

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters

**Untersuchungen zur Dynamik der nasalen
Staphylococcus aureus-Besiedlung im Rahmen des
Krankenhausaufenthalts**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Uepping, Sara (geb. Wedi)

aus Rheine

2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Becker

2. Berichterstatter: PD Dr. med. A. Mellmann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Peters
Referent: Prof. Dr. med. K. Becker
Koreferent: PD Dr. med. A. Mellmann

ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen zur Dynamik der nasalen *Staphylococcus aureus*-Besiedlung im Rahmen des Krankenhausaufenthalts

Uepping, Sara

Staphylococcus aureus ist ein fakultativ pathogenes Bakterium, welches eine Vielzahl verschiedener Infektionen hervorrufen kann. In deutschen Krankenhäusern zählt es zu den am häufigsten isolierten Erregern aus klinischem Untersuchungsmaterial. Infektionen durch *S. aureus* sind häufig endogenen Ursprungs, wobei der Nasenvorhof als prinzipielles Habitat für *S. aureus* die Hauptquelle für eine Infektion mit dem Erreger darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden 477 Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts auf eine Veränderung ihrer nasalen *S.-aureus*-Kolonisation untersucht. Hierzu wurden *S.-aureus*-Isolate aus Aufnahme- als auch aus sukzessiven wöchentlichen Abstrichen während des stationären Aufenthalts bei mindestens zweimaligem *S.-aureus*-Nachweis untersucht. Es erfolgte eine spa-Typisierung, eine Pulsfeld-Gel-Elektrophorese und Phagen-PCR zur Typisierung der Isolate. Darüberhinaus wurden biochemische und Antibiotikaresistenzeigenschaften bestimmt. Des Weiteren wurden *S.-aureus*-Isolate aus Nasenabstrichen nach Entlassung der Patienten sowie aus klinischem Material in die Studie einbezogen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme und während des stationären Aufenthaltes wurden Risikofaktoren für eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation erhoben.

Von 19 Patienten konnten zu mindestens zwei sukzessiven Zeitpunkten nasale *S.-aureus*-Isolate gewonnen werden. Bei der Hälfte dieser Patienten wurde im Verlauf eine Kolonisation mit einem genetisch verwandten Stamm nachgewiesen, wobei dieses bei den persistierenden Carriern mit 80% fast doppelt so häufig auftrat wie bei den intermittierenden Carriern mit ~43%. Bei weiteren ~26 Prozent der 19 Patienten kam es zu einem Austausch des residenten Stammes durch einen anderen, nicht verwandten Stamm. Letzteres konnte jedoch nur bei intermittierenden Carriern beobachtet werden. Da es im Rahmen einer Veränderung des nasalen *S.-aureus*-Stammes in 40% sowie bei Ersatz eines Stammes durch einen anderen in 20% der Fälle zu einer Zunahme der Antibiotikaresistenz kam, ist die Kenntnis von Risikofaktoren für die Veränderung der nasalen *S.-aureus*-Flora bedeutsam. Ein signifikanter Risikofaktor für eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation konnte unter den erhobenen Daten nicht nachgewiesen werden und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass *S.-aureus*-Infektionen häufig endogenen Ursprungs sind.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2012

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel
Untersuchungen zur Dynamik der nasalen *Staphylococcus aureus*-Besiedlung im
Rahmen des Krankenhausaufenthalts

im Institut für medizinische Mikrobiologie

unter Anleitung von Prof. Dr. med. K. Becker

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Staphylococcus aureus	1
1.1.1	klinische Bedeutung	1
1.1.2	Antibiotikaresistenz	1
1.1.3	Virulenzfaktoren	3
1.1.4	nasale Kolonisation und determinierende Faktoren des Carrier-Status	4
1.2.	Fragestellung	8
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Studiendesign	10
2.2	phänotypische Charakterisierung.....	11
2.2.1	Biochemie und Antibiotikaresistenz.....	11
2.2.2	Multiplex-Phagen-PCR und Detektion der PCR-Produkte	12
2.3	genomische Typisierung	15
2.3.1	Pulsfeld-Gel-Elektrophorese	15
2.3.2	DNA-Isolierung.....	21
2.3.3	Spa-Typisierung.....	23
2.4	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Allgemeines	29
3.2	Phänotypische Charakterisierung	29
3.2.1	Biochemische Charakterisierung.....	29
3.2.2	Antibiotikaresistenztestung.....	33
3.2.3	Phagen-PCR.....	36
3.3	Genomische Typisierung	42
3.3.1	Pulsfeld-Gel-Elektrophorese	42
3.3.2	Spa-Typisierung.....	46
3.4	Zusammenfassung der Typisierungsergebnisse	50
3.5	Einflussfaktoren	62
3.5.1	persönliche Faktoren.....	62
3.5.2	Vorerkrankungen.....	66
3.5.3	klinische Einflussfaktoren	69
4	Diskussion.....	84
5	Literaturverzeichnis	92

