichnen. In weiteren Studien wurde ebenfalls ein Anstieg der *S. aureus*-Prävalenz in Abhängigkeit mit zunehmendem Alter beobachtet [83, 50]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei Säuglingen hohe *S. aureus*-Kolonisationsanteile ermittelt werden können. In den darauffolgenden Jahren ist ein Abfall und anschließend mit zunehmendem Alter erneut ein Anstieg der *S. aureus*-Trägeranteile zu beobachten.

In einer weiteren Studie konnte jedoch kein statistischer Zusammenhang zwischen der Kolonisation und dem Alter der Studienteilnehmer festgestellt werden [20]. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten im Durchschnitt 65 Jahre. Inwiefern die niedrige Prävalenz bei den Patienten ursächlich mit dem höheren Alter zusammenhängt kann jedoch nicht abschließend bewertet werden. Weitere Faktoren wie häufigere Antibiotikatherapie bei der Patientengruppe könnten dieses Ergebnis ebenfalls beeinflusst haben.

In der vorliegenden Studie waren 29,4% (45/153) mit Diabetes mellitus eingeschlossen. Die Diabetiker waren mit 33,3% (15/45) im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant häufiger mit *S. aureus* besiedelt. Insgesamt 16 Diabetiker waren insulinpflichtig, diese waren aber mit 12,5% (2/16) nicht häufiger mit *S. aureus* kolonisiert als die nicht mit Insulin behandelten Diabetiker.

In der Literatur wird insbesondere der insulinpflichtige Diabetes (Typ 1 sowie Typ 2) verschiedlich mit einer höheren *S. aureus*-Nasenkolonisation korreliert. In der Studie von Tamer et al [91] wurde der Anteil der *S. aureus*-Nasenkolonisation bei Typ 2 Diabetikern untersucht. Die Ergebnisanalyse

offenbarte ein signifikant erhöhtes Kolonisationsrisiko für Patienten mit einem Insulin therapierten Diabetes mellitus (IDDM; insulin dependend diabetes mellitus). Dagegen konnte keine signifikante Differenz zwischen den nicht mit Insulin therapierten Diabetikern (NIDDM; non insulin dependend diabetes mellitus) und den gesunden Kontrollpersonen gefunden werden.

Auch in der von Tuazon und Mitarbeitern [96] angelegten Studie, in der die Trägeranteile von Diabetikern - mit Insulin oder oralen Antidiabetika therapiert - miteinander verglichen wurden, war in der Gruppe der IDDM Patienten ein signifikant höherer Trägeranteil (34%) als in den Gruppen der NIDDM und der gesunden Kontrollpersonen (beide 11%) zu beobachten.

Weshalb eine Therapie mit Insulin im Vergleich zur Einnahme von oralen Antidiabetika zu steigenden *S. aureus*-Trägeranteilen führt ist noch nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Begründung dafür könnte nach Tuazon die tägliche parenterale Selbstmedikation der Patienten sein. Durch die subkutane Insulinapplikation kommt es durch Mikrotraumatisierung der Haut zur Invasion von Staphylokokken in die Blutbahn. Einen weiteren Anhaltspunkt zur Bestätigung dieser Theorie sieht Tuazon in den bei Drogenabhängigen steigenden *S. aureus*-Trägeranteilen [95]. Auch in einer Arbeit von Kluytmans et al. [40], in der Ergebnisse verschiedener Studien miteinander verglichen wurden, konnte für Patienten mit einem IDDM und Patienten mit intravenöser Medikamentenapplikation ein signifikant höheres Kolonisationsrisiko gefunden werden.

Ein besonderes Risiko besteht für Diabetiker mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. So konnte in einer Arbeit von Luzar et. al. [51] ein Trägeranteil von 45% bei Patienten mit Niereninsuffizienz gefunden werden, bei den Dialysepatienten, welche gleichzeitig an einem Diabetes mellitus litten, stieg der Kolonisationsanteil auf 77%. In einer anderen von Saxena und Mitarbeitern [83] durchgeführten Studie über die *S. aureus*-Kolonisation (MSSA und MRSA) bei hämodialysepflichtigen Typ 2 Diabetikern konnten Trägeranteile von 72,4% ermittelt werden.

Ebenfalls ein erhöhtes Kolonisationsrisiko für MRSA haben Patienten mit Krankenhausaufenthalten innerhalb der letzten 6 Monate. In der Arbeit von Lucet und Mitarbeiter [50] wurde die Häufigkeit nasaler MRSA in Abhängigkeit klinischer Parameter untersucht. Patienten mit einer Antibiotikaanamnese oder Klinikaufenthalte des vorangegangenen Jahres zeigten höhere MRSA-Trägeranteile. Die Daten der Studie gesammelt in 14 französischen Intensivstationen deuten auf ein erhöhtes Risiko für solche Patienten hin. Klinikaufenthalte innerhalb der letzten 5 Jahre korrelierten hier mit einer steigenden MRSA-Besiedlung. Bei Patienten welche direkt von anderen Abteilungen (v. a. bei einem Aufenthalt länger 21 Tage) auf die Intensivstationen verlegt wurden waren signifikant mehr MRSA-Träger zu verzeichnen. Vergleichbare Ergebnisse wurden 2002 von Porter und Arbeitsgruppe [73] publiziert. Patienten, welche direkt von anderen Krankenhäusern auf die Intensivstation verlegt wurden, waren häufiger mit einem MRSA oder einem MSSA besiedelt. In einer anderen Studie [91] konnte für Diabetiker mit einem vorangegangenen Klinikaufenthalt ebenfalls ein signifikant höheres Kolonisationsrisiko errechnet werden.

Grundmann und Mitarbeiter [29] konnten zeigen, dass eine nasale Besiedlung mit MRSA-Stämmen häufiger bei Patienten mit einem stationären Aufenthalt in den letzten 6 Monaten zu finden ist. Ebenfalls höhere MRSA-Trägeranteile wiesen Patienten auf, welche in den letzten 6 Monaten Antibiotika eingenommen hatten. Allerdings beschränkten sich beide Risikofaktoren auf MRSA, bei den MSSA gab es keinen Zusammenhang zwischen der Kolonisationshäufigkeit und der Einnahme von Antibiotika bzw. Klinikaufenthalte in der Krankenanamnese.

Dies ist in Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen, bei denen kein Einfluss der Hospitalisierung und/oder vorangegangener Antibiose auf den Trägerstatus gefunden werden konnte. Man kann daher annehmen, dass Hospitalisierung und Antibiose nur den Anteil der MRSA erhöhen nicht jedoch den Trägerstatus mit *S. aureus* generell. Dieser scheint eher erniedrigt zu werden. Es wäre durchaus denkbar, dass z. B durch die häufige Antibiose die Patienten

vorübergehend *S. aureus* negativ werden. Dies könnte infolge die Kolonisation mit MRSA während einer Hospitalisierung erhöhen.

Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Fisher Vierfeldertest herangezogen. Diese lagen bereits alle über dem Signifikanzniveau von 5%, ohne dass für multiples Testen adjustiert wurde.

4.3 Infektionen mit *Staphylococcus aureus*

Aus der Literatur ist bekannt, dass die *S. aureus*-Nasenkolonisation v. a. mit MRSA als wichtiger Risikofaktor für eine *S. aureus*-Infektion angesehen wird. Häufig sind hierbei respiratorische Infektionen [120], Bakteriämien [112] und chirurgische Wundinfektionen [39, 13].

Die zwei einzigen Patienten mit Hinweis für postoperative Infektionen waren in der Tat vorher *S. aureus* positiv in der Nase. Es ist daher anzunehmen, dass es hier zu einer endogenen Übertragung kam. Dies wird dadurch bekräftigt, dass bei keinem der initial *S. aureus* negativen Patienten einen Hinweis auf eine nachfolgende Infektion gab. Der niedrige nosokomiale Infektionsanteil von 1,3% (2/153) ist als Indiz für effektive Hygienemaßnahmen während des Studienverlaufs zu deuten. In der Literatur werden bei ähnlichen Patientenkollektiven postoperative *S. aureus*-Infektionen in Europa von 0,6% bis 5,4% [25, 13, 39, 75, 112, 113, 80] in den USA von 0,7% bis 1,9% [70, 24, 86, 11, 54, 36] angegeben, dabei sind *S. aureus*-Träger meist häufiger von einer nosokomialen Infektion betroffen wie Nicht-Träger [80, 75, 39, 13, 112].

4.4 Antibiotikaresistenzen

Es konnte gezeigt werden, dass beide Gruppen vergleichbare Antibiotikaresistenzmuster aufwiesen. Am häufigsten konnte eine Penicillin-Resistenz registriert werden, am zweit häufigsten war eine Erythromycin-Resistenz nachzuweisen. Resistenzen für Gentamycin, Cephazolin und Ciprofloxacin waren selten. Alle getesteten Isolate waren für Cotrimoxazol-sensibel.

Einige Patienten-Isolate zeigten eine Änderung des Resistenzmusters. Bei zwei Patienten konnten im Verlauf der Studie neu aufgetretene Penicillin-Resistenzen notiert werden. Bei zwei Patienten kam es zu einem Verlust der Resistenz, wovon bei einem Patienten im zweiten Abstrich erstmalig eine Resistenz für Gentamycin und Ciprofloxacin aufgetreten war.

Lediglich ein Student erwarb im Laufe der Studie eine Penicillin-Resistenz.

In dieser Studie konnte ein MRSA-Patient identifiziert werden. Die Isolate konnten dem GT 31 zugeordnet werden. Dieser zeichnet sich durch eine Penicillin-, Cephazolin-, Erythromycin- und eine Ciprofloxacin-Resistenz aus. Der MRSA-GT 31 ist in der Region und im Klinikum weitverbreitet (C. Wolz persönliche Mitteilung).

In der Gruppe der Kontrollpersonen war ein Student mit einer MRSA-Nasenkolonisation. Bei dem Erreger waren Resistenzen für Penicillin, Cephazolin und Ciprofloxacin nachzuweisen. Dieser Stamm gehörte dem GT 139, der bisher nicht als MRSA beschrieben wurde.

Ein Vergleich der Antibiotikaresistenzen mit internationalen Zahlen in Tabelle 13 zeigt eine übereinstimmende Verteilung. Am häufigsten sind Penicillin-Resistenzen, am zweit häufigsten sind Resistenzen für Erythromycin zu finden.

Tabelle 13: Antibiotikaresistenzen von Staphylokokken

Studie	MRSA/MSSA	Resistenzen (%)					
		P	E	CZ	GM	CIP	SXT
Fluit [22]	MSSA	84,7	22,5		5,4	< 10,0	
	MRSA		95,2		77,2	> 90,0	
Varaldo [98]	MSS ¹	66,0	13,0		10,0		9,0
	MRS ²	99,0	44,0		49,0		21,0
Booth [9]	SAL1	88,2	17,6	0,0		5,9	5,9

¹: Methicillin-sensible Staphylokokken verschiedener Spezies

²: Methicillin-resistente Staphylokokken verschiedener Spezies

P: Penicillin
 E: Erythromycin
 CZ: Cephazolin
 GM: Gentamycin
 CIP: Ciprofloxacin
 SXT: Cotrimoxazol

In einer vergleichbaren Studie (1997–1999) [22] über die Erfassung verschiedener Antibiotikaresistenzen in 25 Universitätskliniken in Europa wurden 3051 Isolate (MRSA und MSSA) auf 21 antimikrobielle Substanzen getestet. Von den MSSA-Isolaten zeigten 84,7% eine in vitro Resistenz gegen Penicillin. Der Anteil an erythromycin-resistenten MSSA lag mit 22,5% deutlich unter den MRSA, bei denen eine Resistenz von 95,2% angegeben werden konnte. 94,6% der MSSA Isolate waren sensibel für Gentamycin, bei den MRSA zeigten lediglich 22,8% eine Empfindlichkeit auf dieses Antibiotikum. Weniger als 10% der MSSA-Isolate wurden Ciprofloxacin-resistent getestet, wohingegen bei mehr als 90% der methicillin-resistenten Staphylokokken eine Resistenz beobachtet werden konnte. Lediglich 2% der MSSA, jedoch 87% der MRSA waren multiresistente Erreger.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Varaldo und Mitarbeiter [103]. Hier wurden Staphylokokken verschiedener Spezies auf ihr Resistenzmuster getestet. Bei den methicillin-sensiblen Staphylokokken-Isolaten war am

häufigsten eine Penicillin-Resistenz zu beobachten, die Erythromycin-Resistenz konnte mit 13% angegeben werden. Einige Isolate zeigten Resistenzen für Gentamycin und Cotrimoxazol. Auch hier wurden höhere Resistenzanteile bei methicillin-resistenten Stämmen getestet. Des Weiteren wurden methicillin-resistente *S. aureus* häufiger bei stationären als bei ambulant behandelten Patienten beobachtet.

