

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
(Direktor Univ.-Prof. Dr. Stefan Clemens)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: **Zur Differenzierung koagulase-negativer Staphylokokken vom Lidrand
und der Bindehaut des menschlichen Auges**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2003

vorgelegt von:
Reingard Böttcher
geb. am: 19.01.1975
in: Dessau

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Ort, Raum:

Tag der Disputation:

Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) sind allgemeiner Bestandteil der Normalflora von Haut und Schleimhaut des Menschen. Ihre wachsende Bedeutung auch als Erreger von Infektionen nach intraokularen Eingriffen erfordert detaillierte Untersuchungen zum Keimspektrum im Augenbereich. Bisherige Untersuchungen konzentrierten sich vornehmlich auf die Konjunktiva. Die wahrscheinlich wichtigste potenzielle Eintrittspforte für Infektionen nach intraokularen Eingriffen stellt der Lidrand dar. Zielstellung der Untersuchungen war die Charakterisierung der Normalflora des Lidrandes mit der genauen Erfassung des Artenspektrums der koagulase-negativen Staphylokokken. Vergleichsweise, jedoch in geringerem Umfang, wurde die Bindehautflora untersucht. In der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden von Patienten 102 Abstriche von der Konjunktiva und 250 Abstriche vom Lidrand entnommen. An der Bindehaut ließen sich in 37,3% der Proben Keime nachweisen. Die koagulase-negativen Staphylokokken sind mit 84,4% am häufigsten vertreten, wobei *Staph. epidermidis* mit 73,8% den mit Abstand am häufigsten isolierten Keim unter den CNS darstellt. Die durchgeführten Untersuchungen lieferten erstmalig differenzierte, auf ein hohes Patientenkollektiv gestützte Angaben zur Normalflora des Lidrandes. Am Lidrand betrug der Anteil positiver Abstriche 83,2%. Das Spektrum aller Bakterien zeigte mit 80,5% ein deutliches Überwiegen von koagulase-negativen Staphylokokken, dabei stellte *Staph. epidermidis* mit 65,5% den Hauptanteil unter den CNS. Sowohl bei der Konjunktiva als auch am Lidrand konnte kein Einfluss von Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Diabetes mellitus bzw. Hypertonus auf das Keimspektrum nachgewiesen werden. Aus der hohen Anzahl positiver Abstriche und einem deutlich vielfältigeren Artenspektrum am Lidrand ergeben sich Konsequenzen für die präoperative Vorbereitung bei Augenoperationen. Wichtigste Maßnahmen hierbei sind die sterile Folienabdeckung der Lidkanten und die Desinfektion der Bindehautoberfläche und Lidränder. Um die Resistenzlage der CNS im Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle zu prüfen, wurde die Empfindlichkeit gegenüber 12 Antibiotika getestet. 45,4% der Stämme waren gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich. Gegenüber Penicillin wurde mit 37,8% die häufigste Resistenz festgestellt.

Böttcher, Reingard: Zur Differenzierung koagulase-negativer Staphylokokken vom Lidrand und der Bindehaut des menschlichen Auges. Greifswald, Univ., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2003

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung und Zielstellung	1
2 Theoretische Grundlagen	2
2.1 Staphylokokken	2
2.1.1 Taxonomie / Definition	2
2.1.2 Koagulase-negative Staphylokokken (CNS)	2
3 Anatomische Grundlagen des vorderen Augenabschnittes	5
4 Normalflora der Bindehaut	8
4.1 Entwicklung des Kenntnisstandes	8
4.2 Zusammensetzung der Normalflora	9
5 Normalflora des Lidrandes	14
6 Resistenzverhalten der CNS	17
7 Material und Methodik	18
7.1 Probanden	18
7.2 Untersuchungsbedingungen / Probenentnahme	19
7.3 Weiterverarbeitung der Proben	19
7.4 Resistenzbestimmung	20

8	Ergebnisse	21
8.1	Keimspektrum der Konjunktiva	21
8.1.1	Allgemeine Angaben	21
8.1.2	Einflussfaktoren auf das Keimspektrum der Konjunktiva	22
8.2	Keimspektrum des Lidrandes	27
8.2.1	Allgemeine Angaben	27
8.2.2	Einflussfaktoren auf das Keimspektrum des Lidrandes	30
8.3	Ergebnisse der Resistenzbestimmung	34
9	Diskussion	36
9.1	Auswertung des Keimspektrums der Konjunktiva	36
9.2	Auswertung des Keimspektrums am Lidrand	41
9.3	Vergleich des Keimspektrums der Konjunktiva und des Lidrandes	42
9.4	Beziehung des Keimspektrums von Konjunktiva und Lidrand zur Haut	44
9.5.	Auswertung der Resistenzbestimmungen	45
10	Schlussfolgerungen	48
11	Zusammenfassung	50
12	Literaturverzeichnis	53
13	Abkürzungsverzeichnis	59
13	Thesen	60

1 Einleitung und Zielstellung

Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) sind allgemeiner Bestandteil der Normalflora von Haut und Schleimhaut des Menschen. Da sie lange Zeit als apathogen galten, wurde ihnen wenig Bedeutung in mikrobiologischen Befunden zugemessen. Nach ersten Hinweisen in der Literatur in den 60-iger Jahren über die potenzielle Pathogenität nahmen die Berichte über die Gruppe der CNS als Krankheitserreger konstant zu.

Bedingt durch die Fähigkeit der CNS sich an Kunststoffe zu binden, treten die meisten Infektionen in Verbindung mit implantierten Fremdkörpern aus Plastik auf. In der Ophthalmologie ist dieser wichtige Virulenzfaktor bei der Implantation von Intraokularlinsen relevant. Ausgehend von postoperativen Infektionen nach intraokularen Eingriffen sind Maßnahmen für die Infektionsprophylaxe erforderlich.

Ein Hauptbestandteil der Bakterienflora der Konjunktiva sind Staphylokokken. In früheren Untersuchungen wurde lediglich zwischen koagulase-positiven Stämmen (Synonym: Staph. aureus) und koagulase-negativen Stämmen (Synonym: Staph. albus bzw. Staph. epidermidis) unterschieden. Mit zunehmender Anzahl dokumentierter Infektionen durch CNS wurde eine genaue Differenzierung auch am Auge notwendig.

Durch SCHUMACHER (1990), HEISE (1996) und EHRT (1997) wurden in den nachfolgenden Jahren eine Reihe weiterer Spezies an der Augenoberfläche nachgewiesen. Diese Untersuchungen konzentrierten sich vornehmlich auf die Konjunktiva. Die wahrscheinlich wichtigste potenzielle Eintrittspforte für Infektionen nach intraokularen Eingriffen stellt der Lidrand dar. Aus der Literatur sind jedoch kaum Untersuchungen über die Bakterienflora des Lidrandes bekannt.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war daher die Charakterisierung der Normalflora des Lidrandes, wobei vor allem das Artenspektrum der koagulase-negativen Staphylokokken erfasst werden sollte. Vergleichsweise, jedoch in geringerem Umfang, wurde die Bindehautflora untersucht. Um Aussagen zur Resistenzlage von CNS zu bekommen, wurden Antibiogramme der gefundenen Stämme angefertigt.

Aus den vorgenommenen Untersuchungen zur Besiedlung der Normalflora des Lidrandes und der Konjunktiva sowie aus den Resistenzbestimmungen sollten Aussagen zur Prävention und Therapie von Infektionen am Auge abgeleitet werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Staphylokokken

2.1.1 Taxonomie / Definition

Staphylokokken sind in der Taxonomie der Bakterien eine Gattung grampositiver Kokken, die sich in Paaren, Tetraden oder Haufen lagern. Die zur Familie der Micrococaceae gehörenden Staphylokokken vermehren sich sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen.

Der Name leitet sich von dem griechischen Wort „staphyle“ für Traube / Weinbeere ab und bezieht sich auf die haufenförmige Lagerung dieser Kugelbakterien. Die Namensbezeichnung stammt von dem schottischen Chirurgen OGSTON, der 1890 traubenartig gelagerte Kokken in Abszessen und Wundinfektionen beschrieb und später Staphylokokken nannte (BRANDIS und OTTE 1984).

Die Bildung von freier Koagulase dient als wichtigstes Differenzierungsmerkmal bei der Abgrenzung von koagulase-positiven und koagulase-negativen Staphylokokken. Die freie Koagulase ist ein Exoprodukt, das im Plasma zahlreicher Säugetierarten den Gerinnungsprozess in Gang setzt. Wichtigste Spezies der koagulase-positiven Staphylokokken ist Staph. aureus. Die ebenfalls koagulase-positiven Spezies intermedius und hyicus wurden bisher nicht beim Menschen nachgewiesen (KLOOS und LAMBE 1991).

Staph. aureus besitzt unter den Staphylokokken-Arten die größte pathogene Potenz und ist für den Menschen durch Hervorrufen verschiedener Infektionen (Wundinfektionen, eitrige Hauterkrankungen, Pneumonie, Sepsis) von besonderer klinischer Bedeutung.

2.1.2 Koagulase-negative Staphylokokken (CNS)

Unter der Sammelbezeichnung der CNS werden die Spezies zusammengefasst, welche die besondere Fähigkeit des Staph. aureus, Blutplasma zu koagulieren, nicht besitzen. Nach KLOOS und (1994) sind 31 Staphylokokken-Spezies bekannt. Davon konnten fünfzehn vom Menschen isoliert werden. Gelegentlich lassen sich auch von Tieren stammende Spezies beim Menschen nachweisen, besonders wenn intensiver Kontakt zu Tieren bestand.

Es gibt bei den CNS zwei medizinisch wichtige Gruppen, die sich in der Empfindlichkeit gegenüber dem Antibiotikum Novobiocin unterscheiden (Tab. 1). Zu den Novobiocin-resistenten CNS gehören *Staph. saprophyticus*, *Staph. xylosus* und *Staph. cohnii*, welche auch als *Staph. saprophyticus*-Gruppe bezeichnet werden. Zu den Novobiocin-empfindlichen CNS gehören 9 verschiedene Spezies. Der wichtigste Vertreter ist *Staph. epidermidis*. Deshalb wird diese Gruppe auch *Staph. epidermidis*-Gruppe genannt.

Novobiocin-empfindliche CNS (<i>Staph. saprophyticus</i>-Gruppe)	Novobiocin-resistente CNS (<i>Staph. epidermidis</i>-Gruppe)
<i>Staph. saprophyticus</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
<i>Staph. xylosus</i>	<i>Staph. hämolyticus</i>
<i>Staph. cohnii</i>	<i>Staph. hominis</i>
	<i>Staph. capitis</i>
	<i>Staph. warneri</i>
	<i>Staph. simulans</i>
	<i>Staph. auricularis</i>
	<i>Staph. lugdunensis</i>
	<i>Staph. schleiferi</i>

Tab. 1: Einteilung der CNS in Gruppen (PETERS et al. 1994)

Während *Staph. aureus* als humanpathogene Staphylokokkenart schon seit langem bekannt und gut untersucht ist, galt die Gruppe der CNS lange Zeit als apathogen, so dass ihnen wenig Bedeutung zugemessen wurde. Da sie als Bestandteil der Normalflora oft und fast überall zu finden sind und auch nur geringe Virulenz besitzen, hat man sie in den bakteriologischen Befunden meist als Verunreinigungen beurteilt. Erst in den letzten beiden Jahrzehnten wurden sie immer öfter als Erreger von Infektionen erkannt (GROSSERODE und WENZEL 1991).

Aus den 60-iger Jahren stammen erste Literaturangaben über die potenzielle Pathogenität von CNS (KLOOS und BANNERMAN 1994).

Nach Untersuchungen in den USA wurde etwa 20 Jahre später eine Steigerung der Infektionsinzidenz von 4,7% auf 10,7% nachgewiesen. CNS sind unter den Erregern nosokomialer Infektionen von Rang 8 auf Rang 3 aufgerückt (THORNSBERRY 1989).

Mit zunehmender Anzahl dokumentierter Infektionen durch CNS wurde eine genauere Identifizierung notwendig. Bis zu den entscheidenden taxonomischen Arbeiten von KLOOS und SCHLEIFER (1975) wurde lediglich *Staph. aureus* anhand der Koagulationsproduktion und des Protein A-Nachweises sicher identifiziert. Alle anderen Staphylokokken fasste man unter der Speziesbezeichnung *Staph. albus* bzw. später *Staph. epidermidis* zusammen. Den Autoren gelang mit verschiedenen Parametern, wie Koloniemorphologie und -farbe, der Produktion von Exoproteinen (DNase, Urease, alkalische Phosphatase) sowie der Fermentation von Zuckerverbindungen, eine Differenzierung von 31 verschiedenen Staphylokokkenspezies. Diese Methoden finden heute in kommerziell erhältlichen Testsystemen ihre Anwendung.

CNS wurden als Erreger bei nosokomialer Sepsis, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und insbesondere bei Implantatinfektionen, wie Herzschrittmacher, Liquordrainageshunts, künstlichen Herzklappen, Gelenk- und Gefäßendoprothesen (ARCHER 1990, KLOOS und LAMBE 1991, WIESMANN et al. 1986), gefunden.

CNS sind die häufigsten Erreger einer Peritonitis. MONSEN et al. (2000) konnten bei Patienten mit Peritonitis, die durch eine Peritonealdialyse verursacht wurde, in 56% aller Bakterienisolate Staphylokokken nachweisen. Unter den Staphylokokken war *Staph. epidermidis* mit 58% am häufigsten vertreten. Es folgten mit Abstand *Staph. aureus*, *Staph. hämolyticus* und *Staph. hominis*.

In Blutkulturen wies man CNS bei einem Drittel aller Fälle nach. Sie sind häufige Ursache einer Sepsis. Die Hauptrisikogruppen umfassen immunsupprimierte Patienten und Träger von medizinischem Fremdmaterial. Bedingt durch die Fähigkeit von CNS, sich an Kunststoffe zu binden, treten die meisten Infektionen in Verbindung mit implantierten Fremdkörpern und Kathetern aus Plastik auf. In der Ophthalmologie ist dieser wichtige Virulenzfaktor bei einer Reihe von Operationen besonders relevant. Die Implantation von Intraokularlinsen stellt die häufigste Operation dar, jedoch kommen auch in der Netzhautchirurgie (Cerclage, Plombe), der Glaukomchirurgie (Molteno-Implantat) und der Implantation von Kapselspannringen Kunststoffe zum Einsatz.

PERKINS (1990) berichtete über durch Staph. epidermidis verursachte Endophthalmitiden nach Molteno-Implantationen. Über die Adhärenz von Staph. epidermidis an Intraokularlinsen verschiedener Materialien liegen spezielle Untersuchungen von TODOROVIC (1998) vor. Bakterienwachstum und somit eine damit einhergehende Haftung des Bakteriums war auf allen untersuchten Linsenmaterialien festzustellen. Jedoch zeigte sich an einigen Materialien ein deutlich geringeres Wachstum.

BECK et al. (1997) untersuchten hydrophobe Wechselwirkungen bei der Adhärenz von Staphylokokken an Intraokularlinsen. Zielstellung dabei war, die Hydrophobizität der Oberflächen durch Verwendung geeigneter Materialien für Intraokularlinsen zu senken, um die Anlagerung von Zellen und damit Fremdkörperreaktionen zu reduzieren.

MENIKOFF et al. (1991) und SCOTT et al. (1995) konnten ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko bei Intraokularlinsen mit Polypropylenhaptiken nachweisen. DOYLE et al. (1995) beschrieben ein Bakterienwachstum auf 11 von 17 Linsen, welche ca. 30 min auf einem sterilen Tuch im Operationssaal gelagert wurden. Als Ursache wurden die elektrostatisch geladene Oberfläche der Kunststofflinsen, die eine bakterielle Kontamination durch die Raumluft bewirkten, angegeben.

Die CNS sind Bestandteil der Normalflora von Haut und Schleimhaut des Menschen. Ihre Besiedlung ist in Bereichen der Haut mit hoher Talgdrüsendichte am höchsten. Hierzu gehören Nasenvorhof, Gesicht, äußerer Gehörgang, Kopf, Axilla, Inguinal- und Perianalregion. Einige Staphylokokkenarten bevorzugen bestimmte Gebiete, so z.B. Staph. capitis den behaarten Kopf oder Staph. auricularis den äußeren Gehörgang (KLOOS und BANNERMAN 1994). Staph. epidermidis ist bis auf diese Regionen die häufigste Art auf der menschlichen Haut (FRITZ 1999).

3 Anatomische Grundlagen des vorderen Augenabschnittes

Das äußere Auge muss über ein wirksames System zur Abwehr von Erregern und Toxinen verfügen, weil es täglich einer Vielzahl von Erregerarten ausgesetzt ist. Dazu sind eine intakte Lidfunktion und Lidstruktur, der Tränenfilm, die Integrität der vorderen Augenabschnitte sowie die lokale und gesamte Immunkompetenz notwendig.

Das Auge besitzt 3 Anhangsgebilde, welche dazu beitragen, die Funktion als Sinnesorgan zu sichern und das Auge vor Krankheitserregern zu schützen. Diese sind die Lider, die Bindehaut und die Tränennasenwege. Nachfolgend werden diese Elemente, denen als Ort einer Besiedlung mit CNS eine Bedeutung zukommt, näher erläutert.