6	Danksagung	108
7	Lebenslauf	109
8	Anhang.....	I
8.1	Ergebnisse der biochemischen Testungen	I
8.2	Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestungen.....	XIX
8.3	Ergebnisse der Phagen-PCR.....	XXXIX
8.4	Ergebnisse der spa-Typisierung.....	XLIII

1 Einleitung

1.1. Staphylococcus aureus

1.1.1 klinische Bedeutung

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist ein Gram-positives, fakultativ anaerobes, nicht sporenbildendes Bakterium aus der Familie der *Staphylococcaceae*, welche der Ordnung *Bacillales* angehört (103,178). Makroskopisch zeigen die von ihm geformten Kolonien typischerweise eine gelbliche bis goldene Pigmentierung.

S. aureus kann eine Vielzahl unterschiedlicher Infektionen hervorrufen, wobei Infektionen, die durch den Erreger selbst verursacht werden, von Toxin-vermittelten Erkrankungen unterschieden werden (172,178,179).

Zu ersteren zählen vor allem pyogene Infektionen der Haut- und Weichgewebe wie Furunkel, Karbunkel, Impetigo contagiosa, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Empyeme und Mastitis, Organinfektionen wie Pneumonien, Osteomyelitiden und Arthritiden sowie Fremdkörper-assoziierte und systemische Infektionen wie Sepsis und Endokarditis (3,37,46,60,102,116,138,144,157,173,175). Hierbei unterscheidet man nosokomiale Erkrankungen von außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen. Zu den Toxin-vermittelten Erkrankungen zählen die durch *S. aureus* Exfoliativtoxine vermittelte Dermatitis exfoliativa (staphylococcal scalded skin syndrome), das Toxic-Shock-Syndrom und Lebensmittelintoxikationen. Lebensmittelintoxikationen werden durch Staphylokokken-Enterotoxine, das Toxic-Shock-Syndrom vor allem durch das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin (TSST-1) aber auch durch Staphylokokken-Enterotoxine verursacht, welche Superantigen-Eigenschaften aufweisen (26,95,102). *S. aureus* ist das auf europäischen Intensivstationen am häufigsten identifizierte Bakterium bei Sepsis (173). Insgesamt hat die Inzidenz von Staphylokokken-Infektionen zugenommen (102).

1.1.2 Antibiotikaresistenz

Seit der Entdeckung des Penicillins durch Fleming 1929 (44) und der Möglichkeit der industriellen Herstellung stand erstmals ein wirksames Medikament für die Behandlung

von Staphylokokken-Infektionen bereit (155). Nur wenige Jahre nach der Einführung des Penicillins traten jedoch bereits die ersten Penicillinase-bildenden *S.-aureus*-Stämme auf (78). Auch gegen sogenannte Penicillinase-feste Penicilline wie Methicillin (7,84), die 1960 auf den Markt kamen traten bereits Anfang der 60er Jahre resistente *S.-aureus*-Stämme (MRSA) auf (66,67,83,143,158). Diese Resistenz beruht auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins, PBP 2a, welches auf dem *mecA*-Gen kodiert ist, und welches bei Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) fehlt (19,164). Bislang sind fünf verschiedene Grundvarianten dieses Gens bekannt (141).