Auch Booth und Mitarbeiter [7] kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In der Abstammungslinie SAL1, (s. u. Kapitel Genotypisierung) wurden Resistenzen für Penicillin von 88,2%, Erythromycin 17,6%, Ciprofloxacin und Cotrimoxazol 5,9% gemessen. Alle *S. aureus* dieser Gruppe waren für Cephazolin sensibel.

4.5 Zusammenhang zwischen Genotyp und Resistenz

Bei der Ergebnisanalyse der Antibiotikaresistenzen einzelner Genotypen konnte kein Zusammenhang zwischen Resistenz und Genotyp gefunden werden.

Auffallend war lediglich die geringe Penicillin-Resistenz des GT 31 bei den Patienten und Studenten.

Um die Penicillin-Resistenz des GT 31 zu untersuchen sind weitere Studien mit einem größeren Probandenkollektiv nötig.

4.6 *Staphylococcus aureus* Übertragungen und Neukolonisation

Die Übertragung von pathogenen Erregern von Patient zu Patient oder über die Hände des Pflegepersonals stellt eine wichtige Voraussetzung für die Ausbreitung von Mikroorganismen dar. Besondere Bedeutung hat dies für die zunehmende Problematik nosokomialer Infektionen mit multiresistenten Erregern bei schwerkranken Patienten der Intensivstationen. Die Erkenntnis, dass die Transmission von pathogenen Erregern größtenteils durch den Kontakt zwischen Personal und Patienten (cross-Transmission) bestimmt wird,

macht die Notwendigkeit quantitativer Analysen über Transmissionsdynamiken und die Wirkung präventiver Interventionen deutlich.

Ein wichtiger Schwerpunkt dieser Arbeit lag daher in der Erfassung von Neukolonisationen und Aufdeckung möglicher Übertragungswege durch Patientenkontakte.

Im Rahmen dieser Arbeit kam es zu zeitlichen und örtlichen Überschneidungen von Patienten, bei welchen eine Übertragung von Staphylokokken möglich gewesen wäre.

Bei 8 Patienten (alle MSSA Träger) von den 115 initial Negativen (7,0%) konnte erstmalig während des Krankenhausaufenthaltes eine *S. aureus*-Besiedlung registriert werden. Diese Patienten wurden in der präoperativen Abstrichentnahme *S. aureus* negativ und im Verlauf der Studie positiv getestet, wobei 4 Patienten ihren Staphylokokkus von anderen Patienten der Studie erhalten haben könnten. Inwieweit hierbei das medizinische Personal als Vektor, Gegenstände oder Luft als Quelle der Kontamination fungierten wurde hier nicht genauer untersucht. Bei den anderen vier Patienten gab es keinen Hinweis auf eine *S. aureus* Übertragung, doch könnten diese den Erreger von anderen nicht in diese Studie integrierten Patienten erhalten haben.

In einer im Jahre 1994 durchgeführten Studie [13] konnte ein nasaler Neukolonisationsanteil von 4,1% ermittelt werden. Zu Beginn des Untersuchungszeitraumes wurden 586 Probanden *S. aureus* negativ getestet. Bei 11 bzw. 13 Studienteilnehmern konnte im Verlauf ein MSSA bzw. MRSA aus der Vestibulum nasi isoliert werden. Dies verdeutlicht ein höheres Übertragungsrisiko für methicillin-resistente Staphylokokken (hospital-acquired), im Vergleich zu den MSSA-Trägern, bei denen der Erreger zumeist schon bei der Krankenhausaufnahme nachgewiesen werden konnte (community-acquired). Die mittlere *S. aureus*-Übertragungszeit lag sowohl bei den MSSA als auch bei den MRSA bei durchschnittlich 14 Tagen.

Eine Arbeit von Williams und Mitarbeitern [117] kommt zu dem Schluss, dass ein *S. aureus*-Träger im Durchschnitt alle 14 Tage einen weiteren Patienten infiziert, bei zwei Trägern nach 10 Tagen und bei drei *S. aureus*-Trägern nach 7 Tagen mit einer Neukolonisation zu rechnen ist.

In einer prospektiven Studie [10] über die MRSA Ausbreitung auf Intensivstationen wurden Patienten in Mehr- und Einbettzimmern auf eine MRSA Neukolonisation untersucht. Im Widerspruch zu vielen vergleichbaren Arbeiten konnten Cepeda und Mitarbeiter keinen Beweis für eine Reduktion einer Crosstransmission bei räumlich isolierten Patienten erbringen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die hohen Hygienestandards und ein unvollständig durchgeführtes MRSA-Screening sein [31].

In einer Publikation von Lidwell et al. [46] wurde die Erregerausbreitung und das Risiko einer *S. aureus*-Neukolonisation von Patienten innerhalb zweier medizinischer Abteilungen mit Einzel- und Mehrbettzimmern eines Krankenhauses untersucht. Die Dauer des Klinikaufenthaltes korrelierte hierbei mit dem steigenden Risiko einer *S. aureus*-Neukolonisation. Außerdem konnte gezeigt werden, dass für einen Patienten in einem Mehrbettzimmer kein signifikant höheres Risiko einer *S. aureus* Übertragung von Patienten im gleichen Krankenzimmer als von Patienten aus einem entfernteren Teil der Abteilung besteht. Lidwell kommt daher zu der Überzeugung, dass die Unterteilung einer Abteilung in Einzel- und Mehrbettzimmer keinen Effekt auf die Ausbreitung von Erregern hat. Auch konnte die Krankenpflege der Patienten in den Einzelzimmern nicht als Ursache für die Neukolonisation dieser angesehen werden.

Wichtige Variablen der Erregertransmission sind die Anzahl der Kontakte zwischen medizinischem Personal und Patienten, die Einhaltung handhygienischer Maßnahmen, der Kolonisationsdruck sowie die Anzahl arbeitender Pflegekräfte [58, 6]. Ziel der von Nijssen et al. [58] angelegten Studie war es die Kolonisation und Transmissionsdynamik von MSSA und MRSA unter mikrobiologischer Überwachung zu messen. Die Ergebnisanalyse ergab in Abhängigkeit von der Compliance handhygienischer Maßnahmen, dem steigenden Personallevel und der sinkenden Anzahl der Kontakte zwischen medizinischem Personal und Patient einen scheinbar positiven Effekt in der Prävention von Erregertransmissionen. Des Weiteren konnte eine Neukolonisation von 2,13% (2/94, beide MSSA) registriert werden, jedoch

waren diese nicht das Ergebnis einer Crosstransmission sondern vermutlich einer endogenen Transmission.

Grundmann [27] konnte zeigen, dass die zunehmende Verbreitung von MRSA assoziiert mit Perioden niedriger Personalauslastung auftritt. Bei der Analyse der registrierten Patienten–Personal-Kontakte konnten in 15,2% methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme auf den Händen des Pflegepersonals isoliert werden. Außerdem konnte Grundmann beobachten, dass der Effekt der hygienischen Händedesinfektion in Kombination mit steigendem Personallevel die Anzahl der MRSA Übertragungen zu reduzieren vermag.

In einer anderen Arbeit [15] führte eine nasale Therapie mit Mupirocin zu einer über Monate nachweisbaren Reduktion der *S. aureus*-Kulturen auf den Händen medizinischen Personals. Angestellte, welche nasale Träger waren und v. a. solche, die den direkten Kontakt mit Patienten pflegten, präsentierten ein Reservoir an wichtigen *S. aureus*-Hospitalstämmen.

Eine Übertragung von Staphylokokken über die Patientenkleidung oder Bettwäsche ist ebenfalls möglich [115]. So korreliert die Anzahl der Kolonien im Vestibulum nasi mit den von Kleidung und Bettwäsche isolierten Staphylokokken.

In dieser Studie wurden lediglich die Übertragungshäufigkeit und mögliche Überträger nasalere Stämme bestimmt.

Auf die detaillierte Erfassung der Kontaminationsquellen, wie Personal, Luft, oder medizinische Geräte sowie Analysen über Transmissionsdynamiken und den Einfluss präventiver hygienischer Maßnahmen musste aufgrund des limitierten Studienumfangs verzichtet werden.

Der Neukolonisationsanteil lag jedoch bei maximal 7,0% (8/115) bzw. 2,6% (1/38) und damit nicht über der unter guten hygienischen Bedingungen zu erwartenden. Der Neukolonisationsanteil der initial negativen Patienten war mit nur 2,1% höher als bei den Studenten mit 4,9% (4/81). Die Neukolonisation der initial positiven Studenten lag bei 8,3% (3/36). Ein wichtiger Schwachpunkt solcher Analysen bleibt jedoch die Unsicherheit inwieweit, die vermutenden

neukolonisierten Patienten nicht doch bereits bei der ersten Untersuchung positiv waren. Diese Einschränkung gilt für alle vergleichbaren Studien.

4.7 Bakterielle Interferenz als Schutz vor nosokomialer Kolonisation/Infektion

Eine wichtige Frage stellt der Einfluss der bakteriellen Interferenz auf die *S. aureus* Übertragung und Kolonisation dar, oder genauer: Schützt eine *S. aureus*-Besiedlung vor einer Neukolonisation?

In unserer Studie lag der Anteil an *S. aureus*-Neukolonisationen bei den initial negativ getesteten Patienten bei 7,0% (8/115), von den 38 Patienten die bei Krankenhausaufnahme *S. aureus* positiv getestet wurden war ein Stammwechsel zu beobachten, dies entspricht einem Neukolonisationsanteil von lediglich 2,6%. Der Anteil der Neukolonisationen lag somit bei den initial negativen Patienten mit 7,0% höher als die der bereits kolonisierten Patienten mit 2,6%. Hier scheint eine bereits bestehende Kolonisation vor einer Neukolonisation zu schützen. Allerdings ist bei den initial negativen Patienten nicht auszuschließen, ob es sich hierbei nicht um falsch-negativ Träger handelte.

Dass eine bereits bestehende *S. aureus*-Besiedlung vor einer Neukolonisation schützen kann, wurde von M. Dall Antonia und Arbeitsgruppe [14] gezeigt. Probanden mit einer MSSA-Besiedlung hatten eine signifikant geringere MRSA-Neukolonisation als die initial negativ getesteten Studienteilnehmern.

In einer Studie von Shinefield et al. [85], in dem gesunde Probanden mit dem *S. aureus*-Stamm 502A beimpft worden waren, war der Anteil der Neukolonisationen bei den Noncarriern höher als bei den Carriern.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Vandenbergh et al. [102] in der 1988 durchgeführten Studie. Hier war der Anteil der Neukolonisationen bei den initial

negativ getesteten (25%) niedriger als bei den initial positiven (27,27%) Studienteilnehmern.

Auch eine bakterielle Interferenz zwischen *S. aureus* und Bakterien anderer Spezies ist in der Literatur beschrieben worden. In einer Studie [98] konnte eine niedrige Inzidenz von *S. aureus*-Neukolonisationen bei Patienten, dessen Nasenabstriche zuvor positiv auf Corynebakterien getestet worden waren, beobachtet werden. Hier wurde die unterschiedliche Bindungsaffinität der Bakterien zur epithelialen Zellwand als Ursache der bakteriellen Interferenz gesehen, so zeigten Corynebakterien im Vergleich zu *S. aureus* eine höhere Affinität zur nasalen Mukosa.