Das Lid besteht aus 2 Blättern. Das äußere Blatt wird von der Lidhaut und zwei quergestreiften Muskeln, dem ringförmigen Schließmuskel *M. orbicularis oculi* und dem Lidheber *M. levator palpebrae superioris* gebildet. Das innere Blatt enthält den halbmondförmigen Lidknorpel *Tarsus*, der fest mit der *Conjunctiva tarsi* verwachsen ist, sowie die glatte Muskulatur des *M. tarsalis*. Im *Tarsus* befinden sich die Meibom'schen Drüsen. Die kleineren Zeis'schen und Moll'schen Drüsen liegen unmittelbar an den Haarbälgen der Wimpern am äußeren Lidrand. Die Lider sind sehr wichtig zum Schutz des Auges. Sie können bei Gefahr blitzschnell geschlossen werden. Der unwillkürliche Lidschlag verteilt das Sekret der Tränendrüse gleichmäßig auf der Hornhaut. Die Wimpern haben eine grobe Abhaltefunktion für Fremdkörper. Der von den Zeis'schen Drüsen gebildete Hauttalg an den Haarbälgen der Wimpern verhindert einen vorzeitigen Tränenabfluß. Die Meibom'schen Drüsen geben ölige Absonderungen in den Tränenfilm ab und bilden eine Lipidphase, die vor Verdunstung schützt.

Die Lider haben eine wichtige Funktion für die Verhinderung von Infektionen im Vorfeld des Auges. Eine effektive Infektabwehr wird durch die gute oberflächliche und tiefe Gefäßversorgung sowie die Lymphgefäße gewährleistet. Ein niedriger Feuchtigkeitsgehalt der Epidermis, der pH-Wert (3,5-5,8) und der Lipidgehalt an den Schweiß- und Talgdrüsen mit ungesättigten Fettsäuren tragen zur Infektabwehr bei. Durch die Abgabe ungesättigter Fettsäuren aus den im Lidkantenbereich vorkommenden Drüsen in den Tränenfilm und die ständige Erneuerung des Tränenfilms kann das Wachstum von Staphylokokken, Streptokokken und manchen Hefen in gewissem Maße verringert werden.

Die Bindehaut erstreckt sich als *Conjunctiva bulbi* vom *Limbus corneae* zur oberen und unteren Übergangsfalte (*Fornix conjunctivae*) und geht dort als *Conjunctiva tarsi* auf die Innenseite der Lider und auf den Lidknorpel über. Die Konjunktiva ist semitransparent. Die *Conjunctiva tarsi* bildet eine feste Verbindung mit dem *Tarsus*, dagegen liegt die *Conjunctiva bulbi* in lockerer Verbindung auf dem *Bulbus*. Obere und untere Übergangsfalte sind faltenreich und dienen als Reserve für extreme Augenbewegungen. Die *Conjunctiva bulbi* besitzt ein mehrschichtiges, nicht verhornendes, sehr regenerationsfreudiges Plattenepithel mit Becherzellen. Die Becherzellen bilden ein muzinöses

Sekret, welches zur Anfeuchtung des Auges dient und ein wesentlicher Bestandteil des Tränenfilms ist. Die tarsale Bindehaut hat ein mehrschichtiges Zylinderepithel und viele follikelähnliche Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen, die sich bei Entzündungen vergrößern und vorwölben. Die Konjunktiva stellt mit ihrer Vaskularisation, dem Lymphgefäßreichtum und der niedrigen Oberflächentemperatur eine schnelle Erreger- und Toxinelimination sicher. Sie besitzt, ähnlich wie in anderen Schleimhäuten, ein subepithelial gelegenes lymphatisches Gewebe CALT (conjunctiva associated lymphoid tissue). Das CALT kommuniziert mit anderen im Körper befindlichen lymphoiden Geweben, weswegen eine lokale Erregerzufuhr sowohl mit einer lokalen Immunantwort als auch systemisch erfolgen kann.

Der Tränenapparat besteht aus Tränendrüse und akzessorischen Drüsen, Tränenkanälchen, Tränensack und dem Tränennasengang. Die Tränen fließen über die Tränenpünktchen, Tränenkanälchen und den Tränennasengang in die untere Muschel der Nase ab. Der Tränenfilm, der die Binde- und Hornhaut bedeckt, besteht aus drei Schichten. Der oberflächliche Anteil (Lipidanteil) wird von den Meibom'schen Drüsen gebildet und schützt vor rascher Verdunstung. Der mittlere wässrige Anteil entstammt den Haupt- und akzessorischen Tränendrüsen. Das Muzin, welches von den Becherzellen der Bindehaut gebildet wird, schafft eine glatte hydrophile Oberfläche, damit sich die wässrige Phase gleichmäßig über die Augenoberfläche ausbreiten kann. In der Tränenflüssigkeit sind außerdem Lysozym, Laktoferrin, Komplementfaktoren und Immunglobuline enthalten. Lysozym wirkt bakteriostatisch durch Spaltung mikrobieller Peptidoglykan-Polymere, erleichtert die s Ig A und Komplement-vermittelte Bakteriolyse grampositiver Bakterien und beeinflusst T-Zell-Funktionen. Laktoferrin wirkt bakteriostatisch durch Eisenbindung auf verschiedene Bakterien, unter anderem Staphylokokken (BIALASIEWICZ 1995; SACHSENWEGER 1994).

4 Normalflora der Bindehaut

4.1 Entwicklung des Kenntnisstandes

Bakteriologische Untersuchungen an der Bindehaut begannen bereits Ende des 19. Jahrhunderts (FICK 1883). In den Untersuchungen der Bindehautflora von AXENFELD (1908) wurden *Staph. epidermidis* in 65% der Isolate nachgewiesen, während *Staph. aureus* mit 11% vertreten waren. In einem Vergleich von SMITH (1954) mit 5 älteren Untersuchungen schwankte die Nachweishäufigkeit von Staphylokokken zwischen 34 und 94%, wobei in den jüngeren Arbeiten eine deutliche Abnahme zu verzeichnen war.

In einer groß angelegten Studie verglichen LOCATCHER-KHORAZO und GUTIERREZ (1972) die eigenen Untersuchungen an über 7000 Personen (Zeitraum 1952-1968) mit Untersuchungen aus 8 Ländern. Dabei wurden als wesentliche Bestandteile der Bindehautflora koagulase-negative Staphylokokken und diphtheroide Bakterien festgestellt. Des Weiteren wurde eine Auswertung des umfangreichen Datenmaterials vorgenommen hinsichtlich

- Abhängigkeit vom Lebensalter
- geschlechtsspezifischer Unterschiede
- Unterschiede zwischen Flora des rechten und linken Auges.

Von MATUURA (1971) und McNATT et al. (1978) konnte das Vorhandensein von anaeroben Keimen in der Bindehaut nachgewiesen werden.

In den meisten der früheren Untersuchungen fehlen genaue Angaben über die verwendeten Identifikationssysteme. Zudem sind die Zuordnungskriterien auf wenige Merkmale beschränkt. Bei den Staphylokokken wurden in der Regel zwischen koagulase-positiven Stämmen (Synonym: *Staph. aureus*) und koagulase-negativen Stämmen (Synonym: *Staph. albus* bzw. *Staph. epidermidis*) unterschieden. Hinzu kommen unterschiedliche Methoden des Bindehautabstriches und des Bakteriennachweises.

4.2 Zusammensetzung der Normalflora

Bakterien kommen als Bestandteil der Normalflora besonders häufig auf der Haut und den Schleimhäuten vor. Auf der Bindehaut muss in der Regel von einer ständigen Keimbesiedlung ausgegangen werden. Sie ergibt sich durch den ständigen Kontakt mit der Umwelt und durch die engen Beziehungen zu anderen von Bakterien besiedelten Bereichen, wie Lider, Tränennasenwege, Respirationstrakt, Nasennebenhöhlen und Haut. Die nachfolgende detaillierte Beschreibung der Normalflora der Bindehaut stützt sich auf neuere Untersuchungen.

In den Untersuchungen von SCHUMACHER (1990) wurden im Bindehautsack der reizfreien Konjunktiva aerobe und anaerobe Keime im Verhältnis von ca. 3:1 isoliert. Als häufigste Keime wurden angegeben:

- Staphylokokken 37%
- Corynebakterien 22%
- Propionibakterien 21%.

Innerhalb der Gattung Staphylokokken ließen sich 14 verschiedene Spezies nachweisen. Mit 57,3% nahm *Staph. epidermidis* den größten Anteil unter den identifizierten Staphylokokken ein und war mit 21,2% aller Isolate der am häufigsten nachgewiesene Keim insgesamt. Bezogen auf Prozentanteile an Staphylokokken folgen weiter *Staph. capitis* (9,7%), *Staph. hominis* (7,7%), *Staph. hämolyticus* (2,4%) und *Staph. auricularis* (1,0%).

BIALASIEWICZ (1995) beschrieb das Erregerspektrum der asymptomatischen äußeren Konjunktiva und kam bei 19,5% positiver Abstriche mit absteigender Häufigkeit zu folgender Reihenfolge isolierter aerober Bakterien:

- Koagulase-negative Staphylokokken
- Koagulase-positive Staphylokokken
- Corynebakterien
- Proteus
- Haemophilus
- Gram-negative Stäbchen
- Enterokokken
- Streptokokken

- Pneumokokken
- andere gram-negative Erreger

Über die Zusammensetzung der Normalflora der Bindehaut liegen eine Reihe weiterer Untersuchungen und Auswertungen vor, die sich z.T. auf eine sehr hohe Anzahl von Abstrichen stützen. Sie werden im folgenden vorgestellt:

▪ **BERTSCH (1978)**

Untersuchungen von 222 Bindehautabstrichen ohne Infektionsprophylaxe

160 negative Abstriche (72,1%)

62 positive Abstriche (27,9%)

36 Staph. epidermidis

21 Staph. aureus

3 vergrünende Streptokokken

2 Proteus

▪ **SEIBEL und RUPRECHT (1983)**

1720 Bindehautabstriche am reizfreien Auge 24 h präoperativ

1518 negative Abstriche (88,3%)

202 positive Abstriche (11,7%)

Keimverteilung von 207 Isolaten: Vorherrschen gram-positiver Kokken mit Dominanz von Staph. epidermidis (i.w.S.) und Staph. aureus

▪ **BOLTZE et al. (1990)**

7845 Bindehautabstriche am reizfreien Auge 24 h präoperativ

6624 negative Abstriche (84,4%)

1221 positive Abstriche (15,6%)

1393 Isolate

1155 gram-positive Keime (82,9%)

Staphylococcus epidermidis 672 Stämme (58,2%)

Staphylococcus aureus 298 Stämme (25,7 %)

Corynebacterium spp. 63 Stämme (5,5%)

Enterokokken 49 Stämme (4,2 %)

vergrünende Streptokokken 45 Stämme (3,9%)

Pneumokokken 16 Stämme (1,4%)

Hämolyisierende. Streptokokken 10 Stämme (0,9%)

Aerobe Sporenbildner 2 Stämme (0,2%)
 238 gram-negative Keime (17,1%)

- **BIALASIEWICZ und WELT (1991)**

313 Bindehautabstriche
 115 negative Abstriche (36,7%)
 198 positive Abstriche (63,3%)
 190 gram-positive Isolate (82,6%)
 143 CNS (75,3%)
 31 Staph. aureus (16,3%)
 40 gram-negative Isolate (17,4%)

- **RUMMELT et al. (1992)**

5123 Bindehautabstriche 24 h präoperativ
 4124 negative Abstriche (80,5%)
 999 positive Abstriche (19,5%)
 485 (48,6%) koagulase-negative Staphylokokken („Staph. epidermidis“)
 196 (19,6%) Staph. aureus
 141 (14,1%) andere gram-positive Keime
 177 (17,7%) gram-negative Keime

- **GRASBON (1995)**

Untersuchung von 100 Bindehautabstrichen auf Bakterien und Pilze (davon 34 an Normalflora)
 86% CNS mit Vorherrschen von Staph. epidermidis
 differenzierte Auswertung bezogen auf verschiedene klinische Gruppen (u.a. Konjunktivitis, Sicca-Symptomatik)

- **HERDE et al. (1996)**

105 Bindehautabstriche 24 h präoperativ
 92 negative Abstriche (87,6%)
 13 positive Abstriche (12,4%)
 11 Staph. epidermidis
 1 anhämolytische Streptokokken

1 Enterobacter

▪ **HEISE (1996)**

Vergleich des Keimspektrums des Bindehautsekretes mittels Seidenfadenmethode und Rayon-Tupfer-Methode (Standardmethode)

Darstellung des Keimspektrums von 105 Abstrichen

15 negative Abstriche (14,3%)

90 positive Abstriche (85,7%)

▪ **EHRT (1997)**

471 Bindehautabstriche

301 negative Abstriche (63,9%)

170 positive Abstriche (36,1%)

Die Untersuchungsergebnisse (Angabe des Erregerspektrums der reizfreien Bindehaut) von verschiedenen Autoren wurden durch HEISE (1996) tabellarisch zusammengestellt und verglichen. Diese Übersicht wird auszugsweise in Tabelle 2 wiedergegeben und durch die Untersuchungen von EHRT (1997) ergänzt.

Übereinstimmend in allen Untersuchungen ist der dominierende Anteil gram-positiver Bakterien mit dem Vorherrschen von Staph. epidermidis und Staph. aureus. Abweichungen bei dem positiven Keimnachweis und den Anteilen an Staphylokokken müssen auf die geografischen Bedingungen sowie unterschiedliche Methoden der Beprobung und der Keimzahlbestimmung zurückgeführt werden.

Auf unterschiedliche Ergebnisse der Keimzahlbestimmung nach konventioneller Abstrichtechnik und modifizierter Seidenfadenmethode weisen TOST et al. (2000) hin.

Keime / Quelle	BOLTZE et al. 1990	SCHUMA- CHER 1990	SEIBEL u. RUP- RECHT 1983	HEISE 1996	EHRT 1997
Anzahl der Abstriche	7845	270	1720	105	471
Positive Abstriche	1221	202	202	90	170
Positiv in %	15,6%	74,8%	11,7%	85,7	36,1%
Isolate	1393	704	207	160	175
Spezies je BHA	0,2	2,6	0,1	1,5	0,4
Aerobe Keime		407	206	156	175
Gram-positiv	82,9%	96,8%	83,5%	89,4%	96,0%
Staphylococcus spp.	83,9%	50,6%	80,6%	51,9%	84,0%
Staph. epi. (i.w.S.)	58,2%	48,4%	57,8%	43,1%	78,0%
Staph. aureus	25,7%	2,2%	22,8%	8,8%	6,0%
Corynebacterium spp.	5,5%	30,0%		15,0%	
Streptococcus spp.	6,2%	5,9%	2,0%	15,0%	14,2%
Vergrünende Str.	3,9%		1,0%	1,3%	
β -hämolyt. Str.	0,9%			0,6%	
Pneumokokken	1,4%		1,0%		
Andere Kokken	4,2%	8,1%	0,5%	5,0%	1,8%
Aerobe Sporenbildner	0,2%	2,2%	0,5%	2,5%	
Gram-negativ	17,1%	2,5%	16,0%	8,1%	4,0%
Pilze		0,7%	0,5%	2,5%	

Tab. 2: Vergleich der nachgewiesenen Keime der reizfreien Bindehaut (nach HEISE 1996, ergänzt durch Untersuchungen von EHRT 1997)

5 Normalflora des Lidrandes

In Relation zu den umfangreichen Untersuchungen zur Bindehautflora und deren Auswertung in der Literatur liegen über die Besiedlung des Lidrandes weitaus weniger Veröffentlichungen vor.

Neben der Bindehaut stellt der Lidrand die potenzielle Eintrittspforte für Infektionen nach intraokularen Eingriffen dar (BEHRENS-BAUMANN et al. 1988). Nach DRAEGER und PRÜTER (1990) scheinen sowohl der Bindehautsack als auch die Lidkante eine bedeutende Infektionsquelle bei Augenoperationen zu sein. Ausgehend von diesem Sachverhalt sollte der Besiedlung des Lidrandes stärkere Beachtung geschenkt werden.

Die Lidränder sind häufiger von fakultativ pathogenen Keimen besiedelt als die Konjunktiva (LOCATCHER-KHORAZO und GUTIERREZ 1956).

FAHMY et al. (1975) konnten in 98% Bakterienwachstum am Lidrand nachweisen. Bei BREITBACH und SPITZNAS (1991) zeigte sich eine Besiedlung von 86% am Lidrand und / oder Konjunktiva.

Durch DRAEGER und PRÜTER (1990) wurden sowohl die Keimbesiedlung der Konjunktiva als auch des Lidrandes untersucht. Dabei konnten bei 16 Lidkantenabstrichen 11 positive Abstriche (68,75%) nachgewiesen werden. Bei 16 Bindehautabstrichen an den gleichen Augen wurden dagegen nur 4 positive Abstriche (25%) festgestellt. In 9 Fällen (56%) wurden zusätzlich Keime am Lidrand gefunden. Durch die Autoren wurde auf Fehlermöglichkeiten hingewiesen. So kann beispielsweise statt der Konjunktiva die Lidkante oder nur ein Teil der Konjunktiva mit dem Tupfer abgestrichen werden.