MRSA haben einen großen Anteil an nosokomialen *S. aureus* Infektionen weltweit, wobei die Prävalenz von MRSA regional sehr unterschiedlich ist. So beträgt der Anteil von MRSA an allen untersuchten *S. aureus* in den Niederlanden <2% (42,183), in Deutschland wurde ein Anstieg von <2% 1990 bis auf >20% im Jahr 2001 verzeichnet (191). Auch 2006 und 2007 lag der MRSA-Anteil an *S. aureus* noch immer bei 20% (42,88). Damit liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld. In Griechenland und Portugal hat der MRSA-Anteil an *S.-aureus*-Isolaten bereits mehr als 40% erreicht (42). Während MRSA über lange Zeit ein auf Krankenhäuser begrenztes Problem darstellte, (sog. nosokomiale oder Hospital-associated MRSA (HA-MRSA)), wurden Ende der 90er Jahre vermehrt auch krankenhausunabhängige MRSA-Infektionen durch sogenannte community-acquired MRSA (CA-MRSA) bei jungen, gesunden Menschen ohne HA-MRSA-typische Risikofaktoren beschrieben (2,56,86). Hierbei handelte es sich vorwiegend um Weichgewebeeinfektionen und Abszesse (73,76,189), zudem sind auch schwerwiegende, nekrotisierende Pneumonien durch Panton-Valentin-Leucocidin produzierende CA-MRSA-Stämme mit einer erhöhten Mortalität bekannt geworden (50,86,170). Diese traten besonders nach respiratorischen Virusinfekten auf. Hinzu kommt ein weiterer, neuer Typus von MRSA, die mit der Tierzucht assoziiert sind, die sog. Lifestock-associated MRSA (LA-MRSA) (85). CA- und LA-MRSA dringen zunehmend auch in das Krankenhausumfeld ein. Die HA-MRSA, welche 2008 in deutschen Krankenhäusern anzutreffen waren, wiesen überwiegend Mehrfachresistenzen, u.a. auch gegen Erythromycin (80,7%), Ciprofloxacin (91%), Gentamycin (10,5%) und Cotrimoxazol (10,8%), auf (192). Daraus ergibt sich für den Kliniker eine therapeutische Herausforderung. Die antimikrobiellen Resistenzen bei CA-MRSA sind noch weit weniger ausgeprägt (20,73,170,192).

Ende der 1990er Jahre respektive 2002 wurde von ersten Infektionsfällen mit gegen Vancomycin, einem bei MRSA gut wirksamen Antibiotikum, intermediär sensiblen bzw. resistenten MRSA berichtet (1,17,59,156). In einigen Fällen von Glykopeptidresistenz

wurde das *vanA*-Resistenzgen von Enterokokken (97) auf *S. aureus* übertragen (22). Auch von Resistenzentwicklungen gegen die neueren Antibiotika Linezolid und Daptomycin wurde bereits berichtet (106,190).

Infektionen durch MRSA sind mit einer erhöhten Mortalität und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert und stellen zudem aufgrund der erhöhten Kosten für Isolierung und Therapie ein ökonomisches Problem für die Solidargemeinschaft dar (34,35,75,110,137). Im Jahr 2006 traten in Deutschland ca. 14000 Infektionen durch MRSA auf (48). Resch *et al.* schätzen die Kosten durch MRSA für deutsche Krankenhäuser auf ca. 761,5 Millionen Euro jährlich (137).

1.1.3 Virulenzfaktoren

Die Pathogenität von *S. aureus* wird sowohl durch die verschiedenen Virulenzfaktoren des Bakteriums als auch durch Wirtsfaktoren bestimmt. Das Bakterium ist auf unterschiedlichen Wegen in der Lage, Phagozytose abzuwehren. Eine Rolle dabei spielt das Protein A, welches sowohl am Peptidoglykan der Zellwand kovalent verankert als auch löslich vorkommt, und an den Fc-Teil der Immunglobulinsubklassen IgG1, IgG2 und IgG4 binden kann. Damit steht dieser nicht mehr für eine Interaktion mit dem Rezeptor auf der Phagozytenoberfläche zur Verfügung (45,114,166,172,178). Des Weiteren kann *S. aureus* eine Polysaccharidkapsel ausbilden, anhand derer verschiedene Serotypen unterschieden werden (72,109,125). Die beiden häufigsten Serotypen sind Typ 5 und Typ 8, denen sich auch die meisten MRSA-Stämme zuordnen lassen (5,108,171). *S. aureus* ist in der Lage, Plasmakoagulase, ein extrazelluläres Protein, und Clumping-Factor zu bilden. Beide führen zu einer Gerinnung des Plasmas, das Bakterium wird mit einer Fibrinkapsel umgeben, die es vor Phagozytose schützt (45,114,178,179). Die Eigenschaft der Plasmakoagulasebildung wird zudem im Labor als Unterscheidungsmerkmal zwischen *S. aureus* und *S. epidermidis* verwendet. Auch die Fähigkeit von *S. aureus* zur Biofilmbildung schützt vor den Phagozyten des Wirts (178). Die durch das Bakterium sezernierte Catalase kann durch Granulozyten freigesetztes Wasserstoffperoxid durch Umwandlung in Wasser und O₂ unschädlich machen (172,179).