Zu einem gleichen Ergebnis kommen auch Lina und Mitarbeiter [47]. Hier korrelierte die *S. aureus*-Kolonisation negativ mit der Kolonisation von Corynebakterien und *S. epidermidis*. Der genaue molekulare Mechanismus der Interferenz ist noch unklar, doch beruht er nach Lina vermutlich auf eine cross-Interferenz zwischen den *agr*-Allelen. Der *agr*-locus kodiert für ein zwei Komponenten-Signal-System, welches über das AIP (autoinducing Peptide) die Expression von Zellwand- und extrazellulären Proteinen steuert. Für die AIP und deren korrespondierende Rezeptoren konnten in drei Studien 4 verschiedene Gruppen (*agr1-sa* bis *agr4-sa*) unterschieden werden [16, 32, 33]. Lina konnte zeigen, dass *agr1se*, welcher in *S. epidermidis* nachgewiesen werden konnte, die Aktivität von *agr1sa* bis *agr3sa* reduzieren kann, *agr4sa* wiederum inhibiert die Aktivität von *agr1se*. *Corynebakterium spp.* hingegen reduziert nur *S. aureus*-Stämme, die Träger des *agr1sa* Allels sind [47, 98].

Neuere Studien gehen davon aus, dass auch eine bakterielle Interferenz zwischen *S. aureus* und *Streptococcus pneumoniae* existiert. Regev-Yochay und Arbeitsgruppe [76] konnten zeigen, dass die bakterizide Aktivität von *S. pneumoniae* gegen *S. aureus* durch das von den Pneumokokken sezernierte H₂O₂ vermittelt wird. Es waren nur solche *S. aureus*-Stämme gegen Hydrogenperoxide resistent, welche die Fähigkeit besaßen in ausreichendem Maße das Enzym Katalase zu produzieren.

Andere Arbeitsgruppen [99, 100] konnten zeigen, dass eine Besiedlung mit *Streptococcus viridans* vor einer MRSA-Kolonisation schützen kann.

4.8 Genotypische Charakterisierung

Durch das Verständnis der genetischen Struktur der globalen *S. aureus*-Population können neue Einblicke in die Evolution der bakteriellen Abstammung und Erkenntnisse über Transmissionsdynamiken sowie die *S. aureus*-Pathogenese gewonnen werden. Durch die Entwicklung und Verwendung molekularer Typisierungsmethoden und der vergleichenden Genomanalyse konnten solche klonalen Zusammenhänge aufgedeckt werden [68,28].

Die meisten humanen *S. aureus*-Stämme lassen sich mittels MLST oder PFGE verschiedenen klonalen Komplexen zuordnen, wobei sich zunächst die Pulsfeld-Gel-Elektrophorese als Goldstandard der molekularen Typisierungsmethoden etabliert hatte.

Erst kürzlich konnte in zwei Arbeiten gezeigt werden, dass beide Methoden kongruente Ergebnisse bezüglich der Klon-Komplex-Definition liefern.

Peacock et al [68] konnten zeigen, dass beide Verfahren, unter Definition der PFGE Stämme von weniger als 3 Bandenveränderungen, vergleichende Ergebnisse bezüglich der Stammdiskrimination liefern. In der Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Stämme mit verschiedenen Zentren, scheint hierbei die MLST gegenüber der PFGE deutlich im Vorteil zu sein, doch sollte aufgrund kostenspieleriger und aufwendiger Durchführung der MLST, die PFGE weiterhin als Mittel der Wahl angesehen werden.

Zur gleichen Überzeugung kommen auch Grundmann und Mitarbeiter [28]. Hier konnte ein hohes Maß an Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen beider Typisierungsmethoden gefunden werden (Discriminatory ability: 95,7% bei MLST; 97,6% bei PFGE). So sind beide Verfahren im Vergleich zur RAPD (Randomly Amplified Polymorphic DNA Analysis) und Phagentypisierung besser für epidemiologische und Transmissionsanalysen geeignet.

In unserer Studie konnten bei 52 Patienten 23 und bei 52 Studenten 26 verschiedene Genotypen nachgewiesen werden. Bei beiden Kollektiven traten die Genotypen 1, 2, 7, 31, 36, 54 und 108 am häufigsten auf, und es gab keinen Hinweis auf eine Häufung einzelner Genotypen in einem der Kollektive. Die GT waren in früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe bereits beschrieben worden und stellen daher typische prävalente Klone der Region dar (Goerke et al., Doktorarbeit Kathrin Endler).

Dies ist in Übereinstimmung mit der von Feil et. al. [21] durchgeführten Studie. In der 2003 publizierte Arbeit wurden Isolate von Patienten (klinische Abstriche) und gesunden Kontrollpersonen (Nasenabstriche) mittels MLST typisiert. Bei insgesamt 334 Isolaten konnten 75 Genotypen (STs) registriert werden, wovon 15 Typen in je 5 Isolaten nachgewiesen werden konnten, 49 STs waren nur einmal vertreten. Die Ergebnisanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Variation der Genotypen und in der Verteilung der klonalen Komplexe zwischen den beiden Gruppen. Es konnte lediglich eine statistisch nicht signifikante Häufung des Typs 36 in der Gruppe der Patienten (hospital-acquired) beobachtet werden (s. u. Enright et al.). Feil geht daher davon aus, dass kein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Fähigkeit des Erregers, humanpathogene Infektionen hervorzurufen, besteht, d. h. einen Beweis für die Existenz eines hypervirulenten Klons konnte aufgrund der MLST Ergebnisse nicht erbracht werden.

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die genetische Variabilität von community- und hospital-acquired *S. aureus*-Stämmen sich nicht signifikant unterscheidet [28, 19].

Jedoch Vergleiche zwischen MSSA- und MRSA-Stämmen zeigen deutliche Unterschiede in der Stammvariation beider Erreger.

In einer britischen Arbeit von Enright et al. über die molekulare Charakterisierung von methicillin-sensiblen und -resistenten *S. aureus*-Klonen [18] konnten in 155 klinischen Isolaten (Wundabstriche, Blutkulturen) 53 MLST Genotypen nachgewiesen werden. Bei den methicillin-sensiblen *S. aureus*-Isolaten war kein signifikanter Unterschied bezüglich der genetischen

Variabilität zwischen den hospital- und den community-acquired-MSSA zu beobachten, d. h. in beiden Gruppen konnten die gleichen Stämme nachgewiesen werden. Bei der Analyse der MRSA-Stämme konnte jedoch eine Häufung des ST 36 (PFGE EMRSA-16), und 22 (PFGE EMRSA-15) registriert werden. Eine mögliche Erklärung für diese geringe MRSA-Variation könnte die regionale Ausbreitung einzelner Stämme sein (z. B. Tübingen MRSA-GT 31)

In einer anderen Arbeit von Booth und Arbeitsgruppe [7], über die Analyse verwandter *S. aureus*-Stämme in Assoziation mit Infektionen, konnte ein signifikanter Unterschied in der Stammvariation zwischen Patienten und gesunden Studienteilnehmern festgestellt werden. Die 405 klinischen Patienten-Isolate verschiedener Herkunft und Infektdiagnosen sowie die 55 Abstriche aus dem Vestibulum nasi der gesunden Teilnehmer konnten in 6 große Gruppen (SAL, *S. aureus* lineages) eingeteilt werden, wobei einander genomisch ähnliche Stämme der gleichen Gruppe zugeteilt wurden. Interessanterweise konnte bei den gesunden Kontrollpersonen eine Häufung des SAL 1 beobachtet werden, ein Hinweis, dass SAL 1 assoziiert ist mit dem Mukosaepithel des Nasenvorhofes. Musser und Mitarbeiter [56] konnten zeigen, dass der *S. aureus*-Klon ET 41, ein dem SAL 1 verwandter Stamm, welcher in 88% der TSST Erkrankungen gefunden werden konnte, bei 28% der gesunden Probanden im Urogenitaltrakt nachzuweisen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass sich Stämme der SAL 1 und ET 41 an die zervicovaginale Mukosa und das Epithel des Vestibulum nasi adaptiert haben. Die Tatsache, dass SAL 1 in der Arbeit von Booth bei den klinischen Isolaten am zweit häufigsten vertreten war, könnte ein weiterer Beweis dieser Vermutung sein, denn wie andere Studien belegen ist die *S. aureus*-Nasenkolonisation als die primäre Quelle von Infektionen mit diesem Erreger anzusehen. Am häufigsten jedoch wurde in den klinischen Isolaten die Abstammungslinie SAL 4 nachgewiesen, und interessanterweise konnten in dieser Gruppe die meisten methicillin-resistenten Stämme registriert werden. Booth und Mitarbeiter nehmen daher an, dass es durch den antibiotischen Selektionsdruck zu einer Expansion von SAL 4 gekommen sein könnte. Die Annahme, dass das die

Verbreitung des *mecA*-Gens durch horizontalen Gentransfer vermittelt wird, konnte durch den Nachweis des *mecA*-Gens in anderen SALs gestützt werden. Des Weiteren war hier im Vergleich zu Feil (s. o.) ein statistischer Zusammenhang zwischen *S. aureus*-Stämmen und Infektionen zu beobachten, so war SAL 4 signifikant assoziiert mit respiratorischen Infektionen, SAL 2 vorwiegend bei Bakteriämien nachzuweisen.

Die oben genannten Studien zeigen keine signifikanten Unterschiede in der MSSA-Genotypvariation zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Dies stimmt mit der Ergebnisanalyse unserer Studie überein. Ein Grund hierfür könnte eine zu kleine Stichprobe sein. Bei den MRSA dagegen werden häufig gleiche oder verwandte genomische Profile nachgewiesen, doch kann aufgrund der geringen Zahl der MRSA der Studie (es wurde lediglich ein MRSA-Träger ermittelt) hier keine Aussage über die bakterielle Populationsstruktur getroffen werden.

Die *S. aureus*-Stämme unserer Studie wurden mittels PFGE genotypisiert. In vergleichbaren Arbeiten wurden die Erreger zumeist mit MLST bestimmten Klonkomplexen zugeordnet. Obwohl in zwei Arbeiten gezeigt werden konnte, dass beide Methoden kongruente Ergebnisse liefern [68, 28], ist es nicht möglich ein PFGE-Genotyp einem bestimmten MLST-Typ zuzuordnen. Daher ist ein Ergebnisvergleich dieser Arbeit mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich.

5. Zusammenfassung

S. aureus ist ein humanpathogenes Bakterium, welches bei Gesunden häufig asymptomatisch den Nasenrachenraum besiedelt, andererseits in der Lage ist verschiedene oft schwerwiegende Infektionen zu verursachen.

Ziel dieser Längsschnittstudie war es bei intensivmedizinisch betreuten, antibiotisch behandelten Patienten die *S. aureus*-Dynamik nach stationärer Aufnahme zu erfassen. Dafür wurden von 153 Patienten innerhalb eines Studienzeitraumes von einem Jahr je 3 bis 6 Nasenabstriche entnommen. Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen bildeten Medizinstudenten, bei welchen je drei Abstriche entnommen wurden. Um die Identität, Häufigkeit, Genomveränderungen und eventuelle Stammwechsel zu ermitteln, wurden alle isolierten Stämme mittels PFGE typisiert. Die Ergebnisse zeigten eine höhere *S. aureus*-Prävalenz in der Kontrollgruppe, wobei mehr intermittierende Träger bei den Patienten bzw. persistierende Träger bei den Kontrollpersonen ermittelt werden konnten. Hinsichtlich der Verteilung der Genotypen unterscheiden sich beide Gruppen nicht.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Erfassung bakterieller Resistenzen. Hierzu wurden alle positiven Proben mittels Agardiffusion auf 6 Antibiotika getestet. Der Ergebnisvergleich ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Resistenzmusters und der Resistenzentwicklung in den beiden Gruppen. Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen Resistenz und Genotyp beobachtet werden.

Bei der Analyse der klinischen Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankenanamnese und der Kolonisation gefunden werden. Der Ergebnisvergleich der Neukolonisationsanteile von initial positiven versus negativen Patienten gibt Hinweise, dass eine bereits bestehende *S. aureus*-Besiedlung vor einer Neukolonisation schützen kann.

Die niederen nosokomialen Infektions- ($<2/153$)- und Kolonisationsanteile ($<8/115$) weisen auf gute hygienische Barrieremaßnahmen während der Hospitalisierung hin.