Konjunktiva		Unterland		Oberlid	
Staph. epidermidis	10	Staph. epidermidis	40	Staph. epidermidis	34
Str. vergrünend	1	Staph. aureus	1	Staph. aureus	1
		E. coli	1		
		Enterokokken	1		
Str. pyogenes	1	Str. pyogenes	1	Str. pyogenes	1
		Citrobacter	1		
		Proteus	1		
		Aerococcen	2		
Zahl pos. Abstriche	12%	Zahl pos. Abstriche	48%	Zahl pos. Abstriche	36%

Tab. 3: Abstrichergebnisse nach präoperativer Desinfektion (aus BEHRENS-BAUMANN et al. 1988)

BEHRENS-BAUMANN et al. (1988) beschrieben die Bakterienflora der Konjunktiva und der Lider (Ober- und Unterlid) nach präoperativer Desinfektion. Die Untersuchungsergebnisse von 100 Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Trotz sorgfältiger und gründlicher präoperativer Lidranddesinfektion blieb eine Keimbeseidlung in hohem Maße bestehen. Davon waren sowohl die Lider als auch die Bindehaut betroffen. Staph. epidermidis stellte mit Abstand den häufigsten Keim dar.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen können die Lidränder ein wichtiger Ausgangsort für eine intra- und postoperative Infektion sein. Die Keime finden sich vorzugsweise in den Haarbälgen der Zilien und stellen ein Keimreservoir dar, aus dem eine Besiedlung der Lidränder und auch der Konjunktiva erfolgt. BEHRENS-BAUMANN et al. (1988) empfahlen daher, die Lider mit einer Folie unter Anwendung einer besonderen Technik abzukleben.

RUMMELT et al. (1992) wiesen - ausgehend von der Bedeutung als Erregerreservoir für Infektionen - auf die Wichtigkeit einer genauen klinischen Untersuchung der Lidränder vor intraokularen Eingriffen hin.

BANNERMAN et al. (1997) gaben als eine Hauptursache für intraokulare Infektionen bei Augenoperationen neben Tränensackinfektionen, Luftverunreinigungen und Implantaten die Bakterienflora des Augenlides an. Zum Nachweis der Ursache für eine Endophthalmitis nach Augenoperationen wurden intraokulare Isolate mit Abstrichen des Augenlides verglichen. Bei den vergleichbaren Isolaten konnte in 67,7% eine völlige Übereinstimmung festgestellt werden. Den Hauptanteil der CNS mit >80% bildeten sowohl intraokular als auch am Lidrand Staph. epidermidis. Mit deutlich geringeren Anteilen folgten Staph. lugdunensis, Staph. warneri, Staph. hämolyticus.

Unter Bezug auf BANNERMAN et al. (1997) hoben BEHRENS-BAUMANN und KRAMER (2000) ausdrücklich hervor, dass bei Endophthalmitis nach intraokularen Eingriffen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Erregerherkunft von den Wimpern und Drüsenausführungsgängen der Lidkanten dominiert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits DOYLE et al. (1995), die im Ergebnis ihrer Untersuchungen den direkten Kontakt der Intraokularlinse mit den Wimpern bzw. Lidrand und der Konjunktiva für eine Kontamination verantwortlich machten. Bei allen

17 untersuchten Patienten konnten koagulase-negative Staphylokokken am Lidrand gefunden werden.

SPENCER et al. (1989) untersuchten die Herkunft der bakteriellen Kontamination an Intraokularlinsen und konnten eine Beeinflussung durch Luftverunreinigung und Lidrand nachweisen. Als Konsequenz wurde empfohlen, den Kontakt der zu implantierenden Linse mit den Lidern und der Konjunktiva zu vermeiden.

SCOTT et al. (1995) wiesen in Zusammenhang mit Sekundärlinsenimplantation auf ein erhöhtes Endophthalmitis-Risiko bei Abnormalitäten des Augenlides (Blepharitis, Ektropium) hin.

An Patienten mit atopischer Dermatitis konnte am äußeren Auge (Lidrand und Konjunktiva) durch NAKATA et al. (2000) ein signifikant häufigeres Wachstum von *Staph. aureus* nachgewiesen werden, während bei gesunden Personen (Kontrollgruppe) *Staph. epidermidis* überwog.

RUMMELT et al. (1992) erwähnten die Bedeutung von Hauterkrankungen als zusätzlichen Risikofaktor für eine Endophthalmitis nach intraokularen Eingriffen, da es hierbei zu einer überschießenden bakteriellen Besiedlung der Lidränder kommen kann.

Diese Aussage konnte in Studien weiterer Autoren belegt werden. In der Untersuchung von ÖZER-ARASLI et al. (1997) hatten 13,6% der Endophthalmitis-Patienten eine Hauterkrankung, bei ZELL et al. (2000) betrug der Anteil 8,3%.

SPEAKER et al. (1991) untersuchten den Einfluss der äußeren Bakterienflora auf die postoperative Endophthalmitis. Durch molekularbiologische Techniken konnten die gleichen Erreger der Endophthalmitis bei 82% der Fälle am Augenlid, an der Konjunktiva oder Nase identifiziert werden. Bei den intraokularen Isolaten überwogen gram-positive Bakterien, wobei *Staph. epidermidis* dominierte. Alle gram-positiven Bakterien waren empfindlich gegenüber Vancomycin. Bei 40% der koagulase-negativen Staphylokokken bestand eine Resistenz gegenüber Methicillin.

6 Resistenzverhalten der CNS

In der Augenheilkunde kommen Antibiotika u.a. zur Verhinderung von Infektionen bei intraokularen Eingriffen zum Einsatz. Die Antibiotikaresistenz der CNS ist sehr heterogen und variabel. Bereits in den 50-iger Jahren war die Penicillinresistenz durch β -lactamaseproduzierende Stämme weit verbreitet. Doch schon kurze Zeit später traten auch bei penicillinasefesten Antibiotika wie Methicillin Resistenzen auf (STEWART 1961).

In den letzten Jahren hat die Resistenz der im Krankenhaus isolierten Stämme zugenommen. So konnten ARCHER und CLIMO (1994) für den Zeitraum der 80-iger Jahre eine Verdreifachung der Resistenzrate von CNS bei nosokomialen Infektionen gegenüber Methicillin, Oxacillin und Nafcillin nachweisen. Vancomycin wird gegenwärtig als Mittel der Wahl bei multiresistenten Staphylokokken angesehen. Es sind erst wenige vancomycinresistente Staphylokokken isoliert worden (SCHWALBE et al. 1987).

Auch BIALASIEWICZ (1995) betonte die Wichtigkeit des Glykopeptid-Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken in der Augenheilkunde.

GORDON (2001) diskutierte den routinemäßigen Einsatz von Vancomycin bei Kataraktoperationen und wies auf die Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung hin.

SCOTT et al. (1995) stellten bei 5 Staph. epidermidis-Isolaten, die für eine Endophthalmitis verantwortlich waren, eine Resistenz gegenüber Penicillin fest. Als wirksame Antibiotika erwiesen sich Gentamicin und Vancomycin, während 2 Stämme resistent gegenüber Oxacillin und Methicillin waren.

Von EHRT (1997) wurde für das Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle die Empfindlichkeit von CNS gegenüber 12 verschiedenen Antibiotika untersucht. Kein Antibiotikum war gegen alle nachgewiesenen koagulase-negativen Staphylokokkenstämme wirksam. Eine relativ gute Wirksamkeit wurde für die Antibiotika Oxacillin und Gentamicin gefunden.

Resistenzbestimmungen von CNS dienen dazu, die Resistenzlage in definierten Einzugsgebieten zu bestimmen und auf Veränderungen im Resistenzverhalten durch geeignete Antibiotika rechtzeitig zu reagieren. Durch wirksame Antibiotika kann die Infektionsgefahr insbesondere nach intraokularen Eingriffen minimiert werden.

Unter der Zielstellung der Verifizierung dieser Aussagen wurden Resistenzbestimmungen an CNS in das Untersuchungsprogramm der vorliegenden Arbeit aufgenommen.

7 Material und Methodik

7.1 Probanden

Von Januar 1998 – Oktober 1998 wurden in der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg folgende mikrobiologische Abstriche entnommen:

- 102 Abstriche von der Konjunktiva
- 250 Abstriche vom Lidrand (Unterlid).

Die Probenentnahme erfolgte an dem zu operierenden Auge von Patienten, bei denen am nächsten Tag eine Kataraktoperation vorgesehen war. Das Patientenkollektiv bestand aus 100 Männern und 150 Frauen im Alter von 16 bis 97 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren. Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit erfolgte eine Einteilung in 5 Gruppen, die allerdings aufgrund des Vorkommens der Katarakt vor allem im höheren Lebensalter keine gleichmäßige Verteilung aufwies.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Altersverteilung bezogen auf Konjunktiva bzw. Lidrand.

Altersgruppe	Lebensalter	Patientenanzahl	Prozent
1	< 50	7	6,9
2	50-59	10	9,8
3	60-69	24	23,5
4	70-79	38	37,3
5	>80	23	22,5

Tab. 4: Altersverteilung und Gruppeneinteilung von 102 Probanden Konjunktiva

Altersgruppe	Lebensalter	Patientenanzahl	Prozent
1	< 50	17	6,8
2	50-59	29	11,6
3	60-69	53	21,2

4	70-79	90	36,0
5	>80	61	24,4

Tab. 5: Altersverteilung und Gruppeneinteilung von 250 Probanden Lidrand

7.2 Untersuchungsbedingungen / Probenentnahme

Die Abstrichentnahme erfolgte bei Ankunft der Patienten in der Augenklinik vor der klinischen Erstuntersuchung. Eine Kontamination mit Hospitalismuskeimen konnte dadurch gering gehalten werden. Die Augen der Probanden zeigten keine Entzündungszeichen und waren nicht mit antibiotischen Salben oder Augentropfen vorbehandelt.

Die Abstrichentnahme erfolgte mit routinemäßig in der Augenklinik verwendeten Watteputfern (Fa. Copan) ohne Transportmedium unter sterilen Bedingungen.

Der Bindehautabstrich wurde aus der unteren Umschlagsfalte entnommen, ohne dabei die Lidkante zu berühren. Der Lidabstrich wurde an der unteren Lidkante ausgeführt.

7.3 Weiterverarbeitung der Proben

Unmittelbar nach der Abstrichentnahme wurden die Proben im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin–Luther-Universität Halle-Wittenberg weiterverarbeitet.

Die Tupfer wurden zur Keimanreicherung in 5 ml Levinthal-Bouillon gegeben und bei 37 °C bebrütet.

Nach 24 bzw. 48 h wurde die Bouillon auf Trübung kontrolliert. Bei positivem Befund wurde die Bouillon auf Hammelblut-, Kochblut- und Mac Conkey-Agar ausgestrichen und nach 24 bzw. 48–ständiger Bebrütung bei 37 °C abgelesen.

Zur Unterscheidung koagulase-positiver und koagulase-negativer Staphylokokken kam der Staphaurex®-Schnelltest (Fa. Murex Diagnostica GmbH) zur Anwendung. Anschließend wurde das BBL Crystal Identification Systems gram-positive ID Kit® (Fa. Becton Dickinson) verwendet. Dieser Test beruht auf Modifizierungen klassischer Methoden, z.B. zum Nachweis von Gärung, Oxydation, Abbau und Hydrolyse verschiedener Substrate. Außerdem gibt es chromogen- und fluorogengebundene Substrate zum Nachweis von Enzymen, die von Mikroorganismen zur Metabolisierung verschiedener Substrate verwendet werden. Die zu untersuchenden Bakterienkolonien wurden in eine

zum Test gehörende Lösung gegeben, bis sie einer Trübung von Mc. Farland 0,5 entsprachen.

Diese Inokulumsuspension wurde in einen Untersatz mit 30 Reaktionsvertiefungen gefüllt. Der Untersatz wurde mit dem dazugehörenden Deckel, der 29 getrocknete biochemische und enzymatische Substrate und eine Fluoreszenzkontrolle enthielt, verschlossen.

Nach 24 h Bebrütung bei 37°C wurden die abgelaufenen Reaktionen anhand von Farbumschlägen beurteilt. Die Befunde wurden in ein Ereignisblatt eingetragen und alle positiven Reaktionen einem Zahlenwert zugeordnet. Nach einem bestimmten Muster wurden die Zahlenwerte addiert. Sie ergaben einen 10-stelligen Zahlencode, der mit Hilfe eines Computerprogramms zur Identifizierung der Bakterienart führte.

Gram-negative Bakterien wurden mit Hilfe des BBL Crystal Enteric / Nonfermenter Identification System® (Fa. Becton Dickinson) differenziert.

7.4 Resistenzbestimmung

Diese Untersuchung erfolgte bei 262 CNS (225 Lidrand und 37 Konjunktiva) nach dem Agardiffusionstest (Hemmhoftest). Dabei kamen folgende Antibiotika zur Anwendung: Penicillin, Doxycyclin, Erythromycin, Oxacillin, Gentamicin, Trimethoprim / Sulfamethoxazol, Cefotiam, Clindamycin, Ciprofloxacin, Amikacin, Vancomycin und Neomycin. Der Agardiffusionstest beruht auf der Diffusion von Chemotherapeutika von einem aufgelegten imprägnierten Filterpapierblättchen in das Agargel, so dass nach 24-stündiger Bebrütung Hemmhöfe zu beobachten sind.

500 µl einer mit Bakterienkolonien versetzten physiologischen Kochsalzlösung wurden auf Müller-Hinton-Agarplatten gebracht und mit dem Trichalsky-Spatel gleichmäßig verteilt. Anschließend wurden mit Chemotherapeutika getränkte Filterpapierblättchen auf den Agar gebracht. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°C wurden die Hemmhofdurchmesser ausgemessen und nach DIN 58940 den Bewertungsstufen empfindlich, intermediär und resistent zugeordnet.

8 Ergebnisse

8.1 Keimspektrum der Konjunktiva

8.1.1 Allgemeine Angaben

Von 102 Konjunktivalabstrichen ließen sich in 38 Fällen (37,3%) Keime nachweisen (Abb. 1). Hiervon wurden in 7 Proben 2 Stämme nachgewiesen. Insgesamt ergaben sich 45 Stämme.

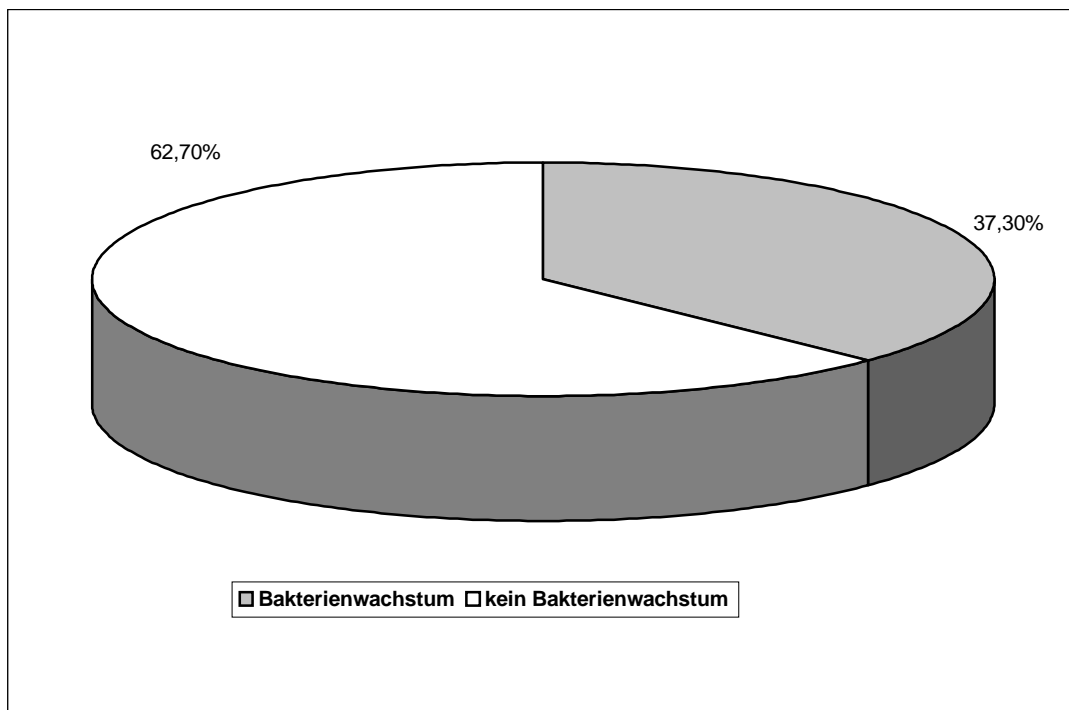


Abb. 1 Überblick über die Zahl positiver Abstriche der Konjunktiva

Tabelle 6 gibt einen Überblick über das gesamte Spektrum aller isolierten Stämme. Die CNS sind dabei mit 38 Stämmen (84,4 %) am häufigsten vertreten.

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, ist unter den CNS Staph. epidermidis mit 28 Stämmen (73,8 %) der mit Abstand am häufigsten isolierte Keim. Es folgen Staph. saprophyticus und Staph. capitis mit je 4 Isolaten. Staph. hominis und Staph. lugdunensis sind mit je einem Stamm vertreten.