Weitere extrazelluläre Enzyme wie Hyaluronidase, Nuclease, Lipase ermöglichen durch Zerstörung von Gewebe eine Ausbreitung von *S. aureus* im Körper des Wirts und die Formierung von Abszesshöhlen (45,172,179). Des Weiteren kann das

Bakterium in Form von sogenannten small colony variants (SCVs) intrazellulär in den Wirtszellen persistieren (134,162,163,174). *S. aureus* ist in der Lage, verschiedene Toxine zu bilden. Neben den bereits erwähnten Exfoliativtoxinen (71,87), den Superantigentoxinen, welche das TSST-1 und Enterotoxine umfassen, von denen verschiedene Serotypen bekannt sind (6,8,12,45,65,99,101,124,126,127,135), sind dies Alpha-, Beta-, Gamma und Delta-Toxin sowie Panton-Valentin Leucocidin (PVL) und weitere Leukozidine (41,45,177). Alpha-Toxin (α -Hämolysin) wirkt dermatonekrotisch und neurotoxisch. Durch Ausbildung von lytischen Zellporen in Zellmembranen eukaryonter Zellen, vor allem Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, wirkt es zytotoxisch (10,41). Beta- und Gamma-Toxin wird ebenfalls eine zytotoxische Wirkung auf Zellen des Blutes zugeordnet (41), Delta-Toxin wird eine Rolle bei der Entstehung von akuter Diarrhoe zugeschrieben (179). PVL tötet Granulozyten, Monozyten und Makrophagen durch Porenbildung ab (41,49,94). Es stellt einen bedeutenden Virulenzfaktor besonders bei Ca-MRSA dar (50,73). Wie Gamma-Toxin besteht auch PVL aus zwei synergistisch wirkenden Komponenten (159).

1.1.4 nasale Kolonisation und determinierende Faktoren des Carrier-Status

S. aureus ist kein obligat pathogenes Bakterium, vielmehr kann es als typisches fakultativ pathogenes Bakterium (Opportunist) auch beim gesunden Menschen eine Vielzahl von Körperregionen kolonisieren, ohne eine Infektion auszulösen. Die Region der häufigsten Kolonisation durch *S. aureus* ist allen voran der Nasenvorhof, der das primäre Habitat von *S. aureus* darstellt, aber auch die Haut, das Perineum und der Pharynx sind oft betroffen (36,51,139,140,188). *S. aureus* ist im Nasenvorhof Teil der physiologischen Flora (Mikrobiota) (193). Der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation kommt eine besondere Bedeutung zu. Studien konnten zeigen, dass *S.-aureus*-Infektionen häufig endogenen Ursprungs sind und dass hierbei ein Kausalzusammenhang zwischen nasaler Kolonisation und Infektion zu vermuten ist, da die *S.-aureus*-Stämme vom Ort der Infektion mit den zuvor aus der Nase isolierten klonal identisch waren (176,184). Zudem ist es gelungen, durch Eradikation der nasalen *S.-aureus*-Besiedlung bei Dialysepatienten die Anzahl an Infektionen bei den behandelten Patienten zu verringern (13,82,194).

Traditionell werden drei nasale Träger-Status (Carrier) unterschieden: ~20% der Menschen sind persistierende Carrier, ~30% tragen das Bakterium intermittierend, ~50% nie (43,62,107,152,185). Es fehlen jedoch internationale Definitionen für die Carrier-Status. Aus diesem Grunde und aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs variieren die Ergebnisse verschiedener Studien in dieser Hinsicht erheblich. Aktuell werden nach einer Studie von van Belkum et al. nur noch zwei Carrier-Arten unterschieden: persistierende Carrier und „andere“ (168). Nach nasaler Dekolonisation verschiedener traditioneller Carrier-Typen und anschließender Inokulation mit einer Mischung verschiedener *S.-aureus*-Stämme hatten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Anzahl der Kolonie-bildenden Einheiten, Dauer der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation nach Inokulation als auch Höhe der Immunglobuline G und A gegen 17 *S.-aureus*-Antigene im Blut zwischen persistierenden Carriern auf der einen, und intermittierenden als auch Nicht-Trägern auf der anderen Seite gezeigt. Zudem fand bei den persistierenden Carriern eine Auswahl zu Gunsten des vor der Dekolonisation die Nase besiedelnden Stammes statt.