6. Literaturverzeichnis

1. Bera A, Herbert S, Jakob A, Vollmer W, Götz F. (2005) Why are pathogenic staphylococci so lysozym resistant? OatA is the major determinant for lysozym resistant of *S. aureus*. *Mol Mikrobiol*; 55(3):778–787.
2. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. (1991) Alpha toxin of *S. aureus*. *Mikrobiol Rev*; 55:733.
3. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR, Maibach HI, Strauss WG. (1982) Importance of the keratinized epithelial cell in bacterial adherence. *J Invest Dermatol*; 79:250-253.
4. Boden MK, Flock JI. (1994) Cloning and characterization of a gene for a 19 kDa fibrinogenbinding protein from *S. aureus*. *Mol Microbiol*; 12:599-606.
5. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, De Baere YA, Gheyle DW, Gordts BZ, Herwaldt LA. (1993) Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *S. aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 8:235-239.
6. Bonten M, Austin D, Lipsitch M. (2001) Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis*; 33:1739-1746.
7. Booth M, Pence L, Mahasreshti P, Callegan M, Gilmore M. (2001) Clonal association among *Staphylococcus aureus* isolates from various sites infection. *Infect and Immun*; 69:345-352.
8. Casewell MW, Hill RLR. (1986) The carrier state: methicillin-resistant *S. aureus*. *J Antimicrob Chemother*; 18:1-12.
9. Chambers HF. (1997) Methicillinresistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*; 10:781-791.
10. Cepeda JA, WhitehouseT, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Belligan G, Wilson A. (2005) Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet*; 365:295-304.
11. Cimoehowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N Coyle K. (2001) Intranasal mupirocin reduced sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg*; 71:1572-1578.
12. Cole AM, Dewan P, Ganz T. (1999) Innate antimicrobial activity of nasal secretions. *Infect Immun*; 67:3267-3275.
13. Corbella X, Dominguez M, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F. (1997) *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Mikro Infect Dis*; 16:351–357.

14. Dall'Antonia M, Coen P, Wilks M, Whiley A, Millar M. (2005) Competition between methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* in the anterior nares. *J of Hosp Infect*; 61:62-67.
15. Doebbeling B. (1994) Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in healthcare workers. *J Chemoth*; 6:11-17.
16. Dufour P, Jarraud S, Vandenesch F, Greenland T, Novick R, Bes M, Etienne J, Lina G. (2002) High genetic variability of the *agr* locus in *Staphylococcus* species. *J Bacteriol*; 184:1180-1186.
17. Eiff von C, Becker K, Machka K, Stanner H, Peters G. (2001) Nasal carriage as a source of *S. aureus* bacteremia. *New Engl J Med*; 344:11-16.
18. Enright MC, Spratt BG. (1990) Multilocus sequenz typing. *Trends Microbiol*; 7:482-487.
19. Enright MC, Day N, Davies C, Peacock S, Spratt B. (2000) Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*; 38:1008-1015.
20. Eriksen R, Espersen F, Rosdahl T, Jensen K. (1995) Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol Infect*; 115:51-60.
21. Feil E, Cooper J, Grundmann H, Robinson D, Enright M, Berendt T, Peacock S, Smith J, Murphy M, Spratt B, Moore C, Day N. (2003) How clonal is *Staphylococcus aureus*. *J of Bacteriol*; 185:3307-3316.
22. Fluit A, Wielders C, Verhoef J, Schmitz F. (2001) Epidemiology and susceptibility of 3051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the european sentry study. *J of Clin Microbiol*; 39:3727-3732.
23. Forsgren A, Sjoquist J. (1966) Protein A from *S. aureus*. I. Pseudo-immune reaction with human gamma-globulin. *J Immunol*; 97:822
24. Fowler VG Jr, Kaye KS, Simel DL, Cabell CH, Mc Clanchian D, Smith PK, Levin S, Sexton DJ, Reller LB, Corey GR, Oddone EZ. (2003) *Staphylococcus aureus* bacteremia after median sternotomy: clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis. *Circulation*; 108:73-78.
25. Geubbels EL, Mintjes-de Groot AJ, van den Berg JM, de Boer AS. (2000) An operating surveillance system of surgical-site-infections in The Netherlands: results of the PREZIES national surveillance network. *Preventie van Ziekenhuisinfecties door Surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol*; 21(5):311-318.
26. Gray GS, Kehoe M. (1984) Primary sequence of the alpha-toxin gene from *S. aureus* Wood. *Infect Immun*; 46:615.
27. Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin D. (2002)a Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model of the data. *J Infect Dis*; 185:481-488.
28. Grundmann H, Hori S, Enright M, Webster C, Tami A, Feil E, Pitt T. (2002)b Determining the genetic structure of the natural population of *Staphylococcus aureus*: a comparison of multilocus sequence typing

- with pulsed-field gel electrophoresis, randomly amplified polymorphic DNA analysis, and phage typing. *J Clin Microbiol*; 40:4544-4546.
29. Grundmann H, Tami A, Hori S, Halwani M, Slack R. (2002)c Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among elderly people in the community. *BMJ*; 324:1365-1366.
 30. Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. (1995) Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field- gel electrophoresis. *J Med Microbiol*; 42:127-132.
 31. Huskins WC, Goldmann DA. (2005) Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, aka Superbug. *Lancet*; 365:273-275.
 32. Jarraud S, Lyon G, Figueiredo A, Lina G, Vandenesch F, Etienne F, Muir T, Novick R. (2000) Exfoliatin-producing strains define a four *agr* specificity group in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*; 182:6517-6522.
 33. Ji G, Beavis R, Novick R. (1997) Bacterial interference caused by autoinducing peptide variants. *Science*; 276:2027-2030.
 34. Jin T, Bokarewa M, Foster T, Mitchell J, Higgins J, Tarkowski A. (2004) *S. aureus* resist human defensins by production of staphylokinase, a novel bacteria evasion mechanism. *J Immunolog*; 172:1169–1176.
 35. Jonsson K, Signäs C, Müller HP, Lindberg M. (1991) Two different genes encode fibronectin binding proteins in *S. aureus*. The complete nucleotide sequence and characterization of the second gene. *Eur J Biochem*; 202:1041-1048.
 36. Kaiser AB, Petracek MR, Lea JW, Kernodle DS, Roach AC, Alford WC Jr, Burrus GR, Glassford DM Jr, Thomas CS Jr, Stoney WS. (1987) Efficacy of cefazolin, cefamandole, and gentmycin as prophylactic agents in cardiac surgery. Results of a prospective, randomized, double-blind trial in 1030 patients. *Ann Surg*; 206:791-797.
 37. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. (1998) *Medizinische Mikrobiologie*. 9. Auflage. Thieme Verlag.
 38. Kipp F, Friedrich AW, Becker K, Eiff von C. (2004) Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* Stämme. *Deutsches Ärzteblatt*; 28,29: 2045-2050.
 39. Kluytmans J, Mouton JW, Ijzeman EPF et al. (1995) Nasal carriage of *S. aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis*; 171:216-219.
 40. Kluytmans J. (1996) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: the key to preventing staphylococcal disease. *Habilitationsschrift*.
 41. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. (1997) Nasal carriage of *S. aureus*: epidemiologie, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*; 10:505-520.
 42. Kluytmans J. (1998) Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasas carriage of *S. aureus*. *J Hosp Infect*; 40:25-29.
 43. Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichelhaus T. (2003) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bonn: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. www.p-e-g.de

44. Lamikanra A, Olusanya OL. (1988) A long-term study of the nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy nigerian students. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 82:500-502.
45. Lee JC. (1996) The prospects for developing a vaccine against *S. aureus*. *Trends Microbiol*; 4:162-166.
46. Lidwell O, Davies J, Payne R, Newman P, Williams R (1970). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in partly divided wards. *J Hyg*; 69:113-123.
47. Lina G, Boutite F, Tristan A, Bes M, Etienne J, Vandenesch F. (2003) Bacterial competition for human nasal cavity colonisation: role of *Staphylococcal agr* alleles. *Appl Environ Microbiol*; 69:18-23.
48. Lowy FD. (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *New England J*; 339:520-532.
49. Lowy FD. (2003) Antimicrobial resistance: the example of *S. aureus*. *J of Clin Invest*; 111:1265-1273.
50. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. (2003) Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med*; 163:181-188.
51. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, Wone C, Knefati Y, Kessler M, Peluso F. (1990) *S. aureus* nasal carriage and infection in patients on continous ambulatory peritoneal dialysis. *New Eng J Med*; 322:505-509.
52. Lyon BR, Skurray R. (1987) Antimicrobial resistance of *S. aureus*: genetic basis. *Microbial Rev*; 51:88-134.
53. McDevitt D, Francois P, Vaudaux P, Foster TJ. (1994) Molecular characterization of the clumping factor (fibrinogen receptor) of *S. aureus*. *Mol Microbiol*; 11:237-248.
54. Miedzinski LJ, Callaghan JC, Fanning EA, Gelfand ET, Goldsand G, Modry D, Penkoske P, Preiksaitis J, Sheehan G, Sterns L, et al. (1990) Antimicrobial prophylaxis for open heart operations. *Ann Thorac Surg*; 50:800-807.
55. *Morb Mortal Wikly Rep* (2002); 51:565-567.
56. Musser J, Schlievert P, Chow A, Ewan P, Kreiswirth B, Rosdahl V, Naidu A, Witte W, Selander R. (1990) A single clone of *Staphylococcus aureus* caused the majority of cases of toxic shock syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*; 87:225-229.
57. Ni Eidhin D, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Höök M, Foster TJ. (1998) Clumping factor B (ClfB), a new surface located fibrinogenbinding adhesin of *S. aureus*. *Mol Microbiol*; 30:245-257.
58. Nijssen S, Bonten M, Weinstein R. (2005) Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* ?. *Clin Infect Dis*; 40:405-409.
59. Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CHL. (1967) Carriage of *S. aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg (Lond)*; 65:567-573.
60. Noble WC. (1984) Skin microbiology: coming of age. *J Med Mikrobiol*; 17 1-12.

61. Nouwen JI, Ott A, Kluytmans-Vandenberg M, Boelens H, Hofman A, van Belkum A, Verbrugh HA. (2004)a Predicting the *staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin Infect Dis*; 39:806-811.
62. Nouwen JI, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh HA. (2004)b Human factor in *staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect and Immun*; 72:6685-6688.
63. Nouwen JI, Fieren MW, Snijders S, Verbrugh HA, van Belkum A. (2005) Persistent not intermittent nasal carriage of *S. aureus* is the determinant of CPD related infections. *Kidney int*; 67:1084-1092.
64. O'Brien LM, Walsh EJ, Massey RC, Peacock S, Foster TJ. (2002) *S. aureus* clumping factor b promotes adherence to human type 1 cytokeratin 10: implications for nasal colonisation. *Cell Mikrobiol*; 4:759-770.
65. Panlilio A, Culver DH, Gaynes RP, Bannerjee S, Hernderson TS, Tolson TS et al. (1992) MRSA in U. S. hospitals 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 13:582-586.
66. Patti JM, Jonsson H, Guss B, Switalski LM, Wiberg K, Lindberg M, Höök M. (1992) Molecular characterization expression of a gene encoding a *S. aureus* collagen adhesin. *J Biol Chem*; 267:4766-4772.
67. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. (1994) MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol*; 48:585-617.
68. Peacock S, Silva G, Justice A, Cowland A, Moore c, Winearls C, Day N. (2002) Comparison of multilocus sequence typing and pulse-field gel electrophoresis as tools for typing *Staphylococcus aureus* isolates in a mikroepidemiological setting. *J Clin Mikrobiol*; 40:3764-3770.
69. Perez-Fontan M, Garcia-Falcon T, Rosales M, Rodriguez-Carmona A, Adeva M, Rodriguez-Lozano I, Moncalian J. (1993) Treatment of *S. aureus* nasal carriers in continous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-terms results. *Am J Kidney Dis*; 22:708-712.
70. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmermann MB, Pfaller MA, Sheppard D, Twombly J, French PP, Herwaldt LA. (2002) Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*; 346:1871-1877.
71. Peschel A, Jack RW, Otto M et al. (2001) *S. aureus* resistance to human defensive and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membran lipids with l-lysine. *J exp Med*; 193:1067-1076.
72. Peschel A. (2002) How do bacteria resist human antimicrobial peptides?. *Trends Mikrobiol*; 10:179-186.
73. Porter R, Subramani K, Thomas AN, Chadwick P. (2003) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* on admission to intensive care: incidence and prognostic significance. *Intensive Care Med*; 29:655-658.
74. Projan SJ, Novick RP. The molecular basis of pathogenicity. In: Crossley KB, Archer GL, ed. (1997) *The staphylococci in human diseases*. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone, pp. 55-81