Bakterien	Anzahl der Stämme	Anzahl der Stämme in %
St. epidermidis	28	62,3
St. saprophyticus	4	8,9
St. capitis	4	8,9
St. hominis	1	2,2
St. lugdunensis	1	2,2
St. aureus	3	6,7
Acinetobacter Iwoffii	1	2,2
Micrococcus sedentarius	1	2,2
Enterococcus faecalis	1	2,2
Oershovia spp.	1	2,2

Tab. 6: Spektrum aller isolierten Bakteriengattungen an der Konjunktiva

Staphylokokkenart	Anzahl der Stämme	Anzahl der Stämme in %
St. epidermidis	28	73,8
St. saprophyticus	4	10,5
St. capitis	4	10,5
St. hominis	1	2,6
St. lugdunensis	1	2,6

Tab. 7: Spektrum der CNS an der Konjunktiva

8.1.2 Einflussfaktoren auf das Keimspektrum der Konjunktiva

In diesem Abschnitt soll der Einfluss des Alters, Geschlechts und das Vorhandensein von Diabetes mellitus bzw. arteriellen Hypertonus auf das Keimspektrum untersucht werden. Aus der Literatur liegen hierzu unterschiedliche Angaben vor.

Durch SCHUMACHER (1990) konnte eine statistisch signifikante Zunahme der durchschnittlichen Artenvielfalt in den verschiedenen Altersgruppen von 3,1 Spezies / Person in der jüngsten Altersgruppe auf 5,1 Spezies / Person in der höchsten Altersgruppe nachgewiesen werden. Als mögliche Ursache gaben THIEL und SCHUMACHER (1994) eine Abnahme der Tränenproduktion und Veränderungen des Tränenfilms an. HEISE (1996), THIELE (1996) und EHRT (1997) konnten keine Abhängigkeit des Keimspektrums vom Lebensalter feststellen.

Signifikante Unterschiede des Keimspektrums in Bezug auf das Geschlecht konnten durch SCHUMACHER (1990), THIELE (1996) und EHRT (1997) nicht gefunden werden.

Mit zunehmendem Lebensalter und Morbiditätsgrad sinkt die lokale und systemische Immunkompetenz eines Organismus, welche die Erregerbesiedlung der äußeren Augenabschnitte bestimmt. Eine erhöhte Infektionsanfälligkeit ist beim Vorliegen eines Diabetes mellitus bekannt.

HEISE (1996) konnte keinen Einfluss verschiedener Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, rheumatische Erkrankungen, CIHK und arterielle Hypertonie auf das Keimspektrum der Bindehaut nachweisen. SCOTT et al. (1995) berichteten über ein signifikant höheres Endophthalmitisrisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus nach Sekundärlinsenimplantation.

ZELL et al. (2000) untersuchten in einer retrospektiven Studie Patienten, bei denen eine Endophthalmitis nach Kataraktoperation auftrat. Dabei wurde mit 28% ein hoher Diabetikeranteil nachgewiesen.

Veränderungen im Keimspektrum der Konjunktiva sind bei Kontaktlinsenträgern zu beobachten. Durch Mikroveränderungen an der Augenoberfläche kommt es, wie durch TOST (2002) beschrieben, zu Veränderungen des Keimspektrums von gram-positiven zu überwiegend gram-negativen Erregern. Zur Vorbereitung von intraokularen Eingriffen wurden besondere Empfehlungen abgeleitet.

Alter

Die Tabelle 8 und Abbildung 2 zeigen das Vorkommen von positiven Abstrichergebnissen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Am geringsten ist das Bakterienwachstum mit 14,3% in der Gruppe der unter 50-Jährigen, am höchsten mit 47,8% in der Altersgruppe der über 80-Jährigen. Allerdings ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Altersgruppe	Patientenzahl	Positive Abstriche
1 <50	7	1 (14,3%)
2 50-59	10	2 (20,0%)
3 60-69	24	10 (41,7%)
4 70-79	38	14 (36,8%)
5 >80	23	11 (47,8%)

Tab. 8: Einfluss des Alters auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

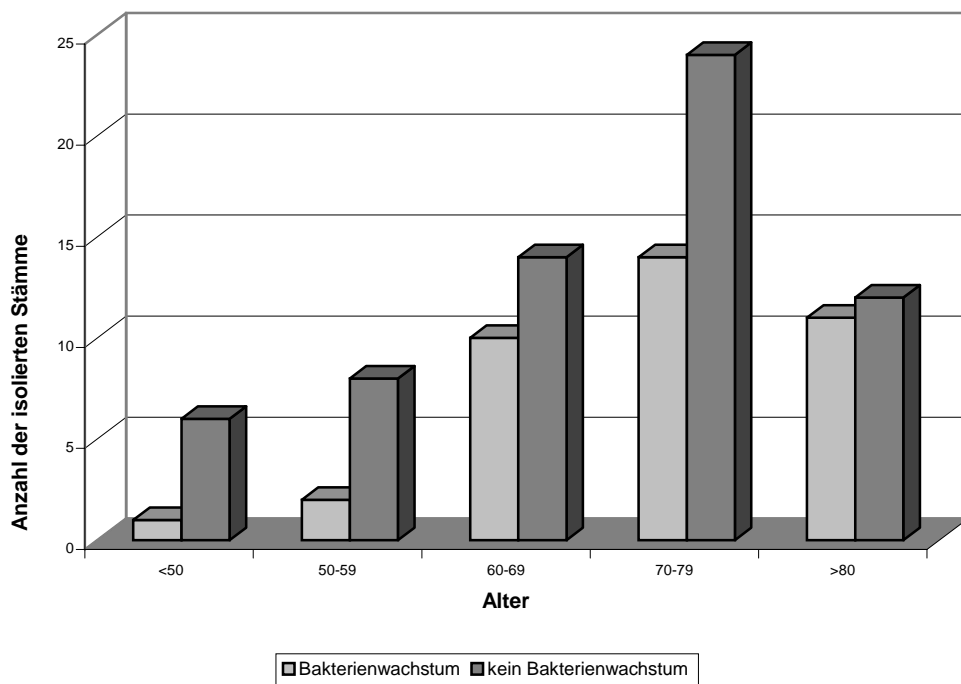


Abb. 2: Einfluss des Alters auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

Geschlecht

Bei den männlichen Patienten zeigte sich bei den Bindehautabstrichen mit 34,1% ein etwas geringeres Bakterienwachstum als bei den weiblichen Patienten mit 39,7%.

Durch den χ^2 -Test konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Geschlecht	Patientenzahl	Positive Abstriche
Weiblich	58	23 (39,7%)
Männlich	44	15 (34,1%)

Tab. 9: Einfluss des Geschlechts auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

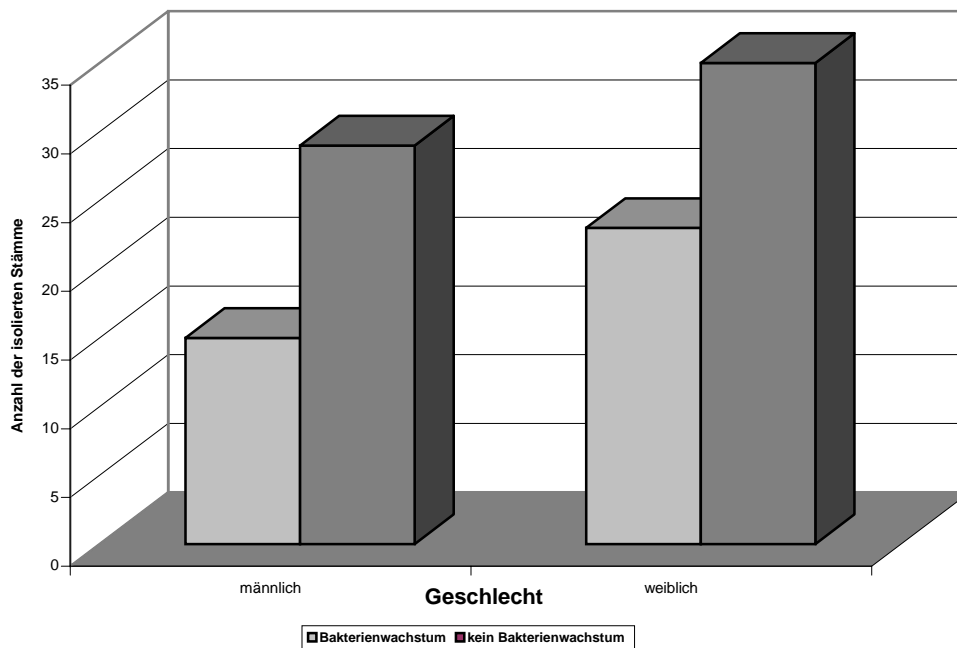


Abb. 3: Einfluss des Geschlechts auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

Diabetes mellitus

Da eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Diabetes mellitus bekannt ist, wurde auch dieser Einflussfaktor untersucht. Die Unterschiede mit 37,5% Bakterienwachstum bei den untersuchten Diabetikern im Vergleich zu 37,2% bei Patienten ohne Diabetes sind minimal und zeigten keine Signifikanz.

	Patientenzahl	Positive Abstriche
Kein Diabetes mellitus	78	29 (37,2%)
Diabetes mellitus	24	9 (37,5%)

Tab. 10: Einfluss von Diabetes mellitus auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

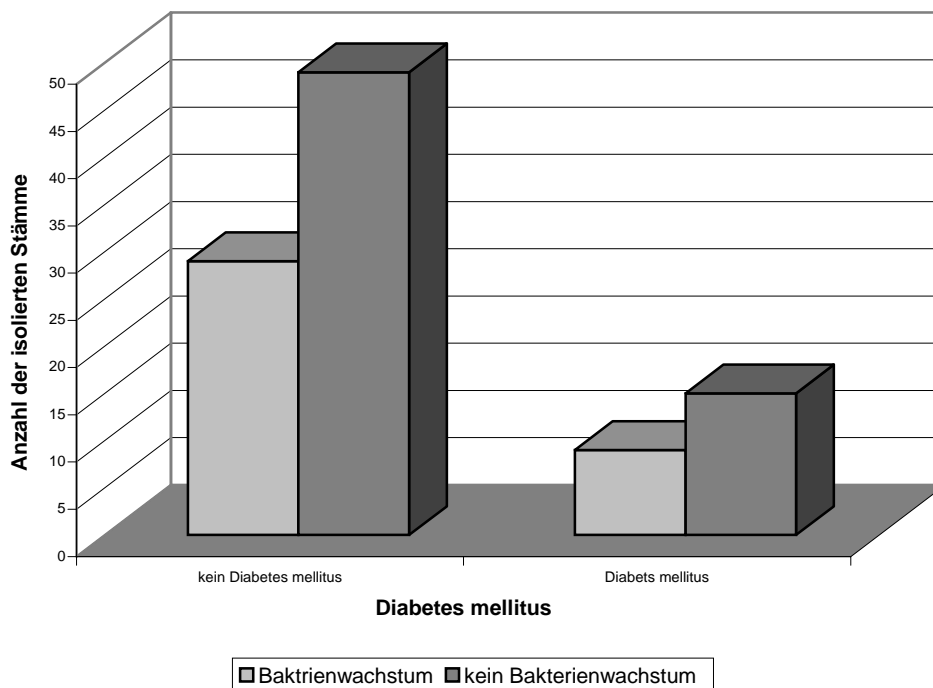


Abb. 4: Einfluss des Diabetes mellitus auf das Bakterienwachstum an der Bindehautoberfläche

Hypertonus

Bei den Bindehautabstrichen zeigten die Patienten mit Hypertonus ein positives Abstrichergebnis in 41,2% der Fälle im Vergleich zu 35,3%. Auch hier wurde keine Signifikanz nachgewiesen.

	Patientenzahl	Positive Abstriche
Kein Hypertonus	68	24 (35,3%)

Hypertonus	34	14 (41,2%)
------------	----	------------

Tab. 11: Einfluss des Hypertonus auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

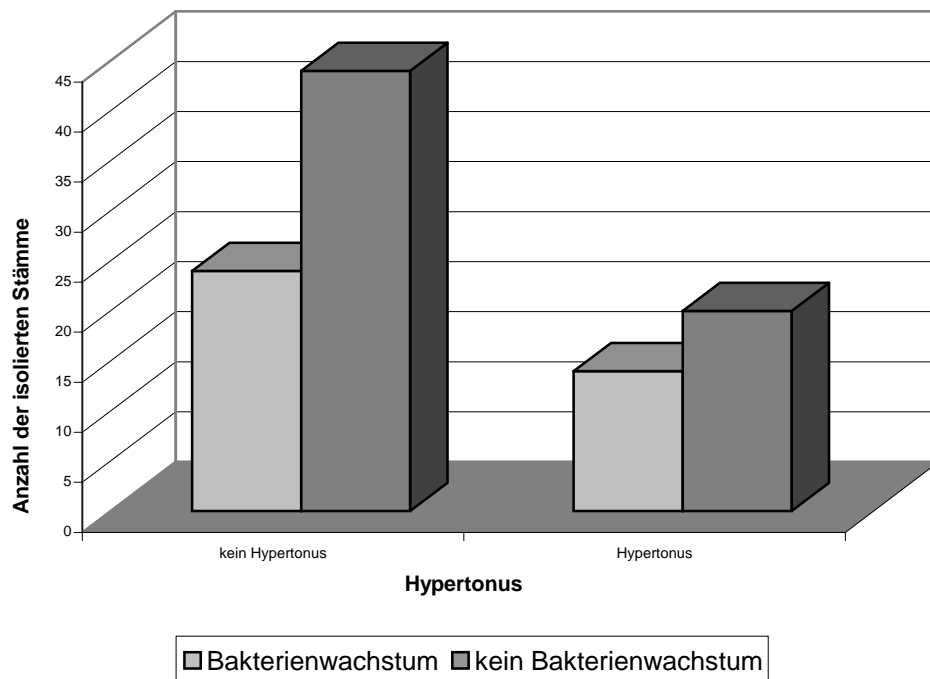


Abb. 5: Einfluss des Hypertonus auf das Bakterienwachstum der Konjunktiva

8.2 Keimspektrum des Lidrandes

8.2.1 Allgemeine Angaben

Von 250 Lidrandabstrichen ließen sich in 208 Fällen (83,2%) Keime nachweisen (Abb. 6). Dabei war ein Anteil von 59 Mischkulturen bestehend aus 2 Stämmen und sogar 7 Mischkulturen aus 3 verschiedenen Stämmen zu beobachten. Somit ergaben sich insgesamt 281 Stämme.

Das Spektrum aller Bakteriengattungen am Lidrand zeigt ein Überwiegen von *Staphylococcus* spp., mit deutlichem Abstand folgen *Micrococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp. und unter den gram-negativen Bakterien *Acinetobacter* spp. (Abb. 7 und Tab. 12).