Einer Studie zufolge sind mindestens sieben Abstriche notwendig, um Träger und Nicht-Träger zu differenzieren. Zudem wird eine „Kultur-Regel“ vorgeschlagen, die qualitative und quantitative Aspekte aus zwei in wöchentlichem Abstand genommenen Nasenabstrichen berücksichtigt, um den Carrier-Status zu bestimmen (121).

Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie HIV-Infektion und AIDS, terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Leber-, Herz-Kreislaufkrankungen und intravenösem Drogen-Abusus weisen eine erhöhte Carrier-Rate auf (23,58,79,80,154,161,182,196). Ebenso spielen Alter, Geschlecht, Rasse, und die Gewohnheit, in der Nase zu bohren, eine Rolle (58,77,98,118,186). Krankenhauspersonal ist häufiger nasal mit *S. aureus* kolonisiert als die Normalbevölkerung (111,188). Auch Umweltfaktoren wie häufige Krankenhausaufenthalte, der Carrier-Status von Familienangehörigen und Berufe oder Freizeitaktivitäten, bei denen es zu einer Unterbrechung der Integrität der Haut kommt, haben Einfluss auf den Carrier-Status (40,57,130). In der gesunden erwachsenen Bevölkerung sind 15-40% Träger eines MSSA (24,52,74,93). Bei persistierenden Carriern liegt die Keimzahl der das Vestibulum nasi besiedelnden *S. aureus* im Vergleich zu intermittierenden Carriern höher (185,188). Ebenso ist das Infektionsrisiko bei diesen Personen erhöht (122).

Nasale *S.-aureus*-Kolonisation ist das Ergebnis einer Interaktion zwischen Wirtsfaktoren und Bakterieneigenschaften (4,119). Laut Wertheim gibt es vier Voraussetzungen für eine *S.-aureus*-Trägerschaft: Zunächst muss der Nasenvorhof mit dem Bakterium in Kontakt kommen, des weiteren muss eine Adhärenz an Wirtsrezeptoren stattfinden und das Bakterium Abwehrmechanismen des Wirts umgehen können. Vierte Voraussetzung ist die Fähigkeit von *S. aureus*, sich in der Nase fortzupflanzen (185).

S. aureus ist ein sehr umweltresistentes Bakterium, das lange Zeit auf Oberflächen überleben kann. Es ist davon auszugehen, dass zunächst die Hände in Kontakt mit *S. aureus* kommen, welcher dann auf den Nasenvorhof übertragen wird (55,111). Eine direkte Übertragung auf dem Luftweg ist unwahrscheinlich, jedoch können nasale *S.-aureus*-Carrier, die an einer Rhinitis leiden, das Bakterium an die Umgebung verteilen (149,188).

Das Vestibulum nasi ist von verhorntem Plattenepithel ausgekleidet. Zudem finden sich dort apokrine Schweißdrüsen, Talgdrüsen und Vibrissae (kleine starke Härchen) (92). *S. aureus* bindet nur schlecht an das Flimmerepithel des restlichen Respirationstraktes (153), wohingegen eine Bedeutung des verhornten Plattenepithels für die Adhärenz von *S. aureus* gezeigt werden konnte. Die Adhärenz ist abhängig von Alter und Keratinisierungsgrad der Epithelzelle (11). In-vitro-Versuche ergaben eine bessere Bindung von *S. aureus* an mit nasalen Sekreten überzogene Zellen als an sekretfreie (153). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass sich im Nasenvorhof keine sekretproduzierenden Becherzellen befinden (92). Da *S. aureus* sich nicht nur in der Nase, sondern auch in der Perinealregion vermehren kann und beide Regionen apokrine Schweißdrüsen enthalten, wird von Wertheim angenommen, der Unterschied zwischen intermittierenden Carriern und persistierenden Carriern liege darin begründet, dass intermittierende Carrier eher mukosale Träger sind und sich *S. aureus* bei persistierenden Carriern in einer ökologischen Nische, z.B. einer apokrinen Schweißdrüse, vermehren kann (139,185).