75. Pujol M, Pena C, Pallares R et al. (1996) Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med*; 100:509-516.
76. Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, Carmeli Y, Shainberg B, Derazne E, Rahav G, Rubinstein E. (2004) Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in children. *JAMA*; 292:716-720.
77. RKI Ratgeber (2000). Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. *Epid Bull*; 08/2000.
78. Roche FM, Meehan M, Foster TJ. (2003) The *S. aureus* surface protein SasG and its homologues promote bacterial adherence to human desquamated nasal epithelial cells. *Mikrobiol*; 149:2759 – 2767.
79. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scottford R, Siren E, Vuopio-Varkila J (2000). Molecular epidemiology of MRSA in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 19:101-107.
80. San Juan R, Chaves F, Lopez Gude MJ, Diaz-Pedroche C, Otero J, Cortina Romero JM, Rufflanhas JJ, Aguado JM. (2007) *Staphylococcus aureus* poststernotomy mediastinitis: description of two distinct acquisition pathways with different potential preventive approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 134(3):670-676.
81. Sau S, Lee CY. (1996) Cloning of type 8 capsule genes and analysis of gene clusters for the production of different capsular polysaccharides in *S. aureus*. *J Bacteriol*; 178:2118.
82. Savekoul P, Aarts HJ, de Haas J et al. (1990) Amplified fragment length polymorphism analysis: the state of the art. *J Clin Microbiol*; 37:3083-3091.
83. Saxena AK, Panhotra BR, Chopra R (2004). Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis. *Ann Saudi Med*; 24:337-342.
84. Schlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutounier A, Wolz C, Goulet P, Doring G (1993). Typing of *S. aureus* by PFGE, zymotyping, capsular typing, and phage typing: resolution of clonal relationships. *J. Clin Mikrobiol*; 31:227-232.
85. Shinefield HR et al. (1963) Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with *staphylococcus aureus* I – III. *Am J Dis Child*; 105:646-673.
86. Shrestha NK, Banbury MK, Weber M, Cwynar RE, Lober C, Procop GW, Karafa MT, Gordon SM. (2006) Safety of targeted perioperative mupirocin treatment for preventing infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*; 81:2183-2188.
87. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. (1999) The development of vancomycin resistance in a patient with MRSA infection. *N Engl J Med*; 340:517-523.
88. Signas C, Raucci G, Jönsson K, Lindgren PE, Anantharamaiah GM, Höök M, Lindberg M. (1989) Nucleotide sequence of the gene for a fibronectin-binding protein from *S. aureus* use of this peptide sequence in the synthesis of biologically active peptides. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*; 86:699-703.

89. Smith KJ, Wagner KF, Yeager J, Skelton HC, Ledsky R. (1994) *Staphylococcus aureus* carriage and HIV-1 disease: association with increased mucocutaneous infections as well as deep soft-tissue infections and sepsis. Arch Dermatol; 130:521-522.
90. Strommenger B, Kettlitz C, Werner G, Witte W. (2003) Multiplex PCR assay for simultaneous detection of nine clinically relevant antibiotic resistance genes in *staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol; 41:4089-4094.
91. Tamer A, Karabay O, Ekerbicer H. (2005) *Staphylococcus aureus* nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. Jpn J Infect Dis; 59:10-14.
92. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by PFGE: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol; 33:2233-2239.
93. Thomas VL, Sanford BA, Ramsay MA. (1993) Calcium- and mucinbinding proteins of staphylococci. J Gen Microbiol; 139:623-629.
94. Toshkova K, Annemuller C, Akineden O, Lammler C. (2001) The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* risk factor for human skin infections. FEMS Mikrobiol Lett; 202:17-24.
95. Tuazon CU, Sheagren JN. (1974) Increased rate of carriage of. *S. aureus* among narcotic addicts. J Infect Dis; 129:725-727.
96. Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, Sheagren JN. (1975) *S. aureus* among insulin-injection diabetic patients: an increased carrier rate. JAMA; 231:1272
97. Tulloch IG. (1954) Nasal carriage in staphylococcal skin infections. Br Med J; 4893:912-913.
98. Uehara Y, Nakama H, Agematsu K, Uchida M, Kawakami Y, Abdul Fattah A, Maruchi N. (2000) Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium sp.* J Hosp Infect; 44:127-133.
99. Uehara Y, Kukuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. (2001)a H₂O₂ Produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation of oral cavities in newborns. Clin Infect Dis; 32:1408-1413.
100. Uehara Y, Kukuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. (2001)b Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation of oral cavities in newborns by viridans group streptococci. Clin Infect Dis; 32:1399-1407.
101. Valentine FC, Hall-Smith SP. (1952) Superficial staphylococcal infection. Lancet, 2:351-354.
102. Vandenberg M, Yzerman E, van Belkum A, Boelens H, Sijmons M, Verbrugh H (1999). Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. J Clin Microbiol; 37:3133-3140.
103. Varaldo P, Cipriani P, Foca A, Geraci C, Giordano A, Madeddu M, Orsi A, Pompei R, Prenna M, Repetto A, Ripa S, Rosselli P, Russo G,

- Scazzocchio F, Stassi G. (1984) Identification, clinical distribution, and susceptibility to methicillin and 18 additional antibiotics of clinical staphylococcus isolates: nationwide investigation in Italy. *J Clin Microbiol*; 19:838-843.
104. Verhoef J, Beaujean D, Biok H, Baars A, Meyler A, van der Werken C et al. (1999) A dutch approach to MRSA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 18:461-466.
 105. Veselov AI and Malyskhina NV. (1988) Effect of the ABO blood group phenotype on the *S. aureus* bacterial carrier state. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*; 10:22-24.
 106. Vincent JL. (2003) Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*; 361:2068-2077.
 107. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. (1994) MRSA in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 13:50-55.
 108. Weidenmeier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, Nicholson G, Neumeister B, Mond JJ, Peschel A. (2004) Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*; 10:243-245.
 109. Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, Pohle HD. (1992) Association between *S. aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 11:985-989.
 110. Weinstein HJ. (1959) The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med*; 260:1303-1308.
 111. Wenzel RP, Perl TM. (1995) The significance of nasal carriage of *S. aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect*; 31:13-24.
 112. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, Belkum A, Voss A, Kluytmans J, Van Keulen PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, Verbrugh HA. (2004)a Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*; 364:703-705.
 113. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, Voss A, Kluytmans J, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, van Keulen PH, Verbrugh HA. (2004)b Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical patients: a randomized study. *Ann Intern Med*; 140(6):419-425.
 114. Wertheim HF, Melles C, Vos MC, Leeuwen W, Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen J. (2005) The role of nasal carriage in *S. aureus* infections. *Lancet Infect Dis*; 5:751-762.
 115. White A (1960). Quantitative Studies of nasal Carriers of Staphylococci among hospitalized patients. *J Clin Invest*; 40:23-30.
 116. Wilkinson BJ. Biology. In: Crossley KB, Archer, GL., ed. (1997) *The staphylococci in human diseases*. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone, pp. 1-37
 117. Williams R, Noble W, Jevons M, Shooter R, Thom B, White R, Taylor G. (1962) Isolation in the prevention of staphylococcal cross-infection in surgical wards. *Brit Med J*; 2:275-282.

118. Witte W, Strommenger B, Klare I, Werner G. (2004) Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen, Teil I: Diagnostik und Typisierung. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz; 47:352-362.
119. Yu VL, Goetz A., Wagner M et al. (1986) *S. aureus* nasal carriage and infection in patients on h modialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. N Engl J Med; 315:91-96.
120. Zahar J, Clech C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, De Lassence A, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard M, Azoulay E, Schwebel C, Timsit J. (2005) Is methicillin resistance associated with a worse prognosis on *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. Clin Inf Dis; 41:1224-1231.

7. Anhang

Tabelle 14 Übersicht der häufig nachgewiesenen Genotypen der Patienten

Genotyp	Patienten ID	Nasenabstriche					
		Präoperativ	Intensivstation	Chirurg. Station	1.Rückantwort	2.Rückantwort	3.Rückantwort
1	118	+	+	-			
	127	+	+	-			
	154	-	-	-	+		
	164	+	+	-			
2	001	+	+	-			
	035	+	-	-	-	-	
	063	-	+	-			
	075	+	-	-	+	-	-
	084	+	-	-	+(SW) ¹	-	
	158	+	+	+			
7	012	+	+	+		-	-
	044	+	-	-	-	-	
	068	+	+	-	+	+	+
	109	+	+	-	-		-
	117	+	-	+	-		
	121	+	-	+			
	131	-	-	+			
	136	-	-	-	-	-	+
31	026	+ (MRSA) ²	+ (MRSA)	-	+ (MRSA)	+ (MRSA)	-
	028	+	-	-	-		
	041	-	-	-	-	-	+
	093	-	-	-	-	+	+
	101	+	+	+	-		
	114	+	+	-	-	+	+
	119	+	-	+	+		
	141	-	+	-			
36	018	+	+	+	-	-	-
	032	+	-	+			
	033	+	-	-			
	099	+	-	+	+		
	100	-	-	+	+	+	+

139	-	+	-	+	-	-
143	+	-	-			

1: Stammwechsel
2: MRSA

Tabelle 15: Vergleich der Genotypen bei Patienten und Studenten.

GT	Patienten				Studenten			
	Anzahl Patienten mit GT ¹	Anzahl Abstriche mit GT ²	% der positiven Patienten	% der positiven Abstriche	Anzahl Studenten mit GT ¹	Anzahl Abstriche mit GT ²	% der positiven Studenten	% der positiven Abstriche
1	4	7	7,7	6,6	1	3	1,9	2,8
2	6	10	11,5	9,4	5	11	9,6	10,4
7	9	20	17,3	18,9	10	20	19,2	18,9
19	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
30	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
31	9	22	17,3	20,8	6	13	11,5	12,3
36	7	16	13,5	15,1	7	14	13,5	13,2
48	0	0	0,0	0,0	1	3	1,9	2,8
54	1	2	1,9	1,9	3	5	5,8	4,7
108	1	2	1,9	1,9	3	6	5,8	5,7
135	0	0	0,0	0,0	1	2	1,9	1,9
136	0	0	0,0	0,0	1	3	1,9	2,8
137	0	0	0,0	0,0	1	3	1,9	2,8
138	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
139	0	0	0,0	0,0	2	4	3,9	3,8
140	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
141	0	0	0,0	0,0	1	2	1,9	1,9
142	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
143	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
144	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
145	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
146	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
147	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
148	1	1	1,9	0,9	1	1	1,9	0,9
149	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
150	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
151	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
152	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
153	0	0	0,0	0,0	1	2	1,9	1,9
154	1	4	1,9	3,8	0	0	0,0	0,0
155	0	0	0,0	0,0	1	1	1,9	0,9
156	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
157	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
158	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
159	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0
160	1	2	1,9	1,9	0	0	0,0	0,0

161	1	1	1,9	0,9	0	0	0,0	0,0
162	0	0	0,0	0,0	1	3	1,9	2,8
163	0	0	0,0	0,0	1	2	1,9	1,9
164	1	2	1,9	1,9	1	1	1,9	0,9
Summe	53	106			55	106		
Korrigiert	52 ³				52 ⁴			

¹ : Patienten/Studenten: Bei wie viel Patienten (Studenten) wurde dieser GT nachgewiesen.

² : pos. Abstriche: Anzahl der Abstriche bei denen dieser GT gefunden wurde.

Anteil in % GT: Anzahl der Patienten (Studenten) mit diesem GT x 100 / Anzahl der *S. aureus* positiven.

Anteil in % Abstrich: Anzahl der pos. Abstriche mit diesem GT x 100 / Anzahl aller pos. Abstriche.