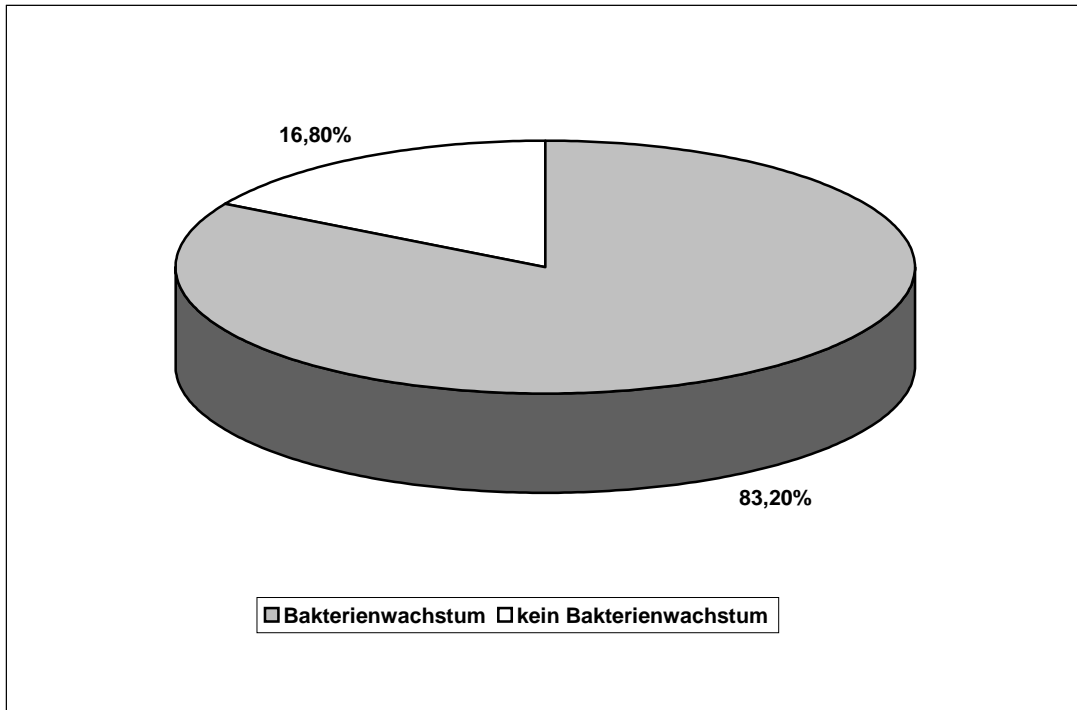


Abb. 6: Überblick über die Zahl positiver Abstriche am Lidrand

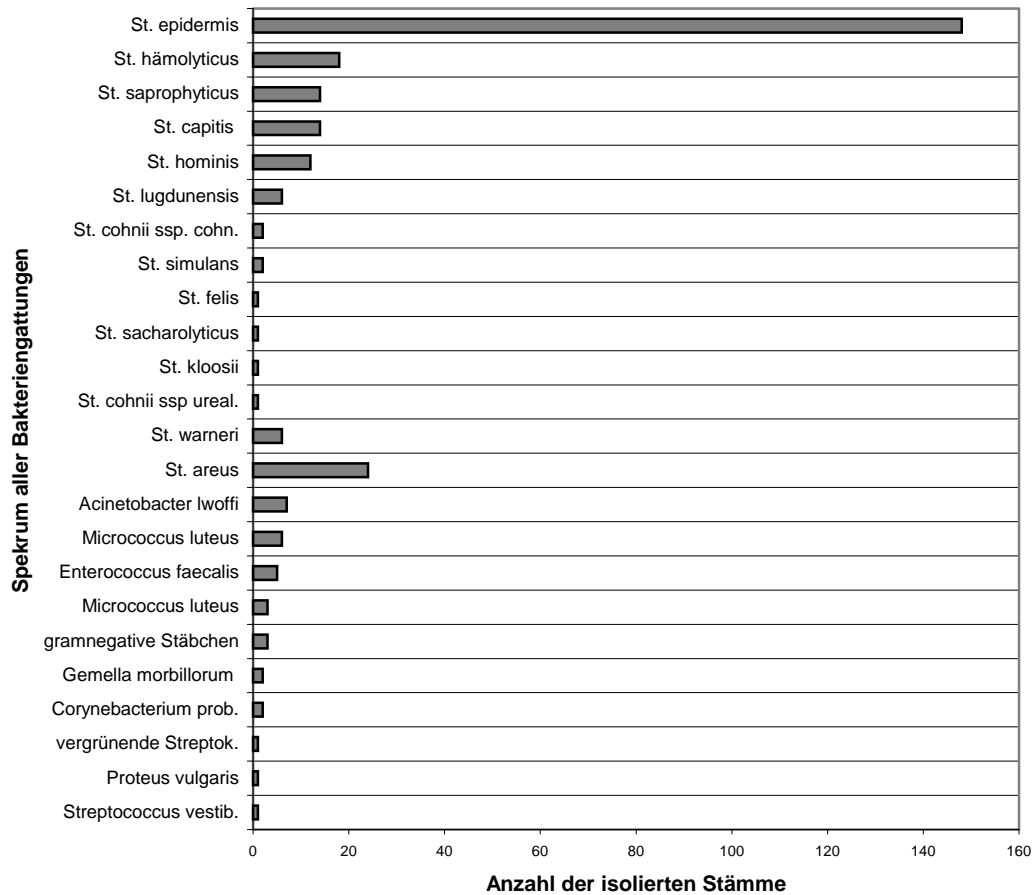


Abb. 7: Spektrum aller isolierten Bakteriengattungen am Lidrand

Bakterienart	Anzahl der Stämme	Anzahl der Stämme in %
Koagulase-negative Staph.	226	80,5
St. epidermidis	148	52,6
St. hämolyticus	18	6,4
St. saprophyticus	14	5,0
St. capitis	14	5,0
St. hominis	12	4,3
St. lugdunensis	6	2,1
St. cohnii ssp. cohnii	2	0,7
St. simulans	2	0,7
St. felis	1	0,4
St. sacharolyticus	1	0,4
St. kloosii	1	0,4
St. cohnii ssp. urealyticum	1	0,4
St. warneri	6	2,1

Koagulase-positive Staph.	24	8,5
St. aureus	24	8,5
Streptokokken	7	2,5
Enterococcus faecalis	5	1,7
Streptococcus vestibularis	1	0,4
Vergrünende Streptokokken	1	0,4
Andere gram-positive Kokken	9	3,2
Micrococcus luteus	3	1,1
Micrococcus sedentarius	6	2,1
Corynebakterien	2	0,7
Corynebacterium propinquum	2	0,7
Gram-negative Bakterien	11	3,9
Acinetobacter lwoffii	7	2,5
Proteus vulgaris	1	0,4
Gram-negative Stäbchen	3	1,1
Andere Arten	2	0,7
Gemella morbillorum	2	0,7

Tab. 12: Spektrum aller isolierten Bakterienarten am Lidrand

Unter den CNS stellte Staph. epidermidis mit 148 Stämmen den am häufigsten isolierten Keim dar. Es folgten Staph. hämolyticus mit 18 Isolaten und Staph. saprophyticus und Staph. capitis mit je 14 Isolaten.

Die von EHRT (1997) im Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle erstmalig an der Konjunktiva nachgewiesene Staphylokokkenart Staph. lugdunensis konnte auch am Lidrand identifiziert werden. Die 6 isolierten Stämme entsprechen einem Anteil von 2,7% aller CNS (Tab. 13).

Staphylokokkenart	Anzahl der Stämme	Anzahl der Stämme in %
St. epidermidis	148	65,5
St. hämolyticus	18	8,0
St. saprophyticus	14	6,2
St. capitis	14	6,2
St. hominis	12	5,3
St. lugdunensis	6	2,7

St. cohnii ssp. cohnii	2	0,9
St. simulans	2	0,9
St. felis	1	0,4
St. sacharolyticus	1	0,4
St. kloosii	1	0,4
St. cohnii ssp. urealyticum	1	0,4
St. warneri	6	2,7

Tab. 13: Spektrum der CNS am Lidrand

8.2.2 Einflussfaktoren auf das Keimspektrum des Lidrandes

Es ist davon auszugehen, dass die unter Punkt 8.1.2 genannten Faktoren einen ähnlichen Einfluss auf das Keimspektrum des Lidrandes besitzen wie auf das Keimspektrum der Konjunktiva. Nachfolgend werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen vorgestellt.

Alter

Die Tabelle 14 und Abb. 8 zeigen das Vorkommen von positiven Abstrichergebnissen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Am geringsten war das Bakterienwachstum mit 70,6% in der jüngsten Altersgruppe, am höchsten mit 88,7% in der Altersgruppe von 60-69 Jahren. Das Ergebnis wies keine statistische Signifikanz auf .

Altersgruppe	Patientenzahl	Positive Abstriche
1 <50	17	12 (70,6%)
2 50-59	29	24 (82,8%)
3 60-69	53	47 (88,7%)
4 70-79	90	74 (83,2%)
5 >80	61	52 (82,5%)

Tab. 14: Einfluss des Alters auf das Bakterienwachstum am Lidrand

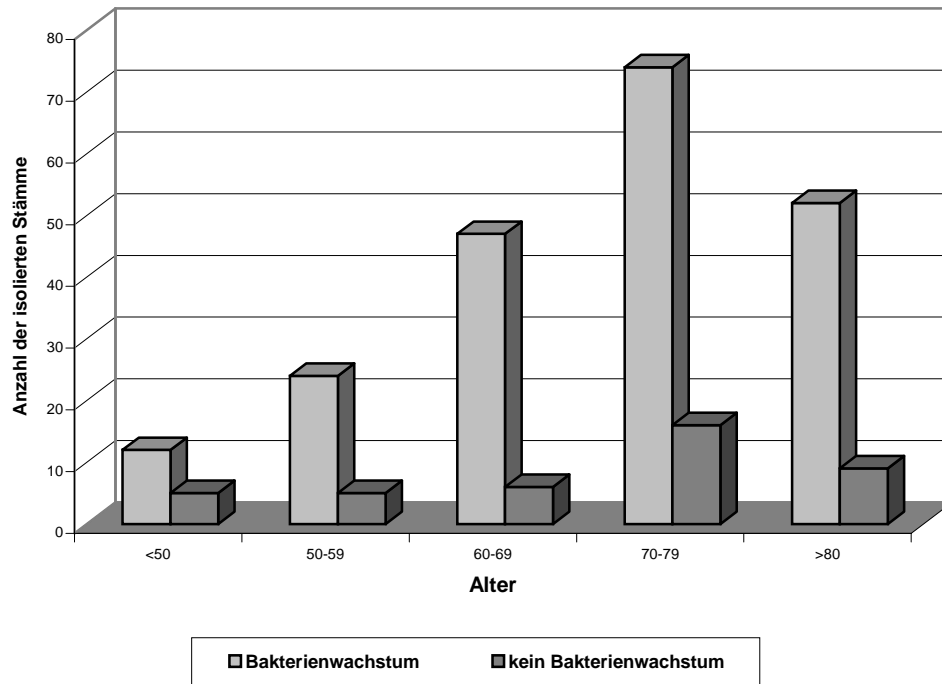


Abb. 8: Einfluss des Alters auf das Bakterienwachstum am Lidrand

Geschlecht

Wie aus Tabelle 15 bzw. Abb. 9 ersichtlich, sind die Unterschiede mit 83,9% bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten mit 83,2% minimal und statistisch nicht signifikant.

Geschlecht	Patientenzahl	Positive Abstriche
Weiblich	149	125 (83,9%)
Männlich	101	84 (83,2%)

Tab. 15: Einfluss des Geschlechts auf das Bakterienwachstum am Lidrand

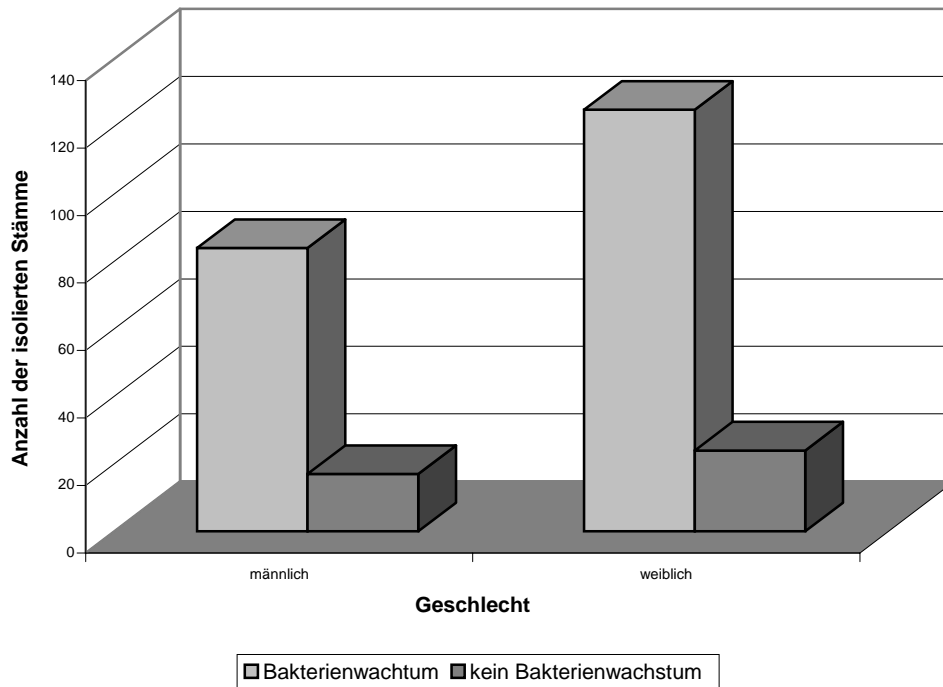


Abb. 9: Einfluss des Geschlechts auf das Bakterienwachstum am Lidrand

Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus hatten mit 82,5% ein etwas geringeres Bakterienwachstum als Patienten ohne Diabetes mellitus mit 83,9%. Die Unterschiede sind minimal und zeigten keine Signifikanz (Tab. 16 und Abb. 10).

	Patientenzahl	Positive Abstriche
Kein Diabetes mellitus	193	162 (83,9%)
Diabetes mellitus	57	47 (82,5%)

Tab. 16: Einfluss von Diabetes mellitus auf das Bakterienwachstum am Lidrand

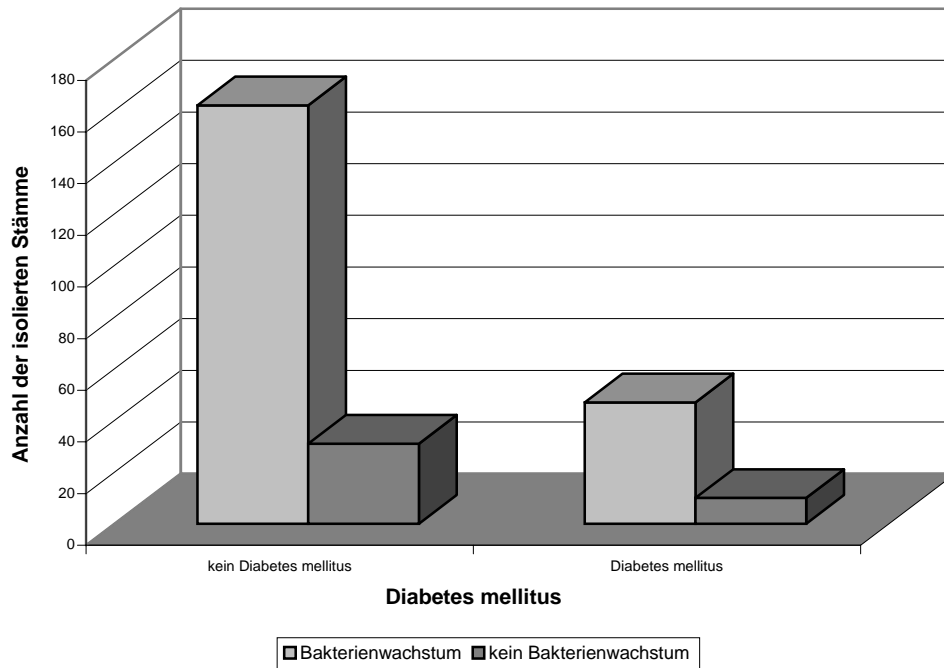


Abb. 10: Einfluss von Diabetes mellitus auf das Bakterienwachstum am Lidrand

Hypertonus

Bei den Lidrandabstrichen zeigten die Patienten mit Hypertonus ein positives Abstrichergebnis in 88,6% der Fälle im Vergleich zu 80,9% bei Patienten ohne Hypertonus (Tab. 17 und Abb. 11). Auch hier wurde durch den χ^2 -Test keine Signifikanz nachgewiesen.

	Patientenzahl	Positive Abstriche
Kein Hypertonus	162	131 (80,9%)
Hypertonus	88	78 (88,6%)

Tab. 17: Einfluss des Hypertonus auf das Bakterienwachstum am Lidrand

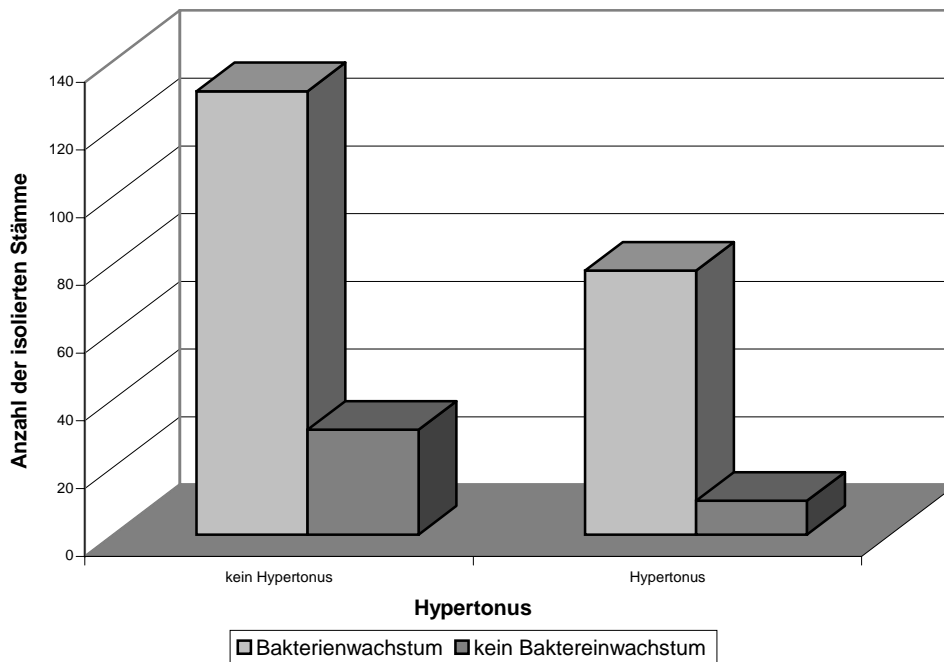


Abb. 11: Einfluss des Hypertonus auf das Bakterienwachstum am Lidrand

8.3 Ergebnisse der Resistenzbestimmung

Es wurden von 262 koagulase-negativen Staphylokokken Antibiogramme bestimmt. Diese verteilten sich auf 37 CNS der Konjunktiva und 225 CNS am Lidrand. Aufgrund der wenigen Stämme der Konjunktiva erfolgte keine getrennte Auswertung bezogen auf Lidrand und Konjunktiva. Die ermittelte Anzahl an Staphylokokken, die nicht zur Art *Staph. epidermidis* gehören, war nur sehr gering. Deshalb bleibt das Verhalten der verschiedenen Staphylokokkenarten bei der Auswertung unberücksichtigt.