S.-aureus-Adhärenz kann unspezifisch, z.B. über hydrophobe Wechselwirkungen stattfinden. Zudem findet eine spezifische Bindung statt, die das Vorhandensein bestimmter Wirtsrezeptoren voraussetzt (4). Clumping-Factor B bindet an Zytokeratin 10, das *S.-aureus*-Oberflächenprotein G bindet ebenfalls an Rezeptoren auf der Oberfläche von Epithelzellen (32,33,123,142,187). Microbial surface components recognising adhesive matrix molecules (MSCRAMM), welche von *S. aureus* exprimiert werden, können an Bestandteile der extrazellulären Matrix, wie Fibronectin und

Fibrinogen binden (63,64,112,114). Verschiedene Ganglioside, Glycolipide und Blutgruppenantigene spielen ebenfalls eine Rolle (91). Es gibt Hinweise, dass Teichonsäure aus der bakteriellen Zellwand große Bedeutung für die Bindung an Wirtszellen trägt (181). Unterschiede in der Expression von Rezeptoren auf Wirtszellen könnten für die verschiedenen Träger-Status mitverantwortlich sein. Eine Studie konnte eine höhere Affinität von *S. aureus* zu Epithelzellen von Carriern als von Nicht-Carriern darlegen (4).

S. aureus ist in der Lage, der Immunantwort des Wirts zu widerstehen. Das Bakterium ist durch Reduzierung der negativen Zellwandladung oder Ausschüttung von Enzymen gegen kationische antimikrobielle Substanzen wie Defensine resistent (68,90,132,133). Auch viele weitere antimikrobielle Substanzen wie z.B. Lysozym sind gegen das Bakterium wirkungslos (9). Auch wenn die Bedeutung nasaler Sekrete für die Abwehr von *S. aureus* aufgrund der Anatomie des Nasenvorhofs fraglich ist, gibt es Hinweise darauf, dass bei nasalen *S.-aureus*-Trägern eine Dysregulation der Faktoren des angeborenen Immunsystems in den nasalen Sekreten besteht (29,30). Außerdem können Immunglobuline als Teil der spezifischen Abwehr durch das bakterielle Protein A für *S. aureus* unschädlich gemacht werden.

Ob ein bestimmter *S.-aureus*-Stamm den Nasenvorhof eines Menschen kolonisieren kann ist außerdem abhängig davon, welche residente Flora dort bereits angesiedelt ist (14). Später hinzukommende Bakterien besitzen nicht die Fähigkeit, die bereits ansässigen Bakterien zu verdrängen. Dies gelingt nur nach Eradikation oder starker Reduktion (151). In den 1960er Jahren wurden Patienten mit nicht-pathogenen *S.-aureus*-Stämmen beimpft, um Epidemien durch Infektionen mit pathogenen Stämmen vorzubeugen (15,150). Diese Praxis wurde aufgrund von auftretenden Komplikationen jedoch wieder verlassen (61). Unter Personen, in deren Nase Corynebakterien nachgewiesen wurden, zeigten sich nur wenige *S.-aureus*-Träger (100,165). Andererseits zeigten aktuelle metagenomische Studien, dass nasales *S.-aureus*-Trägertum häufig mit dem parallelen Vorkommen von *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* assoziiert ist, während *S. aureus* und *Finegoldia magna* sich antagonistisch zu verhalten scheinen (193).

Infektionen durch *S. aureus* sind häufiger bei Personen, die zuvor nasale Carrier waren (21,31,69,81,184). Dabei ist das Infektionsrisiko für Personen mit MRSA-Kolonisation vier- bis dreizehnmal so hoch wie für Patienten mit MSSA-Kolonisation (39,113,136). Auch für Risikopatienten mit HIV, Diabetes mellitus und dialysepflichtiger terminaler Nierensuffizienz, für hospitalisierte Patienten im allgemeinen sowie Patienten

verschiedener chirurgischer Fachdisziplinen besteht ein erhöhtes Risiko bezüglich einer *S.-aureus*-Infektion (21,38,69,79-81,104,105,115,120,145,180,182,194). Aus diesem Grunde ist eine effektive Eradikation von essenzieller Bedeutung. Klinische Verbreitung findet Mupirocin, dessen Wirkung auch MRSA einschließt. Eine positive Wirkung auf die Anzahl postoperativer nosokomialer *S.-aureus*-Infektionen nach der Anwendung von Mupirocin bei nasalen Carriern ist bekannt (70,131). Resistenzen sind bisher selten, betreffen jedoch eher MRSA als MSSA (89). Teebaumöl und Lysostaphin könnten weitere effektive Substanzen zur Eradikation bzw. Therapie darstellen, wobei Lysostaphin zur Vermeidung von Resistenzen in Kombinationstherapie verabreicht werden müsste (16,27,28,129). Versuche, eine Impfung (z.B. gegen Kapselpolysaccharide) zu entwickeln, waren bisher nicht erfolgreich (146).