³: 53 Patienten – 1 Patient (ID 84; Stammwechsel)

⁴: 55 Studenten – 3 Studenten (ID 21, 127, 129; Stammwechsel)

GT: Genotyp

Tabelle 16: Mastertabelle

ID ¹	G ²	Alter ³	Aufnahme- datum	Chirurg. Station	Intensiv- station	Aktuelle Diagnose/Eingriff	AB ⁴	KF ⁵	Therapeutika	ME ⁶	DI ⁷	Dm ⁸	Insulin	Chron. Wunden
1	w	61	11.11.2002	A6 West	IOA 5	KHK, Herzinsuffizienz / ACVB u. LIMA	Ja	Ja	ASS bis 2.11., Decorfin, Xanef, Pantozol, Carbinazol, Irenat, Beloc Zok mite	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
2	m	47	12.11.2002	A6 West	IOA 5	Stenose RIVA 100%/OPCAB LIMA auf RIVA	Nein	Ja	ASS 100 bis 7.11., Iscover bis 7.11., Sorbis, Xanef cor, Corangin, Beloc zoc, Convaton, Insulin	Nein	Nein	IDDM Typ 2	Ja	Nein
3	m	63	12.11.2002	A6 West	INA 5	3 - Gefäß - KHK / RCA proximal, RIMA 80%, RCX 80%, EF 77% / ACVB	Nein	Nein	ASS, Thioctazid, Beloc zok, Insulin, Convaton, Diazepam, Delix	Nein	Nein	IDDM Typ 2	Ja	Nein
4	m	64	12.11.2002	A6 West	IOA 5	2 - Gefäß - KHK RIVA 90 %, RCX 100 % / LIMA auf RIVA anastom., ACVB	Nein	Nein	Keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
5	m	67	13.11.2002	A6 West	IOA 5	1-Gefäß-KHK, LCA 70% Stenose / LIMA-RIVA, ACVB	Nein	Ja	Ass, Metoprolol, Ranitid, Coversum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
6	m	47	13.11.2002	A6 West	INA 5	2-Gefäß-KHK / LIMA - LAD, ACVB auf RCA	Nein	Ja	ASS, Conor 5, Zocor, Monopar, Captiohexal, Ranitic	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
7	m	60	15.11.2002	A6 West	IOA 5	3-Gefäß-KHK, MI 2.-3. Grades, AKS 2. Grades, AA bei VHF / ACVB u. AKE	Nein	Nein	Ireuman comb, Calciumacetat, Norvasc, Cibacen, Fucid, CPS Pulver, Aranesp, Ferrilect, Polytion	Nein	Ja	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
8	m	68	15.11.2002	A6 West	INA 5	1-Gefäß-KHK, CAB	Nein	Ja	ASS 100, Beloc Zok, Zyloric 100, Sorbis 10, Glucophage, Diltazem ret 90, Biopress,	Nein	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
9	m	78	18.11.2002	A6 West	IOA 5	AS, 2-Gefäß- KHK/ AKE u. LIMA	Nein	Nein	Diltazem 6 z5, Esdrix z5, Sorbis 10, ASS 100	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
10	m	53	18.11.2002	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK, Vorderwand-Aneurysma LIMA, ACVB	Nein	Nein	Bioprolol Nitro DA, Diltazem ret., ASS 100, ISDN 20, Lisinopril 20	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
11	m	37	19.11.2002	A6 West	IOA 5	VSD / VSD-Verschluss	Nein	Nein	L-Thyroxin, Testosteron i.v (alle 4 Wo)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
12	w	73	19.11.2002	A6 Nord	IOA 5	Infrarenates BAA, Y-Prothese	Nein	Nein	Metoprolol, Enabeta, Omabeta, ASS	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
13	w	80	21.11.2002	A6 West	IOA 5	AS, A. carotis int. Stenose II/ AKE Bioprothese	Nein	Nein	ASS, Hydrochlorothiazid, Lisinopril	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
14	m	54	21.11.2002	A6 West	IOA 5	3 - Gefäß - KHK, HSS / LIMA-RIVA, ACVB-RIM-RIVP-D1	Ja	Nein	ASS, Metoprolol, Cloxane, Augmentan, Atorvastatin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
15	m	77	21.11.2002	A6 West	IOA 5	Komb. Aortenitium, Ektaeie A. ascendens / AKE, Aorta ascendens Reaktionsplastik	Nein	Nein	ASS bis 15.11.02, Aquaphor, Cardular, Serevent, Junik	Nein	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
16	m	75	22.11.2002	A6 West	IOA 5	3-Gefäß-KHK, ACH-Stenose 70-80% / ACVB, LIMA, IABP re Leiste	Nein	Ja	ASS, Actrapid, Atorvastatin, Linofll	Nein	Nein	IDDM Typ 1	Ja	Ja
17	m	80	25.11.2002	A6 West	IOA 5	Aortenitium, 1-Gefäß-KHK / AKE, ACVB	Nein	Nein	ASS	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
18	m	82	25.11.2002	A6 Nord	INA 5	AS Grad III, 1-Gefäß-KHK / AKE, ACVB	Nein	Nein	Sorbis, Codamed, Ranitic	Ja	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
19	m	26.11.2002	A6 West	IOA 5	IOA 5	3-KHK / LIMA, ACVB	Nein	Nein	Beloc zok mite, Ethalgrin, Sorbis,	Nein	Nein	IDDM	Ja	Nein

95	w	73	03.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Ja	ASS, Beloc zok, Esidrix, Pantozol, Talid, Adumbran, Xanef, Nexium, ACC, Moarek, Lanitor	Nein	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
97	m	62	04.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Delix, Beloc zok, Eglucron	Nein	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
98	w	41	04.02.2003	A6 West	INA 5	Trikuspidalatriese lb / zentraler Shunt, LPA / MPA u. RSYC/Glenn	k. A.	Ja	Glucophage, Denam, ASS	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
99	m	44	06.02.2003	A6 West	INA 5	A1 mit Aortenektasie / AKE mit Conduit	Nein	Nein	Sostriil, Ass 100	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
100	m	52	10.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB	Nein	Nein	Ranitic, Esidrix, Aldactone, Beloc zok, Digimerk, Dovan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
101	m	54	11.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Atavaastin, Torasemid, Candesartan, Amlodipin, Pantoprazol, ACC, Bisoprolol, Clexane, Actrapid, Proglaphan	Nein	Nein	IDDM Typ 1	Ja	Nein
102	m	77	11.02.2003	A6 West	IOA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA, TEA der A. carotis int. II, Laparotomie	Nein	Nein	Xanef, Concor, Sortis, L-Thyroxin, ASS, Laex, Gliquidon, L-Thyroxin, Sortis, Beloc zok, Dilibon, Norvasc	Ja	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
103	m	66	12.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	ASS, Atarvastatin, Delix	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
104	m	65	17.02.2003	A6 West	IOA 5	2-Gefäß-KHK, Aorta asc, Aneurysma, ACl, Verschluss II, pAVK 2a / LIMA-LAD, Bypassvene-RM, Ersatz Aorta asc.	Nein	Nein	ASS, Beloc zok, Norvasc, Isoket, Convaton, Sortis, Biopress	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
105	m	62	18.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK, HSS / LIMA, ACVB	Nein	Nein	ASS, Pravasin, Coversum, Beloc zok, Adumbran, Clexane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
106	m	49	18.02.2003	A6 West	IOA 5	3-Gefäß-KHK, Hauptstammstenose, pAVK Stad.1 / LIMA, ACVB, Carotis TEA re	Nein	Nein	Sostriil, Xanef, Beloc zok, Sortis, ASS, Convaton, Plavix	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
107	w	74	19.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK, Vorderwand-Aneurysma, NYHA III / LIMA auf RIVA, ACVB	Nein	Nein	ASS, L-Thyroxin, Beloc zok, Sortis, Insulin, Torasemid	Nein	Nein	IDDM Typ 2	Ja	Nein
108	m	89	19.02.2003	A6 West	INA 5	AKS, A. carotis int, Verschl. III / AKE	Nein	Nein	ASS, Verapamil, Budesemid, Abvastatin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
109	m	71	20.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK, AA bei VHF / LIMA, ACVB	Nein	Nein	Lorzaar, L-Thyroxin, ASS, Esidrix, Beloc zok, Amlodipin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
110	m	66	21.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / Bypass-OP	Nein	Nein	Ranitic, Beloc zok, Sortis, Norvasc, Arelix, Isoket, Plavix, ASS, Unat, Rainor, Eglucron, Clexane	Nein	Nein	NIDDM Typ 2	Nein	Nein
111	m	58	24.02.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Esidrix, Isopropin, Biopress, Ranitil, Fludastin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
112	m	48	25.02.2003	A6 West	INA 5	2-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Clopidogrel, Abvastatin, Bisoprolol	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
113	m	73	25.02.2003	A6 West	INA 5	2-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Concor, Isoket, Convaton, Sortis, ACC, Ranitic, Lisinopril	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
114	m	64	26.02.2003	A6 West	INA 5	2-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Nein	Nein	Betaxolol, Sortis, Omnic, Lisbeta, Beloc zok, ISMO, ASS, Heparin, Travatan, Vistagon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
115	w	80	28.02.2003	A6 West	INA 5	2-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVA	Ja	Ja	Captopril, Metoprolol, Molsidomin, Tranxillum, Abvastatin, ISDN	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
116	m		03.03.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf LAD	Nein	Nein		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

162	w	60	10.04.2003	A5 West	IOA 5	MMK / Resektion Mitralklappenringel, In-situ, Subind, Enalapril, Adrenalin	Nein								
163	m	68	11.04.2003	A6 West	IOA 5	KHK mit Hauptstammstenose, ACH-Stenose / ACH-TEA u. Patchplastik, LIMA auf RIVA / ACVB	Nein	Ja	Nein						
164	m	73	15.04.2003	A6 West	INA 5	3-Gefäß-KHK / ACVB, LIMA auf RIVP	Nein								
165	w	78	16.04.2003	A6 West	INA 5	AI, AS / Bb-AKE	Ja	Nein							
166	w	67	16.04.2003	A6 West	IOA 5	2-Gefäß-KHK, AS / ACVB, AKE	Nein								

Fortsetzung Tabelle 16

ID	Operationen	Intensivauf-enthalt	ASif	BP ¹	Verlegung ¹²	AB auf Intensiv ¹³	AB ¹⁴	AB im WZ ¹⁵	AB auf Station ¹⁷	AB ¹⁸	AB ¹⁹	AB ²⁰	Infekt ²⁰	Entlassung	
1	Keine	11.11.2002 - 18.11.2002	8	25	A5 Ost A6 West	18.11.2002	Nein	Keines	Nein	Keines	Nein	Keines	0	Keine	25.11.2002
2	Stenienlage RCX 02	12.11.2002 - 14.11.2002	3	17	A5 Ost A6 West	12.11.2002 - 13.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	1	Keine	22.11.2002
3	Leistenthamien OP re	12.11.2002 - 13.11.2002	2	22	A5 Nord A6 Nord	12.11.2002 - 13.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	1	Keine	28.11.2002
4	Halux valgus Korrektur vor	13.11.2002 - 14.11.2002	2	18	A5 Ost A6 West	13.11.2002 - 14.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	2	Keine	22.11.2002
5	RCA-PTCA 91	14.11.2002 - 15.11.2002	2	20	A5 Ost A6 West	14.11.2002 - 15.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	1	Keine	25.11.2002
6	Keine	14.11.2002 - 15.11.2002	2	23	A5 Nord A6 West	14.11.2002 - 15.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	1	Keine	23.11.2002
7	Dickdarmeroperation, Appendektomie	18.11.2002 - 19.11.2002	2	31	A5 Ost Med.Klinik A3	18.11.2002 - 19.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	2	Keine	23.11.2002
8	Appendektomie 54, Hämorridienentfernung 00	18.11.2002 - 19.11.2002	2	18	A5 Nord A6 Nord	18.11.2002 - 19.11.2002	CZ	k. A.	k. A.	Keines	Nein	Keines	1	Keine	26.11.2002
9	Laminektomie C2/C3	20.11.2002 - 19.11.2002	2	20	A5 Ost A6 West	20.11.2002 - 19.11.2002	CZ	20.11.2002 - 22.11.2002	CZ	Keines	Nein	Keines	4	Keine	03.12.2002
10	ASK vor 10 J.	19.11.2002 - 20.11.2002	2	17	A5 Nord A6 West	19.11.2002 - 20.11.2002	CZ	Nein	Keines	Keines	Nein	Keines	1	Keine	28.11.2002
11	Stromektomie 86	20.11.2002 - 21.11.2002	2	7	A5 Ost A6 Nord	20.11.2002 - 21.11.2002	CZ	21.11.2002 - 22.11.2002	CZ	Keines	Nein	Keines	5	Keine	30.11.2002
12	Knieprothesenimplantation	21.11.2002 - 21.11.2002	1	21	A5 Ost	21.11.2002 - 21.11.2002	CZ	21.11.2002 - 21.11.2002	CZ	Keines	Nein	Keines	4	Keine	03.12.2002