Gegen alle Antibiotika erwiesen sich 119 (45,4%) Stämme als empfindlich. 64 (24,4%) Stämme waren resistent gegen ein Antibiotikum und 2 (0,8%) Stämme zeigten eine Resistenz gegen alle getesteten Antibiotika (Tabelle 18).

Gegen X Antibiotika resistent	Zahl der Stämme	Zahl der Stämme in %
0	119	45,4
1	64	24,4
2	43	16,4
3	14	5,4
4	8	3,1
5	9	3,4
6	3	1,1
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	2	0,8

Tab. 18: Übersicht über Anzahl wirksamer / unwirksamer Antibiotika

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich, wurde gegenüber Penicillin die häufigste Resistenz mit 99 Stämmen (37,8%) festgestellt. Die geringste Resistenz mit 2 (0,8%) resistenten Stämmen hatten Cefotiam, Amikacin und Vancomycin.

Durch die vorgenommene Resistenzbestimmung konnte nachgewiesen werden, dass von den getesteten Antibiotika keines gegen alle CNS wirksam war. Ein absolut sicheres Medikament gibt es im Ergebnis dieser Untersuchung nicht.

Antibiotika	Empfindlich		Resistent bzw. intermediär	
	Zahl der Stämme	in %	Zahl der Stämme	In %
Penicillin	163	62,2	99	37,8
Erythromycin	209	79,8	53	20,5
Doxycyclin	211	80,5	51	19,5
Co-Trimoxazol	225	85,9	37	14,1
Clindamycin	244	93,1	18	6,9
Ciprofloxacin	245	93,5	17	6,5
Gentamicin	248	94,7	14	5,3
Oxacillin	251	95,8	11	4,2
Neomycin	257	98,1	5	1,9
Cefotiam	260	99,2	2	0,8
Amikacin	260	99,2	2	0,8
Vancomycin	260	99,2	2	0,8

Tab. 19: Zahl der Resistenzen in Bezug auf unterschiedliche Antibiotika

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung werden unter Pkt. 9.5 mit Angaben aus der Literatur verglichen.

9 Diskussion

9.1 Auswertung des Keimspektrums der Konjunktiva

Wie unter Punkt 4.2 anhand von Literaturrecherchen detailliert beschrieben, stellen die CNS einen wesentlichen Bestandteil der Normalflora der Bindehaut dar. In Tabelle 20 werden die eigenen Untersuchungen über die Normalflora der Konjunktiva mit den Ergebnissen repräsentativer aktueller Angaben aus der Literatur verglichen.

Keime / Quelle	SCHUMACHER 1990	HEISE 1996	EHRT 1997	Eigene Ergebnisse
Anzahl der Abstriche	270	105	471	102
Positive Abstriche	202	90	170	38
Positiv in %	74,8%	85,7%	36,1%	37,3%
Isolate	704	160	175	45
Spezies je BHA	2,6	1,5	0,4	0,4
Aerobe Keime	407	156	175	45
Gram-positiv	96,8%	89,4%	96,0%	97,8%
Staphylococcus spp.	50,6%	51,9%	83,9%	93,2%
Staph. epi. (i.w.S.)	48,4%	43,1%	78,0%	86,4%
Staph. aureus	2,2%	8,8%	6,0%	6,8%
Corynebacterium spp.	30,0%	15,0%	-	-
Streptococcus spp.	5,9%	15,0%		2,3%
Vergrünende Str.		1,3%		
β-hämolyt. Str.		0,6%		
Pneumokokken				
Andere Kokken	8,1%	5,0%		2,3%
Aerobe Sporenbildner	2,2%	2,5%		
Gram-negativ	2,5%	8,1%	4,0%	2,2%
Pilze	0,7%	2,5%		

Tab. 20: Vergleich der nachgewiesenen Keime der reizfreien Bindehaut aus der Literatur mit den eigenen Untersuchungen

Aus der tabellarischen Übersicht und der Literaturrecherche unter Punkt 4.2 lassen sich folgende Aussagen über die Bindehautflora ableiten:

- Die Prozentanteile positiver Abstriche der Konjunktiva sind starken Schwankungen unterworfen. Die von EHRT (1997) an der Universitäts-Augenklinik Halle ermittelten Prozentanzahl positiver Abstriche zeigt eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Werten.

- Die Zahl der verschiedenen Spezies pro Bindehautabstrich ist bei SCHUMACHER (1990) und HEISE (1996) höher als in der übereinstimmenden Zahl von 0,4 Spezies je Bindehautabstrich bei EHRT (1997) und den eigenen Untersuchungen.
- Die gram-positiven Bakterien sind nach den Angaben der Literatur mit > 80% in der absoluten Überzahl gegenüber gram-negativen Bakterien. Der in den eigenen Untersuchungen ermittelte sehr hohe Anteil gram-positiver Abstriche von 97,8% stimmt in der Größenordnung mit SCHUMACHER (1990) und EHRT (1997) überein.
- Der Anteil der Staphylokokken macht den Hauptbestandteil der Bakterienflora aus, wobei sich bei den prozentualen Anteilen Unterschiede in den Angaben der Autoren ergeben. Unter den Staphylokokken überwiegen die koagulase-negativen Staphylokokken (*Staph. epidermidis* i.w.S.).
- Bei SCHUMACHER (1990) und HEISE (1996) wurde mit 30% bzw. 15% ein hoher Anteil an Corynebakterien gefunden. Sowohl bei EHRT (1997) als auch in den eigenen Untersuchungen konnten keine Corynebakterien nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Unterschiede im Prozentanteil positiver Abstriche und in der Zusammensetzung der Bindehautflora dürften auf eine Reihe von Ursachen zurückzuführen sein. An erster Stelle sind hier die unterschiedlichen Abstrich- und Verarbeitungstechniken zu nennen. Beispielsweise kann durch weitergehende Differenzierungsmethodik, wie Langzeitbebrütung oder zusätzliche Anzüchtung anaerober Bakterien, der Anteil positiver Abstriche und Spezies pro Bindehautabstrich erhöht werden (SCHUMACHER 1990).

Eine weitere Ursache hinsichtlich bestehender Unterschiede in der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Bindehautflora ist die Abhängigkeit von geografischen, klimatischen und zeitlichen Faktoren (BOLTZE et al. 1990).

Die koagulase-negativen Staphylokokkenarten machen den Hauptanteil der reizfreien Bindehautflora aus. In früheren Untersuchungen wurden die Staphylokokkenarten ohne detaillierte Differenzierung meist unter der Sammelbezeichnung *Staph. epidermidis* zusammengefasst.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war eine genaue Differenzierung der CNS. In Tabelle 21 werden die nachgewiesenen Spezies den Angaben aus der Literatur gegenübergestellt. Neben *Staph. epidermidis* gibt es eine Reihe weiterer Keime. Nach den eigenen Untersuchungen folgen *Staph. saprophyticus*, *Staph. capitis*, *Staph. hominis* und *Staph. lugdunensis*.

Wie aus dem Vergleich in Tab. 21 ersichtlich, ergeben sich Unterschiede in der Subdifferenzierung der CNS der Konjunktiva. Trotz identischer, standardisierter Abstrichentnahme und dem gleichen Einzugsgebiet (Universitäts-Augenklinik Halle) weichen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen vom Keimspektrum bei EHRT (1997) ab. Diese Aussage bezieht sich insbesondere auf *Staph. capitis* und *Staph. saprophyticus*. Mögliche Ursachen für die Abweichungen sind

- unterschiedliche Nachweismethoden für die weitere Differenzierung der Staphylokokken (API Staph 20®-System bei EHRT, BBL CRYSTAL Identification Systems gram-positive ID Kit® bei den eigenen Untersuchungen)
- geringe Anzahl von nur 38 CNS-Stämmen bei den eigenen Untersuchungen.

EHRT (1997) gelang im Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle erstmalig der Nachweis der seltenen Staphylokokkenart *Staph. lugdunensis*. TOST et al. (1999) wiesen auf die klinische Bedeutung aufgrund einer vergleichbar erhöhten Virulenz hin. Sie interpretierten diesen wiederholten mehrfachen Nachweis als Panoramawandel im Erregerspektrum. *Staph. lugdunensis* konnte bei den eigenen Untersuchungen ebenfalls, jedoch nicht mit so hoher Häufigkeit gefunden werden.

CNS-Arten	Schumacher (1990)	Ehrt (1997)	Eigene Ergebnisse
St. epidermidis	59,9%	84,8%	73,8%
St. capitis	10,2%	1,6%	10,5%
St. hominis	8,1%	0,8%	2,6%
St. xylosus	8,1%	1,6%	-
St. hämolyticus	2,5%	1,6%	-
St. cohnii	2,5%	-	-
St. warneri	2,5%	-	-
St. intermedius	1,5%	-	-
St. sciuri	1,5%	-	-
St. saprophyticus	1,0%	-	10,5%
St. auricularis	1,0%	-	-
St. simulans	0,5%	0,8%	-
St. hyicus	0,5%	-	-
St. lugdunensis	-	8,0%	2,6%
St. chromogenes	-	0,8%	-

Tab. 21: Vergleich CNS der Konjunktiva verschiedener Autoren mit eigenen Ergebnissen

Wie unter Punkt 8.1.2 beschrieben, besteht im Ergebnis der eigenen Untersuchungen durch Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus und Hypertonus kein Einfluss auf die Keimzahl. Diese Aussage stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein (HEISE 1996; EHRT 1997). SCHUMACHER (1990) untersuchte den Einfluss des Alters und des Geschlechts sowohl auf die Keimzahl als auch auf das Keimspektrum der Bindehautflora. Es konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied zur Keimzahl und zum Keimspektrum festgestellt werden. Mit zunehmendem Lebensalter wurde eine qualitative und quantitative Veränderung der Bindehautflora registriert.

9.2 Auswertung des Keimspektrums am Lidrand

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war eine Untersuchung des Keimspektrums am Lidrand. Anhand der vorgenommenen 250 Lidrandabstriche können differenzierte Aussagen über die Bakterienflora des Lidrandes getroffen werden.

Trotz umfangreicher Untersuchungen an der Konjunktiva existieren in der Literatur zum Keimspektrum am Lidrand nur vereinzelte Angaben. Aus diesem Grunde stehen für einen Vergleich lediglich die aufgeführten Untersuchungsergebnisse zur Verfügung. Zudem wird ein direkter Vergleich durch unterschiedliche Nachweis- und Verarbeitungsmethoden erschwert.

Von 250 Lidrandabstrichen am Unterlid ließen sich in 208 (83,2%) Fällen Keime nachweisen.

Aus der Literatur sind folgende Angaben über positive Abstriche der Normalflora des Lidrandes bekannt:

- BREITBACH und SPITZNAS (1991) 32,00%
- DRAEGER und PRÜTER (1990) 68,75%
- FAHMY (1975) 98,00%

Die Zusammenstellung dokumentiert die sehr unterschiedlichen Prozentanteile positiver Abstriche. Aus den Angaben dieser Autoren geht nicht hervor, ob der Abstrich am Ober- oder Unterlid erfolgte.

BEHRENS-BAUMANN et al. (1988) untersuchten die Bakterienflora der Lider nach präoperativer Desinfektion. Die Zilien wurden am Vortag der Operation geschnitten und ein antibiotischer Salbenverband über Nacht angelegt. Präoperativ erfolgte eine Desinfektion mit Softasept®-Lösung. Trotz gründlicher Lidranddesinfektion konnten noch in 48% am Unterlid und in 36% am Oberlid Keime isoliert werden.

Eine Differenzierung der Bakterien am Lidrand wurde durch BEHRENS-BAUMANN et al. (1988) vorgenommen. Staph. epidermidis ist danach mit 83,2% der isolierten Stämme der am häufigsten isolierte Keim am Unterlid. Wie aus der Zusammenstellung in Tabelle 3 ersichtlich, sind weitere Arten nur in geringer Anzahl vertreten. Eine genaue Differenzierung der koagulase-negativen Stämme erfolgte jedoch nicht.

Das Ergebnis bezüglich der CNS (Staph. epidermidis i.w.S.) deckt sich mit den eigenen Untersuchungen, in denen ein Anteil von 80,5% CNS nachgewiesen wurde.

Bei den aus der Literatur bekannten Untersuchungen zum Lidrand wurde keine detaillierte Aufschlüsselung der CNS-Spezies vorgenommen, so dass ein Vergleich mit den differenzierten eigenen Untersuchungsergebnissen (Tab. 21) nicht erfolgen konnte.

BREITBACH und SPITZNAS (1991) machten darauf aufmerksam, dass Keime unentdeckt bleiben, wenn nur Abstriche von der Konjunktiva und keine vom Lidrand entnommen werden.

9.3 Vergleich des Keimspektrums der Konjunktiva und des Lidrandes

Nachfolgend werden die aus den eigenen Untersuchungen erzielten Ergebnisse über die Bakterienfloren an Konjunktiva und Lidrand verglichen.

Tabelle 22 enthält als Gegenüberstellung die Ergebnisse von 250 Lidrandabstrichen und 102 Bindehautabstrichen.

	Konjunktiva	Lidrand
Anzahl pos. Abstriche in %	37,3	83,2
Spezies je Abstrich	0,4	1,1
Bakterienart	Zahl der Stämme in %	Zahl der Stämme in %
Koagulase-neg. Staph.	84,4	80,5
St. epidermidis	62,3	52,6
St. hämolyticus	-	6,4
St. saprophyticus	8,9	5,0
St. capitis	8,9	5,0
St. hominis	2,2	4,3
St. lugdunensis	2,2	2,1
St. cohnii ssp. cohnii	-	0,7
St. simulans	-	0,7
St. felis	-	0,4
St. sacharolyticus	-	0,4
St. kloosii	-	0,4
St. cohnii ssp. urealyticum	-	0,4
St. warneri	-	2,1
Koagulase-pos. Staph.	6,7	8,5
St. aureus	6,7	8,5
Streptokokken	2,2	2,5
Enterococcus faecalis	2,2	1,7
Streptococcus vestibularis	-	0,4
Vergrünende Streptokokken	-	0,4
Andere gram-pos. Kokken	2,2	3,2
Micrococcus luteus	-	1,1
Micrococcus sedentarius	2,2	2,1
Corynebakterien	-	0,7
Corynebact. propinquum	-	0,7
Gram-negative Bakterien	2,2	3,9
Acinetobacter lwoffii	2,2	2,4
Proteus vulgaris	-	0,4
Gram-negative Stäbchen	-	1,1
Andere Arten	2,2	0,7
Gemella morbillorum	-	0,7
Oershovia spp.	2,2	-

Tab. 22: Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse zum Keimspektrum von Lidrand und Konjunktiva

Aus dem Vergleich lassen sich folgende Aussagen treffen:

- Die Anzahl der positiven Abstriche ist am Lidrand wesentlich höher als an der Konjunktiva.
- Am Lidrand konnten im Vergleich mit der Bindehaut mehr als die doppelte Anzahl an Keimen pro Abstrich gefunden werden.
- Die prozentualen Anteile der am Lidrand und der Konjunktiva nachgewiesenen Bakterienarten lassen eine relativ gute Übereinstimmung erkennen.
- Den Hauptanteil des Bakterienspektrums bilden die CNS. Darunter ist *Staph. epidermidis* mit jeweils >50% der häufigste Keim. Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, folgen in Größenordnungen von 5-10% *Staph. saprophyticus* und *Staph. capitis*. Auffällig ist das Fehlen von *Staph. hämolyticus* an der Konjunktiva.
- *Staph. lugdunensis* konnte mit annähernd gleichen Anteilen von ca. 2% sowohl am Lidrand als auch an der Konjunktiva nachgewiesen werden.
- Das Artenspektrum ist am Lidrand mit 24 verschiedenen Spezies wesentlich höher als an der Konjunktiva mit 9 Spezies. Allerdings sind einige Arten nur in geringer Anzahl vertreten. *Staph. felis*, *Staph. sacharolyticus*, *Staph. kloosii* und *Staph. cohnii* ssp. *urealyticum* wurden jeweils nur einmal gefunden.

9.4 Beziehung des Keimspektrums von Konjunktiva und Lidrand zur Haut

Koagulase-negative Staphylokokken sind Bestandteil der Normalflora der Haut und Schleimhaut des Menschen, wobei die dichteste Besiedlung in Bereichen der Haut mit hoher Talgdrüsendichte auftritt (FRITZ 1999). Aus den anatomisch-topografischen Beziehungen der Augenoberfläche und des Lidrandes zu der periokulären Haut, den Tränennasenwegen sowie dem Nasen-Rachenraum ergeben sich Zusammenhänge in der Zusammensetzung der Bakterienflora.

In der Literatur existieren eine Reihe von Untersuchungen über die CNS-Besiedlung verschiedenen Hautregionen, wobei in Abhängigkeit von der beurteilten Hautregion große Unterschiede zwischen 40-100% festgestellt wurden (FRITZ 1999). Speziell zur Flora der Lidhaut und Lidkante liegen kaum Angaben vor.