1.2. Fragestellung

In einer 1954 von Gould durchgeführten longitudinalen Studie an 500 Medizinstudenten, bei der wöchentliche Nasenabstriche genommen wurden, zeigte sich, dass persistierende und intermittierende nasale *S.-aureus*-Carrier durchgehend von *S. aureus* des gleichen Phagentyps kolonisiert waren, während Personen, bei denen nur selten ein *S. aureus* in der Nase nachgewiesen werden konnte, Stämme unterschiedlicher Phagentypen aufwiesen (53). Seither hat es einige longitudinale Untersuchungen gegeben, die nahe legen, dass besonders persistierende Carrier von einem dominanten Stamm über lange Zeiträume kolonisiert werde (43,62,96,167-169). So konnte Van den Bergh 1999 in Nasenabstrichen von persistierenden Carriern nach acht Jahren noch genetisch verwandte *S. aureus* nachweisen (169). In einer Studie von Van Belkum fand bei persistierenden Carriern nach nasaler Dekolonisation und anschließender Inokulation mit verschiedenen *S.-aureus*-Stämmen eine Auswahl zu Gunsten des zuvor residenten Stammes statt. Van Belkum schlägt aufgrund dieser Erkenntnisse vor, nur noch zwischen zwei Carrier-Typen zu unterscheiden: Persistierenden Carriern und anderen (168). Die meisten Studien zu dieser Thematik wurden an gesunden Freiwilligen, an Krankenhauspersonal oder ambulanten Patienten durchgeführt.

Ebenso belegen Studien, dass zwischen 6,6% und 10% der von *S. aureus* kolonisierten Personen mehr als einen *S.-aureus*-Stamm gleichzeitig tragen (18,188). Durchschnittlich wird ein Carrier je nach Typ von ~1,7 bis 3,6 verschiedenen Stämmen

besiedelt (98,195). Die Carrierrate steigt nach Krankenhausaufnahme an und liegt unter Krankenhauspatienten höher als in der Allgemeinbevölkerung (111). Noble et al. konnten zeigen, dass der Erwerb von den Nasenvorhof kolonisierenden *S. aureus* im Krankenhaus abhängig von der Dauer des Aufenthalts sowie von der Durchführung einer Antibiotikatherapie ist (117). Patienten die im Krankenhaus eine nasale Kolonisation mit *S. aureus* erwerben, verlieren den erworbenen Stamm nach Entlassung schneller als Patienten, die bei Entlassung mit demselben Stamm kolonisiert sind wie bei Aufnahme (117). Laut Williams verlieren *S.-aureus*-Carrier, die einen neuen Stamm aufnehmen, diesen wieder und werden anschließend wieder von dem vormals kolonisierenden Stamm besiedelt (188). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine antibiotische Therapie keine andauernde Veränderung sowohl der kolonisierenden Stämme als auch des Carrier-Status hervorruft (195).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Veränderungen der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation bei hospitalisierten Patienten darzulegen. Dabei soll besonders die qualitative Dynamik, d.h. die Persistenz, die Veränderung sowie der Austausch und das Verschwinden kolonisierender Stämme der einzelnen Patienten während des Krankenhausaufenthalts und bis zu zwei Monate danach untersucht werden. Zudem sollen eventuelle Risikofaktoren für mögliche Veränderungen bestimmt werden. Gegenstand der Studie ist zudem der Vergleich der nasalen Isolate mit *S. aureus* aus klinischen Abstrichen der Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zwischen Dezember 2006 und September 2007 wurden bei Patienten, die elektiv in der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster (UKM) operiert wurden, bei Aufnahme und während des weiteren stationären Krankenhausaufenthalts wöchentlich Abstriche des Nasenvorhofs genommen. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Es wurden jeweils beide Nasenvorhöfe mit demselben Abstrichtupfer abgestrichen, dabei wurden jeweils zwei Umdrehungen des Tupfers durchgeführt. Es wurden jeweils bei Aufnahme Abstriche genommen sowie im weiteren Verlauf einmal pro Woche.