27	Meniskusresektion OP 78 RVA, Bypassoperation 95, unklare Hiden-OP 86,	03.12.2002 - 04.12.2002	2	25	A5 Nord 31614	04.12.2002 - 05.12.2002	A6 West CZ	03.12.2002 - 04.12.2002	CZ	04.12.2002 - 05.12.2002	CZ	Nein	Keines	3	Keine	12.12.2002	
28	Tonsillektomie 60,	03.12.2002 - 04.12.2002	2	20	A5 Ost 41410	04.12.2002 - 05.12.2002	A6 West CZ	03.12.2002 - 04.12.2002	CZ	04.12.2002 - 05.12.2002	CZ	Nein	Keines	2	Keine	12.12.2002	
29	Cholezystektomie 83	04.12.2002 - 05.12.2002	2	28	A5 Nord 31409	05.12.2002 - 06.12.2002	A6 West CZ	04.12.2002 - 05.12.2002	CZ	05.12.2002 - 06.12.2002	CZ	13.12.2002	Tavancic	7	Keine	13.12.2002	
30	Osteosynthese von Frakturen nach Unfall 89	04.12.2002 - 05.12.2002	2	25	A5 Ost 41410	05.12.2002 - 06.12.2002	A6 West CZ	04.12.2002 - 05.12.2002	CZ	05.12.2002 - 06.12.2002	CZ	Tavancic	Keines	9	Keine	12.12.2002	
31	Varizen-OP 89	05.12.2002 - 06.12.2002	2	25	A5 Nord 31409	10.12.2002 - 11.12.2002	A6 WZ CZ	05.12.2002 - 06.12.2002	CZ	06.12.2002 - 07.12.2002	CZ	Nein	Keines	4	Keine	14.12.2002	
32	Leistenhernien-OP 54, Appendektomie 60	06.12.2002 - 07.12.2002	3	23	A5 Nord 31930	08.12.2002 - 09.12.2002	A6 West CZ	06.12.2002 - 07.12.2002	CZ	08.12.2002 - 09.12.2002	CZ	Nein	Keines	4	Keine	16.12.2002	
33	Rekanalisation FCA 96	08.12.2002 - 09.12.2002	2	23	A5 Nord 31409	10.12.2002 - 11.12.2002	A6 West CZ	08.12.2002 - 09.12.2002	CZ	09.12.2002 - 10.12.2002	CZ	Nein	Keines	8	Keine	03.01.2003	
34	Leistenhernienoperation 00, Tonsillektomie, Katarakt-OP vor 15. J., Polypektomie vor 6. J.,	10.12.2002 - 11.12.2002	2	25	A5 Nord 31905	10.12.2002 - 11.12.2002	A6 West CZ	10.12.2002 - 11.12.2002	CZ	11.12.2002 - 12.12.2002	CZ	13.12.2002	CZ	6	Keine	14.12.2002	
35	Cholezystektomie vor ca. 40 J. / mehrmalige Hämorrhoidenentfernung	11.12.2002 - 12.12.2002	2	23	A5 Nord 31905	11.12.2002 - 12.12.2002	A6 West CZ	11.12.2002 - 12.12.2002	CZ	12.12.2002 - 13.12.2002	CZ	13.12.2002	Tavancic	10	Keine	19.12.2002	
36	Meniskusresektion 00	12.12.2002 - 13.12.2002	2	26	A5 Nord 31905	12.12.2002 - 13.12.2002	A6 West CZ	12.12.2002 - 13.12.2002	CZ	13.12.2002 - 14.12.2002	CZ	14.12.2002	CZ	5	Keine	20.12.2002	
37	Unklare Schilddrüsen-OP	13.12.2002 - 14.12.2002	2	19	A5 Ost 41402	13.12.2002 - 14.12.2002	A6 Nord CZ	13.12.2002 - 14.12.2002	CZ	14.12.2002 - 15.12.2002	CZ	15.12.2002	CZ	3	Keine	21.12.2002	
38	01, Cholezystektomie	14.12.2002 - 15.12.2002	5	25	A5 Nord 31613	14.12.2002 - 15.12.2002	A6 West CZ	14.12.2002 - 15.12.2002	CZ	15.12.2002 - 16.12.2002	CZ	16.12.2002	CZ	7	Keine	30.12.2002	
40	Hydrozeleentfernung	16.12.2002 - 17.12.2002	2	20	A5 Nord 31906	16.12.2002 - 17.12.2002	A6 West CZ	16.12.2002 - 17.12.2002	CZ	17.12.2002 - 18.12.2002	CZ	Nein	Keines	1	Keine	24.12.2002	
41	Refixation nach Bänderruptur 82	17.12.2002 - 18.12.2002	2	17	A5 Nord 31409	17.12.2002 - 18.12.2002	A6 West CZ	17.12.2002 - 18.12.2002	CZ	18.12.2002 - 19.12.2002	CZ	Nein	Keines	1	Keine	26.12.2002	
42	Keine	18.12.2002 - 19.12.2002	2	25	A5 Nord 31409	18.12.2002 - 19.12.2002	A6 Nord CZ	18.12.2002 - 19.12.2002	CZ	19.12.2002 - 20.12.2002	CZ	20.12.2002 - 21.12.2002	CZ	Keines	6	Keine	27.12.2002
43	Tonsillektomie 70, Bypass 96	19.12.2002 - 20.12.2002	2	27	A5 Ost 41409	19.12.2002 - 20.12.2002	A6 West CZ	18.12.2002 - 19.12.2002	CZ	19.12.2002 - 20.12.2002	CZ	20.12.2002	Tavancic	5	Keine	03.01.2003	
44	Appendektomie 41, Meniskusresektion 75, Tonsillektomie 58, Schulter- OP 87, Dupltyensche Kontraktur OP 96	20.12.2002 - 21.12.2002	4	28	A5 Ost 41409	20.12.2002 - 21.12.2002	A6 Nord CZ	20.12.2002 - 21.12.2002	CZ	21.12.2002 - 22.12.2002	CZ	22.12.2002	Tavancic	7	Keine	30.12.2002	
45	Unklare Blasen-OP 91, Leistenhernien - OP re 98, Varizen-OP von 20. J.	21.12.2002 - 22.12.2002	6	25	A5 Nord 31905	21.12.2002 - 22.12.2002	A6 West CZ	21.12.2002 - 22.12.2002	CZ	22.12.2002 - 23.12.2002	CZ	23.12.2002	Tavancic	23	Keine	22.01.2003	

Septum nasi 68		CZ (bis 14.02)											
		12.02.2003 - 18.02.2003	18.02.2003 - 12.02.2003	12.02.2003 - 18.02.2003	18.02.2003 - 12.02.2003	12.02.2003 - 18.02.2003	18.02.2003 - 12.02.2003	12.02.2003 - 18.02.2003	18.02.2003 - 12.02.2003	12.02.2003 - 18.02.2003	18.02.2003 - 12.02.2003		
102	Keine	30	41304	A6 West	13.02.2003	13.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	14	Keine	25.02.2003
103	Appendektomie 43	2	31410	A6 West	13.02.2003	13.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	22.02.2003
	Prostataresektion vor ca. 2J., Hernien-OP vor ca. 2J., Tonsillektomie	2	41304	A6 West	19.02.2003	19.02.2003	CZ	Keines	Tavanic, Staphylex	Keines	8	Keine	03.03.2003
104	Torticollis-Korrektur 2. Lj., Leistenhernien-OP 90	2	31614	A6 West	19.02.2003	19.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	26.02.2003
105	Polypektomie als Kind	2	41307	A6 West	20.02.2003	20.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	2	Keine	28.02.2003
106	Keine	2	31613	A6 West	21.02.2003	21.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	07.03.2003
107	Osteosynthese am Knie nach Trauma 85	2	31614	A6 Nord	21.02.2003	21.02.2003	CZ	Keines	Tazobac	Tazobac	21	Keine	12.03.2003
108	Strumektomie 86	1	31614	A6 West	21.02.2003	21.02.2003	CZ	Keines	Tavanic	Keines	11	Keine	03.03.2003
109	Tonsillektomie 95	2	31306	A6 West	24.02.2003	24.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	03.03.2003
110	Bandscheiben-OP 72, Tonsillektomie 59	2	31306	A6 West	26.02.2003	26.02.2003	Staphylex	Keines	Keines	Keines	11	Keine	07.03.2003
111	Keine	2	31613	A6 West	26.02.2003	26.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	05.03.2003
112	Cholezystektomie 03, Bypass am Bein 86	2	31304	A6 West	26.02.2003	26.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	9	Keine	07.03.2003
113	Nephrektomie re. nach Trauma 62, Appendektomie 59	2	31304	A6 Nord	27.02.2003	27.02.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	11.03.2003
114	Zystoskopische Blasen-OP 88/96, Sektio, Hysterektomie	2	31408	A6 West	03.03.2003	03.03.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	11.03.2003
115	Keine	2	31304	A6 Nord	05.03.2003	05.03.2003	Tazobac	Keines	Keines	Keines	5	Keine	13.03.2003
116	Appendektomie 55, arzenstimpfung bis 82, Knieprothese 01, OP re 94, Linkstäre Daumen-Mitralklappenstrennung 02	2	31408	A6 West	04.03.2003	04.03.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	6	Keine	14.03.2003
117	Strumektomie 93, Knieprothese 01, Tonsillektomie 68, Appendektomie 49	5	31304	A6 West	05.03.2003	05.03.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	4	Keine	15.03.2003
118	Blasenkarzinom Entfernung 98, Appendektomie 98, Tonsillektomie als Kind	2	41102	A6 Nord	05.03.2003	05.03.2003	CZ	Keines	Keines	Keines	1	Keine	13.03.2003