BALDESCHI et al. (1998) untersuchten die Haut des Oberlides, die nach Oberlidblepharoplastik entfernt wurde, auf Bakterienwachstum. Es konnte in 95% der Fälle ein

Bakterienwachstum trotz vorheriger Desinfektion nachgewiesen werden. Staph. epidermidis stellte mit 63,2% den Hauptanteil der Bakterien dar, es folgten Staph. aureus mit 13,2% und Staph. saprophyticus mit 5,3%.

FRITZ (1999) untersuchte die Kolonisation von Krankenhauspatienten mit koagulase-negativen Staphylokokken. Er konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 70-85% der Patienten eine Besiedlung des Oropharynx mit CNS feststellen, während die Hautbesiedlung mit CNS im Brustbereich wesentlich geringer war.

Aus der Literaturlauswertung und den eigenen Untersuchungen ergeben sich folgende Aussagen:

- Lidrand und periokuläre Hautflora weisen eine insgesamt hohe und in ihren Anteilen ähnliche Bakterienbesiedlung auf.
- An der Konjunktiva ist die Anzahl der positiven Abstriche geringer. Ursache hierfür sind nach BIALASIEWICZ (1995) eine schnelle Erregerelimination durch die gute Vaskularisation, ein subepithelial gelegenes lymphatisches Gewebe der Konjunktiva sowie bakterio-statisch wirkende Bestandteile in der Tränenflüssigkeit.

Rummelt et al. (1992) erwähnten die Bedeutung von Hauterkrankungen als zusätzlichen Risikofaktor für eine Endophthalmitis nach intraokularen Eingriffen. Sie empfahlen die genaue klinische Untersuchung der Lidränder auf Hauterkrankungen, wie Rosacea und Neurodermitis.

9.5 Auswertung der Resistenzbestimmungen

Tabelle 23 gibt einen Überblick über das Resistenzverhalten der CNS gegenüber ausgewählten Antibiotika. Es werden die eigenen Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Die von EHRT (1997) durchgeführten Resistenzbestimmungen der CNS an der Universitäts-Augenklinik Halle im Untersuchungszeitraum 1994/95 stimmen mit den eigenen Ergebnissen weitgehend überein. Nur bei Doxycyclin ist mit 19,2 % bzw. 33,6% resistenten Erregern eine bemerkenswerte Abweichung zu verzeichnen. Obwohl Doxycyclin ein wichtiger Bestandteil medikamentöser Therapiemaßnahmen in der Augenheilkunde war, hat sich die Resistenzlage keineswegs verschlechtert. Letzteres spricht

für eine konsequente Beachtung der Grundlagen eines sorgfältigen Antibiotikaeinsatzes.

Die Angaben von GRASBON (1995) enthalten die Resistenzhäufigkeit sowohl an bländen als auch an chronisch entzündeten Augen (Tabelle 23). Er konnte einen deutlichen Trend für mehr Resistenzen bei chronischer Konjunktivitis im Vergleich zur Normalflora nachweisen.

Antibiotika	BIALASIE- WICZ 1995	GRASBON 1995	EHRT 1997	Eigene Ergeb- nisse
Penicilline				
Penicillin		66	30,4	37,3
Ampicillin			30,4	
Oxacillin			4	4,2
Cephalosporine		3-4		
Cefotiam			0,8	1,2
Aminoglycoside				
Neomycin	10		4,8	2,3
Gentamicin	19	9	4	5,4
Amikacin			0,8	1,2
Glykopeptide				
Vancomycin	1	0		1,2
Makrolide				
Erythromycin	14	35	12,2	19,6
Tetracycline	39			
Doxycyclin			33,6	19,2
Chinolone	25			
Ciprofloxacin			4,8	6,2
Sulfonamid- Verbindungen				
Co-Trimoxazol			18,4	13,8
Lincosamide				
Clindamycin				7,3

Tab. 23: Vergleich Resistenzverhalten der CNS an relevanten Antibiotika
(% resistente Erreger)

Die größeren Abweichungen im Resistenzverhalten im Vergleich mit BIALASIEWICZ (1995) und GRASBON (1995) gelten als Indiz für die hohe Variabilität und die Änderung der Resistenzlage. Dabei spielen die geografischen und zeitlichen Bedingungen eine wesentliche Rolle. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Antibiotikagebrauch sind weitere wichtige Einflussfaktoren.

LARSON et al. (1986) stellten unabhängig vom Antibiotikagebrauch eine Zunahme der Besiedlung mit resistenten CNS im Zusammenhang mit längeren und häufigeren Klinikaufhalten fest. Patienten wiesen nach einwöchigem Klinikaufenthalt eine höhere Besiedlung mit resistenten CNS im Nasenvorhof auf, wenn sie mit Antibiotika behandelt wurden (POWELL und SANDERSON 1987).

BIALASIEWICZ (1995) stellte das Resistenzverhalten der CNS aus Literaturangaben und eigenen Untersuchungen unter Berücksichtigung des quantitativen Erregerspektrums in Deutschland zwischen 1982 und 1989 zusammen. Gegenüber seinen Angaben ist bei EHRT (1997) und auch in den eigenen Untersuchungen der Anteil der resistenten Erreger bei Gentamicin deutlich niedriger. Nach diesem Befund ist dieses Antibiotikum als relativ wirksam einzustufen.

Wie bei EHRT (1997) erfolgte die eigene Abstrichentnahme bei Ankunft der Patienten in der Augenklinik. Eine Kontamination mit Hospitalismuskernen konnte dadurch gering gehalten werden. Über die Untersuchungsbedingungen wurden bei der Zusammenstellung von BIALASIEWICZ (1995) keine Angaben gemacht. Die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen könnten ein weiterer Grund für das in Tabelle 23 dargestellte abweichende Resistenzverhalten der CNS sein.

De KASPAR et al. (2001) untersuchten in einem Kaninchen-Modell durch unterschiedliche *Staphylococcus epidermidis*-Stämme induzierte Endophthalmitiden. Sie konnten nachweisen, dass antibiotikaempfindliche Stämme eine geringere Destruktion der entzündlich veränderten Retina verursachten als antibiotikaresistente Stämme.

10 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Untersuchungen liefern erstmalig differenzierte, auf ein umfangreiches Patientenkollektiv gestützte Angaben zur Normalflora des Lidrandes. Einen Schwerpunkt bildete die genaue Differenzierung der CNS-Stämme, die in früheren Untersuchungen häufig unter der Speziesbezeichnung *Staph. epidermidis* subsummiert wurden.

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich unter Einbeziehung der Literatur für die klinische Praxis folgende Aussagen und Schlussfolgerungen:

Wie schon 1956 durch LOCATCHER-KHORAZO und GUTIERREZ festgestellt und durch die eigenen Untersuchungen bestätigt wurde, sind die Lidränder häufiger von fakultativ pathogenen Keimen besiedelt als die Konjunktiva. Vorzugsweise befinden sich die Keime in den Haarbälgen der Zilien und stellen dort ein Keimreservoir dar, aus dem eine Besiedlung des gesamten Lidrandes und der Konjunktiva unterhalten wird.

DRAEGER und PRÜTER (1990) fanden in ihren Untersuchungen wesentlich mehr Keime im Bereich der Lidkante als im Bindehautsack. Sie schlugen vor, bei intraokularen Operationen eine Abdeckfolie zu verwenden, weil völlige Keimfreiheit der Lidkante nicht zu erreichen sei und im Verlaufe der Operation, besonders im Bereich der Zilien Keime aus der Oberfläche wandern.

BREITBACH und SPITZNAS (1991) bemerkten, dass sich bei Lidrandabstrichen im antibiotisch nicht vorbehandelten Auge fast immer *Staph. epidermidis* und gelegentlich *Propionibacterium acnes* nachweisen lassen. Sie gaben zu bedenken, dass Keime im Operationsareal unerkannt bleiben, wenn nur Bindehaut- und keine Lidkantenabstriche entnommen werden. Andererseits könnten bei einer konsequent angestrebten Sterilität Bakterienstämme isoliert werden, die gegen sämtliche verfügbare, topisch einsetzbare Antibiotika resistent sind.

SPENCER et al. (1989) konnten eine bakterielle Kontamination von Intraokularlinsen durch Luftverunreinigung und Lidrand nachweisen. Sie empfahlen, den Kontakt der zu implantierenden Linse mit den Lidern und der Konjunktiva zu vermeiden. Die Zeit und die Distanz zum Einsetzen der Linse sollte so gering wie möglich gehalten werden.

Eine Möglichkeit die potentielle Infektionsquelle der Lidränder intraoperativ zu vermeiden, ist das Abkleben der Lidränder mit Klebefolie. Diese von BEHRENS-BAUMANN et al. (1988) sowie DRAEGER und PRÜTER (1990) empfohlene Methode wird in der Universitäts-Augenklinik Halle angewandt.

In einer neueren Arbeit unterstreicht BEHRENS-BAUMANN (1999) nochmals die Wichtigkeit der sterilen Folienabdeckung einschließlich der Lidkanten sowie eine gründliche Antisepsis unmittelbar vor OP-Beginn mit PVP-Jod.

MOTSCHMANN et al. (1999) untersuchten in einer prospektiven Studie den Zusatz eines Antibiotikums zur Spüllösung bei Kataraktoperationen und stellten die Notwendigkeit einer routinemäßigen intraoperativen Antibiotikagabe infrage. Als effektive Maßnahmen zur präoperativen Keimelimination würde eine gründliche Wischdesinfektion mit 11%iger PVP-Jodlösung, Oberflächenreinigung und Abkleben der Lider ausreichend sein.

Als wichtige Vorbedingung bei intraokularen Wahleingriffen sahen BEHRENS-BAUMANN und KRAMER (2000) reizfreie Augen und reizfreie Lider an. Sie hielten einen Bindehautabstrich nicht für erforderlich, da nur die Situation zur Zeit der Abnahme eruiert wird und die Keimverhältnisse am Folgetag anders sein können. Eine beträchtliche Reduzierung der Bindehautkontaminationsrate wird durch die topische Gabe eines Antiinfektivums erreicht. Dafür können sowohl Antibiotika als auch Antiseptika angewendet werden. Die Autoren gaben den Antiseptika aufgrund der höheren Effektivität, dem rascheren Wirkungseintritt, des fehlenden Risikos der Resistenzentwicklung und der geringeren Zytotoxizität den Vorrang.

TOST (2002) stellte fest, dass das äußere Auge grundsätzlich als eine wesentliche potenzielle Erregerquelle vor Augenoperationen gilt. Einbezogen in diese Aussage ist der Lidrand, der wie durch die eigenen Untersuchungen nachgewiesen, ein sehr hohes Keimspektrum besitzt. Neben der Bindehaut sollte der Beurteilung der Lidränder vor Augenoperationen besondere Beachtung geschenkt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Befund ist über die Notwendigkeit eines Lidrandabstriches einschließlich mikrobiologischer Diagnostik zu entscheiden.

Aus den in der Literatur aufgeführten Maßnahmen und den eigenen Untersuchungsergebnissen leitet sich die Notwendigkeit einer besonderen hygienischen Sorgfalt bei der Vorbereitung intraokularer Eingriffe ab. Als besonders wichtig wird die sterile Folienabdeckung einschließlich Lidkanten sowie die Wischdesinfektion der Bindehautoberfläche mit PVP-Jodlösung erachtet.

11 Zusammenfassung

CNS sind allgemeiner Bestandteil der Normalflora von Haut und Schleimhaut des Menschen. Ihre unterschiedliche Pathogenität und die wachsende Bedeutung auch als Erreger von Infektionen nach intraokularen Eingriffen erfordern detaillierte Untersuchungen zum Keimspektrum im Augenbereich. Die Notwendigkeit derartiger Untersuchungen ergibt sich insbesondere durch das erhöhte Infektionsrisiko bei Kataraktoperationen aus der Fähigkeit von CNS, sich an Kunststoffe zu binden.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen zur Bindehautflora und deren Auswertung in der Literatur vorliegen, befassten sich mit der Besiedlung des Lidrandes weitaus weniger Veröffentlichungen. Insbesondere finden sich keine Angaben zur Differenzierung der CNS und deren Häufigkeiten.

Neben der Bindehaut stellt der Lidrand eine potenzielle Eintrittspforte nach intraokularen Eingriffen dar. Aus diesem Grunde muss auch der Besiedlung des Lidrandes stärkere Beachtung geschenkt werden.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung der Normalflora des Lidrandes, wobei das Artenspektrum der koagulase-negativen Staphylokokken den Schwerpunkt bildete. Unter methodischen Aspekten, jedoch in geringerem Umfang wurde die Bindehautflora untersucht.

Von Januar bis Oktober 1998 wurden in der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 102 Abstriche von der Konjunktiva und 250 Abstriche vom Lidrand (Unterlid) entnommen. Die Abstrichentnahme mit den routinemäßig in der Augenklinik verwendeten trockenen Wattetupfern erfolgte an dem zu operierenden Auge von Patienten, bei denen am nächsten Tage eine Kataraktoperation vorgesehen war. Die Weiterverarbeitung der Proben und die Bestimmung des Bakterienspektrums wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgenommen.

Mittels Agardiffusionstest (Hemmhoftest) wurden an den gefundenen koagulase-negativen Staphylokokken mit verschiedenen Antibiotika Resistenzbestimmungen durchgeführt, um die aktuelle Resistenzlage im Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle zu ermitteln. 45,4% der Stämme waren gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich. Gegenüber Penicillin wurde mit 37,8% die häufigste Resistenz festgestellt. Die geringste Resistenz hatten Cefotiam, Amikacin und Vancomycin.

Von 102 Bindehautabstrichen ließen sich in 37,3% der Proben Keime nachweisen. Die koagulase-negativen Staphylokokken sind dabei mit 38 Stämmen (84,4%) am häufigsten vertreten, wobei *Staphylococcus epidermidis* mit 28 Stämmen (73,8%) den mit Abstand am häufigsten isolierten Keim unter den CNS darstellt. Es folgen *Staph. saprophyticus* und *Staph. capitis* mit je 4 Isolaten (10,5%).

Der Vergleich der eigenen Untersuchungen über die Normalflora mit den Ergebnissen repräsentativer neuerer Angaben aus der Literatur zeigt, dass die Prozentanteile positiver Abstriche und die Zusammensetzung der Bindehautflora, in Abhängigkeit von unterschiedlichen Abstrich- und Verarbeitungstechniken sowie geografischen Faktoren, starken Schwankungen unterworfen sein kann. Übereinstimmend machen die Staphylokokken den Hauptbestandteil der Bakterienflora aus, wobei die koagulase-negativen Staphylokokken deutlich überwiegen.

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Keimspektrums am Lidrand. Anhand der vorgenommenen 250 Lidrandabstriche können differenzierte Aussagen über die Bakterienflora am Lidrand getroffen werden.

In 83,2% der Fälle konnte ein Bakterienwachstum nachgewiesen werden. Das Spektrum aller Bakterien zeigt mit 80,5% ein deutliches Überwiegen von koagulase-negativen Staphylokokken. Unter den CNS stellt *Staph. epidermidis* mit 148 Stämmen (65,5%) den am häufigsten isolierten Keim dar. Es folgen *Staph. hämolyticus* mit 18 Isolaten (8,0%) und mit je 14 Isolaten (6,2%) *Staph. saprophyticus* und *Staph. capitis*.

Wie bei den Abstrichen an der Konjunktiva konnte bei der Untersuchung des Lidrandes kein Einfluss von Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Diabetes mellitus bzw. Hypertonus auf das Keimspektrum nachgewiesen werden. Eine Signifikanz besteht nicht.

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Untersuchungen lieferten erstmalig differenzierte, auf ein hohes Patientenkollektiv gestützte Angaben zur Normalflora des Lidrandes. Wegen geringer, meist allgemeiner Angaben in früheren Untersuchungen war ein Vergleich mit der Literatur nur in sehr eingeschränktem Umfang möglich.

Aus dem Vergleich der aus den eigenen Untersuchungen erzielten Ergebnisse über die Bakterienflora an der Konjunktiva und am Lidrand lassen sich folgende Aussagen ableiten:

- Die Anzahl der positiven Abstriche ist am Lidrand wesentlich höher als an der Konjunktiva.
- Am Lidrand konnte mehr als die doppelte Anzahl an Keimen pro Abstrich gefunden werden als an der Konjunktiva.
- Das Artenspektrum ist am Lidrand ca. 2,5 mal breiter als an der Konjunktiva.
- Die prozentualen Anteile der am Lidrand und der Konjunktiva nachgewiesenen Bakterienarten lassen eine relativ gute Übereinstimmung erkennen.
- Den Hauptanteil des Bakterienspektrums bilden die CNS. Darunter ist *Staph. epidermidis* mit jeweils >50% der häufigste Keim. Es folgen in Größenordnung von 5-10% *Staph. saprophyticus* und *Staph. capitis*. Auffällig ist das Fehlen von *Staph. hämolyticus* an der Konjunktiva.

Aus der hohen Anzahl positiver Abstriche und einem deutlich vielfältigeren Artenspektrum am Lidrand ergeben sich Konsequenzen für die präoperative Vorbereitung bei Augenoperationen. Wichtigste Maßnahmen hierbei sind die sterile Folienabdeckung der Lidkanten und die Desinfektion der Bindehautoberfläche und Lidränder.

12 Literaturverzeichnis

1. Archer GL: Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and practice of infectious diseases 3rd edn. Churchill Livingstone, New York, 1990, S.1511-1518
2. Archer GL, Climo MW: Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative Staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 38 (1994) 2231-2237
3. Axenfeld T: The bacteriology of the eye Translated by A. Macnab, New York, W. Wood and Co. (1908)
4. Baldeschi L, Lupetti A, Nardi M, Hintschich C, Collin JRO: A comparison of skin storage methods for oculoplastic surgery. Eye 12 (1998) 714-716
5. Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA: The source of coagulase-negative staphylococci in the endophthalmitis vitrectomy study. Arch Ophthalmol 115 (1997) 357-361
6. Beck R, Schlöricke E, Schmidt H, Schulze HA, Guthoff R: Hydrophobe Wechselwirkungen bei der Adhärenz von Staphylokokken an Intraokularlinsen. In: Vörösmarthy D, Duncker G, Hartmann C (Hrsg): 10. Kongreß DGII. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1997, S. 366-373
7. Behrens-Baumann W, Dobrinski B, Zimmermann O: Bakterienflora der Lider nach präoperativer Desinfektion. Klin Mbl Augenheilk 192 (1988) 40-43
8. Behrens-Baumann W: Endophthalmitis nach Intraokularlinsen-Implantation. In: Duncker G, Ohrloff C (Hrsg): 12. Kongreß der DGII 1998. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999, S. 98-110
9. Behrens-Baumann W, Kramer A: Antiseptik bei okulären Operationen. In: Kohnen T, Ohrloff C, Wenzel M (Hrsg): 13. Kongreß DGII. Biermann-Verlag, Zülpich, Köln, 2000, S.323-328
10. Bertsch H: Untersuchungsergebnisse über die Bakterienflora der Bindehaut bei chemotherapeutisch vorbehandelten und medikamentös unbeeinflussten Augen zur

Frage der präoperativen Infektionsprophylaxe Klin Mbl Augenheilk 173 (1978)
401-403

11. Bialasiewicz AA, Welt R: Präoperative mikrobiologische Diagnostik vor elektiven intraokularen Eingriffen und Infektionsprophylaxe mit Tobramycin-Augentropfen Klin Mbl Augenheilk 198 (1991) 87-93
12. Bialasiewicz AA: Infektionskrankheiten des Auges. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, New York 1995
13. Boltze HJ, Rummelt V, Röllinghoff M, Naumann GOH: Bakteriellies Keim- und Resistenzspektrum der reizfreien Konjunktiva. Klin Mbl Augenheilk 197 (1990) 172-175
14. Brandis H, Otte HJ: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1984
15. Breitbach R, Spitznas M: Perioperative Infektionsgefahr in der Kataraktchirurgie Klin Mbl Augenheilk 198 (1991) 94-98
16. Doyle A, Beigi B, Early A, Blake A, Eustace P, Hone R: Adherence of bacteria to intraocular lenses: a prospective study. Br J Ophthalmol 79 (1995) 347-349
17. Draeger J, Prüter JW: Die Bedeutung von Diagnostik und präoperativer Vorbereitung der Bindehaut. Klin Mbl Augenheilk 197 (1990) 210-213
18. Ehart U: Zur Differenzierung koagulase-negativer Staphylokokken der Bindehaut des menschlichen Auges. Halle, Universität, Dissertation, 1997
19. Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW: Bacterial flora in relation to cararact extraction. Acta Ophthalmol 53 (1975) 458-475
20. Fick A: Über Mikroorganismen im Conjunctivalsack. Wiesbaden, Bergmann (1883)
21. Fritz M: Untersuchungen zur Kolonisation von Krankenhauspatienten mit Koagulase-negativen Staphylokokken. München, Universität, Dissertation, 1999

22. Gordon YJ: Perspective Vancomycin prophylaxis and emerging resistance: are ophthalmologists the villains? The heroes?. *Amer J Ophthalmol* 131 (2001) 371-376
23. Grasbon T: Koagulasenegative Staphylokokken und Mykoplasmen auf der Bindehaut. München, Universität, Dissertation 1995
24. Grosserode MH, Wenzel RP: The continuing importance of staphylococci as major hospital pathogens. *J Hosp Infect* 19 (suppl. B) (1991) 3-17
25. Heise M: Zur Keimzahlbestimmung im Bindehautsekret. Halle, Universität, Dissertation, 1996
26. Herde J, Tost M, Wilhelms D, Höhne C , Thiele T: Untersuchungen der perioperativen Konjunktivalfloora. *Klin Mbl Augenheilk* 209 (1996) 13-20
27. Kaspar de HM, Hoepfner AS, Engelbert M, Thiel M, Ta CN, Mette M, Schulze-Schwering M, Grasbon T, Sesma-Vea B, Casas JM, Iturralde-Goni R, Klauss V, Kampik A: Antibiotic resistance pattern and visual outcome in experimentally-induced staphylococcus epidermidis endophthalmitis in a rabbit model. *Ophthalmology* 108 (2001) 470-478
28. Kloos WE, Schleifer, KH: Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol* 1 (1975) 82-88
29. Kloos WE, Lambe DW: *Staphylococcus*. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds): *Manuel of clinical microbiology* 5th edn. American Society for Microbiology. Washington D.C., (1991) S. 222-237
30. Kloos WE, Bannerman TL: Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, (Jan. 1994) 117-140
31. Larson EL, McGinley KJ, Foglia AR, Talbot GH, Leyden JJ: Composition and antimicrobial resistance of skin flora in hospitalized and healthy adults. *Journal of Clinical*

cal Microbiology 23 (1986) 604-608

32. Locatcher-Khorazo D, Gutierrez E: Eye infections following cataract extraction with special reference to the role of staphylococcus aureus. Amer J Ophthalmol 41 (1956) 981-987
33. Locatcher-Khorazo D, Gutierrez E: The bacterial flora of the healthy eye. In: Locatcher-Khorazo D (Ed.): Microbiology of the eye. Mosby Press, St.Louis, 1972, S.13-23
34. Matuura H: Anaerobes in the bacterial flora of the conjunctival sac. Jpn J Ophthalmol 15 (1971) 116-124
35. McNatt J, Allen SD, Wilson LA, Dowell VR: Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. Arch Ophthalmol 96 (1978) 1448-1450
36. Menikoff JA, Speaker MG, Marmor M, Raskin EM: A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis. Ophthalmology 98 (1991) 1761-1768
37. Monsen T, Olofsson C, Ronnmark M, Wistrom J: Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney-Int 57 (2000) 613-618
38. Motschmann M, Menkhaus S, Kuchenbecker J, Schmitz K, Lauf H, Schuster G, König B, König W, Behrens-Baumann W: Ist der Zusatz eines Antibiotikums zur Spüllösung bei der Kataraktoperation sinnvoll? In: Duncker G, Ohrloff C (Hrsg): 12. Kongreß der DGII 1998. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999, S.111-118
39. Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Shimomura Y, Harino S, Sawa M: A high incidence of staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. Ophthalmology 107 (2000) 2167-2171
40. Özer-Arasli A, Schwenn O, Dick B, Pfeiffer N: Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie: Langzeitverlauf. Klin Mbl Augenheilk 211 (1997)178-182
41. Perkins TW: Endophthalmitis after placement of a Molteno implant. Ophthalmic Surg 21 (1990) 733-734

42. Peters G, Eiff von C, Schumacher-Perdreau F: Infectious diseases caused by coagulase-negative staphylococci. In: Möllby R, Flock JI, Nord CE, Christensson B (Eds): *Staphylococci and Staphylococcal Infections*; Zbl Bakt Suppl. 26; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1994, S. 123-134
43. Powell M, Sanderson PJ: Resistant coagulase-negative staphylococci in hospital patients. *Journal of Hospital Infection* 9 (1987) 48-53
44. Rummelt V, Boltze HJ, Bialasiwicz AA, Naumann GOH: Zur Häufigkeit postoperativer bakterieller Infektionen nach geplanten intraokularen Eingriffen. *Klin Mbl Augenheilk* 200 (1992) 178-181
45. Sachsenweger M: *Augenheilkunde*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1994
46. Schumacher U: Untersuchungen zur bakteriellen Besiedlung normaler menschlicher Bindehäute. Tübingen, Universität, Dissertation, 1990
47. Schwalbe RJ, Stapleton JT, Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 316 (1987) 927-931
48. Scott IU, Flynn HW, Feuer W: Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 102 (1995) 1925-1931
49. Seibel W, Ruprecht KW: Bakteriologische Befunde in Bindehautabstrichen. *Klin Mbl Augenheilk* 183 (1983) 60-62
50. Smith CH: Bacteriology of the healthy conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 38 (1954) 719-726
51. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Elsner W, Kreiswirth BN: Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative Endophthalmitis. *Ophthalmology* 98 (1991) 639-650
52. Spencer SR, Dealler, SF, Hassett, PDA, Todd NJ, Hawkey, PM, Noble BA: Bacterial contamination of intraocular lenses: the source of the bacteria. *Eye* 3 (1989),

685-689

53. Stewart GT: Changes in sensitivity of staphylococci to methicillin. Br Med J 1 (1961) 863-866
54. Thiel J, Schuhmacher U: Über die Standortflora der menschlichen Bindehaut. Klin Mbl Augenheilk 205 (1994) 348-357
55. Thiele T, :Untersuchungen des perioperativen Keimspektrums der Bindehaut. Halle, Universität, Dissertation, 1996
56. Thornsberry C: Methicillin-resistant staphylococci. Clinics in Laboratory Medicine9 (1989) 255-267
57. Todorovic J: Adhärenz von Staphylococcus epidermidis an Intraokularlinsen verschiedener Materialien. Frankfurt am Main, Universität, Dissertation, 1998
58. Tost F, Ehrt U, Höhne C, Duncker G: Panoramawandel im Erregerspektrum-Zur Differenzierung koagulasenegativer Staphylokokken. In: Duncker G, Ohrloff C (Hrsg):12. Kongreß der DGII 1998. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999, S.120-128
59. Tost F, Heise M, Höhne C, Duncker G: Quantitative Erregeranalyse aus dem Bindehautsekret. In: Kohnen T, Ohrloff C, Wenzel M (Hrsg): 13. Kongreß der DGII. Biermann-Verlag, Zülpich, Köln, 2000, S.324-329
60. Tost F: Vorbereitung vor augenchirurgischen Eingriffen bei Kontaktlinsenträgern. Hyg Med 27. Jahrgang Heft 11 (2002) 455-458
61. Wiesmann E, Bienz KA, Eckert J, Lindemann J, Kayser FH Medizinische Mikrobiologie. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1986
62. Zell K, Engelmann K, Bialasiewicz AA, Richard G: Endophthalmitis nach Kataraktoperation. Ophthalmologe 97 (2000) 257-263

13 Abkürzungsverzeichnis

BHA	Bindehautabstrich
CALT	conjunctiva associated lymphoid tissue
CIHK	chronisch ischämische Herzkrankheit
CNS	koagulase-negative Staphylokokken
h	Stunde
i.w.S.	im weiteren Sinne
s Ig A	sekretorisches Immunglobulin A
spp.	spezies
ssp.	subspezies
Staph.	Staphylokokken
St.	Staphylokokken (in Tabellen)
Str.	Streptokokken
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
z.T.	zum Teil

14 Thesen

1. CNS sind Bestandteil der Normalflora von Haut und Schleimhaut des Menschen. Aufgrund ihrer potenziellen Pathogenität und der zunehmenden Anzahl dokumentierter Infektionen ist eine genaue Identifizierung erforderlich.
2. Bedingt durch die Fähigkeit von CNS sich an Kunststoffe zu binden, treten die meisten Infektionen in Verbindung mit implantierten Fremdkörpern und Kathetern aus Plastik auf. In der Ophthalmologie ist dieser wichtige Virulenzfaktor bei der Implantation von Intraokularlinsen relevant.
3. Neben der Bindehaut stellt der Lidrand eine potenzielle Eintrittspforte nach intraokularen Eingriffen dar. In Relation zu zahlreichen Untersuchungen zur Bindehautflora liegen über die Besiedlung des Lidrandes nur wenige Angaben vor. Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung der Normalflora des Lidrandes. Vergleichsweise, jedoch in geringerem Umfang wurde die Flora der Bindehaut in die Untersuchungen einbezogen.
4. Von Patienten der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden am Tage der stationären Aufnahme 102 Abstriche von der Konjunktiva und 250 Abstriche vom Lidrand entnommen. Die Weiterverarbeitung der Proben und die Bestimmung des Bakterienspektrums erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie.
5. Von den 102 Bindehautabstrichen konnten bei 37,3% der Proben Keime nachgewiesen werden. Mit 84,4 % aller Stämme waren die koagulase-negativen Staphylokokken dabei am häufigsten vertreten, wobei *Staphylococcus epidermidis* mit 73,8% den am häufigsten isolierten Keim darstellt. Der Vergleich mit repräsentativen neueren Angaben aus der Literatur zeigt, dass die Prozentanteile positiver Abstriche und die Zusammensetzung der Bindehautflora, in Abhängigkeit von unterschiedlichen Abstrich- und Verarbeitungstechniken sowie geografischen Faktoren, starken Schwankungen unterworfen sein kann.

6. Die durchgeführten Untersuchungen liefern erstmalig differenzierte, auf ein hohes Patientenkollektiv gestützte Angaben zur Normalflora des Lidrandes. Einen Schwerpunkt bildete die genaue Differenzierung der CNS-Stämme. Von den 250 Lidrandabstrichen zeigten 83,2 % ein Bakterienwachstum. Mit 89,0 % aller Stämme überwiegt *Staphylococcus* spp. Unter den CNS stellt *Staph. epidermidis* mit 148 Stämmen (65,5%) den am häufigsten isolierten Keim dar. Es folgen *Staph. hämolyticus* mit 18 Isolaten (8,0%) und mit je 14 Isolaten (6,2%) *Staph. saprophyticus* und *Staph. capitis*.

7. Bezüglich des Keimspektrums konnten im Ergebnis der statistischen Auswertung sowohl bei den Abstrichen der Konjunktiva als auch des Lidrandes keine Abhängigkeiten von Alter, Geschlecht und Vorhandensein von Diabetes mellitus bzw. Hypertonus nachgewiesen werden.

8. Mittels Agardiffusionstest (Hemmhoftest) wurden an den gefundenen koagulase-negativen Staphylokokken mit verschiedenen Antibiotika Resistenzbestimmungen durchgeführt, um die aktuelle Resistenzlage im Einzugsgebiet der Universitäts-Augenklinik Halle zu ermitteln. 45,4% der Stämme waren gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich. Gegenüber Penicillin wurde mit 37,8% die häufigste Resistenz festgestellt. Die geringste Resistenz hatten Cefotiam, Amikacin und Vancomycin.

9. Im Vergleich mit der Konjunktiva weist der Lidrand, welcher anatomisch-topografische Beziehungen zur periokulären Haut besitzt, eine wesentlich höhere Anzahl positiver Abstriche, eine höhere Keimanzahl und auch ein größeres Artenspektrum auf. Aus diesem Befund leitet sich die Notwendigkeit einer besonderen hygienischen Sorgfalt bei der Vorbereitung intraokularer Eingriffe ab. Als wichtig wird die sterile Folienabdeckung der Lidkanten sowie die Wischdesinfektion der Bindehautoberfläche mit PVP-Jodlösung erachtet. Der Kontakt der zu implantierenden Linse mit den Lidern und der Konjunktiva sollte vermieden werden.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Reingard Böttcher, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Zur Differenzierung koagulase-negativer Staphylokokken vom Lidrand und der Bindehaut des menschlichen Auges“

selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Des Weiteren liegen keine Veröffentlichungen von Ergebnissen oder anderen Teilen dieser Arbeit in irgendeiner Form vor.

Göttingen, den 28.04.2003

Lebenslauf

Name: Reingard Böttcher

Geburtsdatum: 19.01.1975

Geburtsort: Dessau

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1981-1991	23. Oberschule Dessau
1991-1993	Liborius-Gymnasium Dessau
1993	Abitur

Studium:

10/93-4/95	Biologiestudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
4/95	Studienwechsel zur Fachrichtung Medizin
9/96	Ärztliche Vorprüfung
8/98	1. Staatsexamen
9/99	2. Staatsexamen
10/99-9/00	Praktisches Jahr
11/00	3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit: 01/01-06/02 Ärztin im Praktikum an der
Universitäts-Augenklinik Göttingen
seit 07/02 Assistenzärztin an der
Universitäts-Augenklinik Göttingen

Göttingen, den 28.04.2003

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Duncker, Direktor der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. F. Tost danke ich für die Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt der wissenschaftlichen Beratung und jederzeit freundlichen Betreuung.

Dem kommissarischen Direktor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Prof. Dr. C. Höhne danke ich für die Möglichkeit der mikrobiologischen Untersuchung der Proben. Für die wissenschaftliche Beratung und Betreuung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. C. Höhne und Frau Dr. D. Wilhelms, Oberärztin des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, bedanken. Nicht zuletzt gilt mein Dank den MTA des Institutes.

Für die Beratung in statistischen Fragen gilt mein Dank den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Medizinische Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums und für die Ermutigung zu dieser Dissertation.