bei Strabismus 59	02.04.2003	31613	A6 West, 04.04.2003, A6 Nord	01.04.2003						
Unklare Blasen-OP 97, Leistenhernien-OP 93, Mastektomie 38, Mensiskusresektion 92	03.04.2003 - 04.04.2003	2	A5 Ost 41304	03.04.2003 - 04.04.2003	CZ	04.04.2003 - 07.04.2003	Keines	5	Keine	16.04.2003
Hysterektomie 79, Appendektomie 79, Polypektomie 79, Cholezystektomie 2002, Thyreodektomie 87, Varizenstripping	03.04.2003 - 04.04.2003	2	A5 Nord 31307	03.04.2003 - 04.04.2003	CZ	Nein	Keines	1	Keine	09.04.2003
154 Varizenstripping 99, 155 Cholezystektomie 96	04.04.2003 - 05.04.2003	2	A5 Nord 313104	04.04.2003 - 05.04.2003	CZ	07.04.2003 - 08.04.2003	Tavanic, Stephylex	16.04.2003	Tavanic	16.04.2003
156 AKE, ACVB, ASK 93, Leistenhernien-OP 96, Blasenprolaps mit OP 97, Leistenhernien OP 97, Tonsillektomie 82	08.04.2003 - 09.04.2003	8	A5 Ost 41406	12.04.2003 - 14.04.2003	CZ	15.04.2003 - 19.04.2003	Tazobac	Nein	Keines	28.04.2003
157 91, Tonsillektomie 55, Appendektomie 55, Osteosynthese bei Unterarmfraktur 01, Carotis- TEA 01, Prostataresektion 95, Nierenzystenentfernung	08.04.2003 - 09.04.2003	2	A5 Nord 31614	08.04.2003 - 08.04.2003	CZ	Nein	Keines	1	Keine	17.04.2003
Falloth-Korrektur, Bialock- Tausch-Shunt 84	08.04.2003 - 09.04.2003	2	A5 Nord 31613	08.04.2003 - 09.04.2003	CZ	10.04.2003 - 10.04.2003	Keines	6	Keine	19.04.2003
158 Tonsillektomie 56, Appendektomie 55, Osteosynthese bei Unterarmfraktur 01, Carotis- TEA 01, Prostataresektion 95, Nierenzystenentfernung	09.04.2003 - 11.04.2003	5	A5 Nord 31614	09.04.2003 - 11.04.2003	CZ	14.04.2003 - 16.04.2003	Keines	11	Keine	23.04.2003
159 93, ASK	10.04.2003 - 11.04.2003	2	A5 Ost 41613	10.04.2003 - 11.04.2003	CZ	14.04.2003 - 14.04.2003	Keines	5	Keine	20.04.2003
160 Keine	10.04.2003 - 11.04.2003	2	A5 Ost 41613	10.04.2003 - 11.04.2003	CZ	14.04.2003 - 14.04.2003	Keines	1	Keine	19.04.2003
161 Appendektomie 69, Tonsillektomie 69	11.04.2003 - 12.04.2003	2	A5 Ost 41609	11.04.2003 - 12.04.2003	CZ	14.04.2003 - 14.04.2003	Keines	5	Keine	22.04.2003
162 Kraniektomie bei Apoplex 94 Verechluß Dickdarmtumor nach Trauma (Knie), aort- iliakaler Bypass 00, Z. n. Coloncarchomentfernung	12.04.2003 - 15.04.2003	2	A5 Ost 41609	11.04.2003 - 15.04.2003	CZ	14.04.2003 - 17.04.2003	Tavanic	17.04.2003	Tavanic	23.04.2003
163 94	14.04.2003 - 15.04.2003	2	A5 Ost 41614	14.04.2003 - 15.04.2003	CZ	15.04.2003 - 17.04.2003	Keines	5	Keine	23.04.2003
164 Fingeramputation	16.04.2003 - 17.04.2003	2	A5 Nord 31408	16.04.2003 - 16.04.2003	CZ	Nein	Keines	1	Keine	28.04.2003
165 Keine	18.04.2003 - 19.04.2003	2	A5 Nord 31409	18.04.2003 - 17.04.2003	CZ	18.04.2003 - 19.04.2003	Keines	3	Keine	07.05.2003
166 Appendektomie, Tonsillektomie	17.04.2003 - 19.04.2003	3	A5 Ost 41613	17.04.2003 - 19.04.2003	CZ	23.04.2003 - 20.04.2003	Keines	5	Keine	29.04.2003

Erklärung Spaltenbezeichnungen:

- 1.: Patienten ID
- 2.: Geschlecht
- 3.: Alter
- 4.: Antibiotikaeinnahme in den letzten 6 Monaten
- 5.: Krankenhausaufenthalte in den letzten 6 Monaten
- 6.: Maligne Erkrankungen
- 7.: Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- 8.: Diabetes mellitus
- 9.: Tage auf der Intensivstation
- 10.: APACHE II Score
- 11.: Bettplatz auf der Intensivstation
- 12.: Verlegung von der Intensivstation: wann und wohin
- 13.: Antibiotikatherapie auf der Intensivstation
- 14.: Welches Antibiotikum auf der Intensivstation
- 15.: Antibiotikatherapie im Wachzimmer
- 16.: Welches Antibiotikum im Wachzimmer
- 17.: Antibiotikatherapie auf der Station
- 18.: Welches Antibiotikum auf der Station
- 19.: Anzahl der Tage unter Antibiotikatherapie gesamt
- 20.: S. aureus Infektdiagnosen

Abkürzungen:

- A. asc.: Aorta ascendens
AA: absolute Arrhythmie
ACI – Stenose: Arteria carotis interna Stenose
ACVB: Aortocoronarer Venenbypass
AKE: Aortenklappenersatz
AKS: Aortenklappenstenose
AP.: Angina pectoris
AS.: Aortenstenose

ASD: Atriumseptumdefekt
ASK: Arthroskopie
ASK: Arthroskopie
BAA: Bauchaortenaneurysma
Bds: Beidseits
CPR: Cardiopulmonale Reanimation
CZ: Cephalozolin
EF: Ejektionsfraktion
IDDM: Insulin dependend Diabetes mellitus
KHK: Koronare Herzkrankheit
Li: links
LIMA: linke Mammaarterie
MI: Mitralklappeninsuffizienz
NIDDM: Non Insulin dependend Diabetes mellitus
NYHA: New York Heart Association
PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCX: Ramus circumflexus
Re: rechts
RF: Raumforderung
RIVA: Ramus interventricularis anterior
RIVP: Ramus interventricularis posterior
SD – OP: Schilddrüsen OP
TEA: Transendarteriektomie
TEA: Transendarteriektomie
UL: Unterlappen
VES: Ventrikuläre Extrasystolen
VHF: Vorhoffimmern
VSD: Ventrikelseptumdefekt

Tabelle 17

ID ¹	Abstrich ²	Entnahme-Datum ³	Entnahme-Ort ⁴	Probe ⁵	Varia-Nummer ⁶	Interne Abstrich-Nummer ⁷	S. aureus ⁸	AB zu H ⁹	KH zu H ¹⁰	GT ¹¹	BG ¹²	BF ¹³	BF ¹⁴	BH ¹⁵	GM ¹⁷	P ¹⁶	Cz ¹⁸	SXT ²⁰	E ²¹	CIP ²²
1	Pra-OP	11.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100101-1	Ja			2	mittel	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Pra-OP	11.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100101-2	Ja			2	mittel	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Pra-OP	11.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100101-3	Ja			2	mittel	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Pra-OP	11.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100101-4	Ja			2	mittel	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Intensiv	11.11.2002	A5 Ost	Trachea	VA021902	200101-0	Nein			2	klein	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Intensiv	18.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022309	200102-1	Ja			2	klein	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Intensiv	18.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022309	200102-2	Ja			2	klein	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Intensiv	18.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022309	200102-3	Ja			2	klein	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Intensiv	18.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022309	200102-4	Ja			2	klein	gabl	gabl	Nein	S	R	S	S	S	S
1	Station	21.11.2002	A6 West	Nase	Keine	300101-0	Nein													
2	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100201-0	Nein													
2	Intensiv	12.11.2002	A5 Ost	Nase	VA021989	200201-0	Nein													
2	Intensiv	12.11.2002	A5 Ost	Nase	VA021990	200202-0	Nein													
2	Station	19.11.2002	A6 West	Rachen	Keine	300201-0	Nein													
3	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	300301-0	Nein													
3	Intensiv	12.11.2002	A6 West	Nase	VA021963	200301-0	Nein													
3	Intensiv	12.11.2002	A5 Nord	Trachea	VA021964	200302-0	Nein													
3	Station	21.11.2002	A6 West	Nase	Keine	500301-0	Nein													
4	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100401-1	Ja			147	mittel	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100401-2	Ja			147	klein	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100401-3	Ja			147	klein	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Pra-OP	12.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100401-4	Ja			147	mittel	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Intensiv	13.11.2002	A5 Ost	Trachea	VA022020	200401-0	Nein													
4	Intensiv	13.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022021	200402-1	Ja			147	mittel	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Intensiv	13.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022021	200402-2	Ja			147	klein	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Intensiv	13.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022021	200402-3	Ja			147	mittel	gabl	gabl	Ja	S	R	S	S	S	S
4	Station	19.11.2002	A6 West	Nase	Keine	300401-0	Nein													
4	Rück2	19.01.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400401-0	Nein													
4	Rück2	19.01.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400402-0	Nein													
4	Rück2	19.02.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400403-0	Nein													
5	Pra-OP	13.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100501-0	Nein													
5	Intensiv	14.11.2002	A5 Ost	Nase	VA022129	200501-0	Nein													
5	Intensiv	14.11.2002	A5 Ost	Trachea	VA022130	200502-0	Nein													
5	Station	19.11.2002	A6 West	Nase	Keine	300501-0	Nein													
5	Rück1	19.12.2002	Zu Hause	Nase	Keine	400501-0	Nein	k. A.												
5	Rück2	19.01.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400502-0	Nein	k. A.												
6	Rück3	19.02.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400503-0	Nein	Ja												
6	Pra-OP	13.11.2002	A6 West	Nase	Keine	100601-0	Nein													
6	Intensiv	14.11.2002	A5 Nord	Trachea	VA022160	200601-0	Nein													
6	Station	19.11.2002	A6 West	Nase	Keine	VA022163	200601-0	Nein												
6	Rück1	19.12.2002	Zu Hause	Nase	Keine	400601-0	Nein													
6	Rück2	19.01.2003	Zu Hause	Nase	Keine	400602-0	Nein													

- 2.: Zeitpunkt des Abstriches
- 3.: Datum der Entnahme
- 4.: Station auf der der Abstrich entnommen wurde
- 5.: Probenmaterial
- 6.: Laufende Nummer der eingehenden Proben des Mikrobiologischen Institutes
- 7.: Zusammengestellte interne Nummer bestehend aus Abstrichzeitpunkt, Patienten ID und Anzahl der untersuchten Kolonien
- 8.: S. aureus positiv oder negativ
- 9.: Antibiotika zu Hause
- 10.: Krankenhausaufenthalte
- 11.: Genomtyp
- 12.: Bakteriengröße
- 13.: Bakterienfarbe nach dem 1. Ausplattieren
- 14.: Bakterienfarbe nach dem 2. Ausplattieren
- 15.: Bakterienhof nach dem 1. Ausplattieren
- 16.: Bakterienhof nach dem 2. Ausplattieren
- 17.: Gentamycin
- 18.: Penicillin
- 19.: Cephalosporin
- 20.: Cotrimoxazol
- 21.: Erythromycin
- 22.: Ciprofloxacin

Abkürzungen:

- Prä-OP: Präoperativer Abstrich
 Intensiv: Abstrich auf der Intensivstation
 Station: Abstrich auf der chirurgischen Station
 Rück 1-3: Abstriche zu Hause
 Nase: Nasenabstrich
 Trachea: Trachealabstrich
 S: Sensibel
 R: Resistent

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau PD Dr. C. Wolz, für die Überlassung des Themas und die hervorragende und fachkundige Betreuung während der ganzen Arbeit.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. C. Georke für die hilfreichen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung im Laufe der Studie.

Für die nette Zusammenarbeit während der Probensammlung und Datenerfassung bedanke ich mich bei Frau Dr. A. Heininger.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. M. Marschal sowie den Labormitarbeitern des Mikrobiologischen Institutes und des Institutes für Hygiene für Ihre Hilfe und die Unterstützung im labortechnischen Bereich.

Bei Frau PD Dr B. Schönfisch möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung recht herzlich bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne die mein Studium und diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wären.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Katharina Mercedes Maurer
Geburtsdatum: 30.01.1977
Geburtsort: Geislingen an der Steige
Familienstand: nicht verheiratet

Schul Ausbildung

1983 - 1987 Grunds chule Zimmern-Stetten
1987 - 1992 Maximilian Kolbe Schule in Rottweil-Hausen;
Hauptschulabschluss
1992 - 1994 Wirtschaftsschule Rottweil; Mittlere Reife
1994 - 1997 Wirtschaftsgymnasium Rottweil; Abitur

Praktikum

1997 - 1998 Freiwilliges Soziales Jahr, DRK-Klinik Baden-Baden

Studium

1998 - 2001 Ludwig-Maximilians-Universität München; Physikum
2001 - 2004 Eberhard-Karls-Universität Tübingen; 2. Staatsexamen
2004 - 2005 Praktisches Jahr: Zollernalb Klinikum
11/2005 3. Staatsexamen

Promotion

2002 - 2008 Verlaufsbeobachtung von *Staphylococcus aureus*-
Stämmen bei Intensivpatienten mit Nasenkolonisation.

Ärztliche Tätigkeit

Seit 2006 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und
perioperative Medizin im Klinikum Donaueschingen

**Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der
Universität Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. I. B. Autenrieth

**Verlaufsbeobachtung zur *Staphylococcus aureus*-
Nasenkolonisation bei Intensivpatienten und gesunden
Probanden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard -Karls -Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Katharina Mercedes Maurer

aus

Geislingen an der Steige

2009