Alle Patienten wurden zudem bei Aufnahme bezüglich Vorerkrankungen, Antibiotikaeinnahme, vorherigem Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung oder einem Krankenhaus, Tierkontakt und Rauchergewohnheiten befragt. Ebenso wurden Alter und Geschlecht notiert. Bei der wöchentlichen Abstrichgewinnung wurden Daten zu Operationen, Infektionen, neu hinzugekommenen Erkrankungen und Antibiotikagabe während des Klinikaufenthalts erfasst. Alle Patienten wurden gebeten, zwei Wochen und zwei Monate nach der Entlassung bei sich selbst einen Nasenabstrich zu vorzunehmen und diese Abstriche zeitnah an das Institut für Medizinische Mikrobiologie zu senden. Es erfolgte eine entsprechende Einführung in die Abstrichentnahmetechnik.

Das gewonnene Abstrichmaterial wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKM auf die vorhandenen Bakterienspezies untersucht. Hierzu wurden PCR- und konventionelle Methoden zur Bakterienidentifizierung angewandt. In der vorliegenden Arbeit wird nur Bezug auf die Kolonisierung mit *S. aureus* genommen. Bei allen *S. aureus* wurde das *S.-aureus*-spezifische *nuc*-Gen nachgewiesen.

In der vorliegenden Studie wurden alle *S.-aureus*-Isolate von Patienten, bei welchen zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten ein *S. aureus* isoliert wurde, bezüglich ihrer biochemischen Charakteristika und Antibiotikaresistenz untersucht. Zudem wurde bei allen *S. aureus* dieser Patienten eine Pulsfeld-Gelelektrophorese, eine Phagentypbestimmung und eine *spa*-Typisierung durchgeführt. Anschließend wurden alle Isolate eines Patienten miteinander verglichen und die bei den Abstrichentnahmen

erhobenen Daten in Bezug auf mögliche Risikofaktoren für eine Veränderung der *S. aureus* eines Patienten analysiert.

Wurde bei diesen Patienten in aus klinischer Indikation entnommenen Abstrichen anderer Körperregionen ein *S. aureus* nachgewiesen, so wurden auch diese Isolate nach den oben beschriebenen Methoden untersucht und mit den im Rahmen der Studie gewonnenen Isolaten des Patienten verglichen.

2.2 phänotypische Charakterisierung

2.2.1 Biochemie und Antibiotikaresistenz

Die biochemischen Charakteristika und die Antibiotikaresistenzmuster aller *S.-aureus*-Stämme wurden mittels Vitek2 (BioMérieux) bestimmt. Das Vitek2 ist ein automatisches System, welches in der Klinik zur Bakterienidentifizierung und Analyse der Antibiotikaresistenz verwendet wird. Hierzu wurde zunächst eine Bakteriensuspension in NaCl mit einem Wert zwischen 0,5 und 0,63 auf der McFarland-Skala in einem Reagenzglas hergestellt. In dieses wurde eine Testkarte für Gram-positive Bakterien hineingegeben sowie eine Antibiotikaresistenz-Testkarte in ein zweites, leeres Reagenzglas. Die so vorbereiteten Proben wurden vom Vitek2-Gerät analysiert. Zur Reinheitskontrolle wurden alle Bakteriensuspensionen, nachdem sie das Vitek-Gerät durchlaufen hatten, auf Blutagarplatten ausgestrichen und bei 36°C über Nacht in den Brutschrank gestellt. Am folgenden Tag wurden die Bakterienkulturen mit dem bloßen Auge auf Verunreinigung untersucht. Für den intraindividuellen Vergleich der *S. aureus* wurde das Ergebnis der biochemischen Reaktionen zur Identifizierung des Bakteriums und der Expertenbefund der Antibiotikaresistenztestung verwendet.

2.2.1.1 Chemikalien und Materialien

Material	Hersteller
Blutagarplatten	Eigenherstellung des Instituts
Brutschrank	Memmert
Impfösen	Sarstedt
NaCl	BioMérieux

Material	Hersteller
Testkarte-GP	BioMérieux
Testkarte-AST-P549	BioMérieux
Vitek2	BioMérieux
Material	Hersteller
Vitek2-Arbeitsstation	BioMérieux

2.2.2 Multiplex-Phagen-PCR und Detektion der PCR-Produkte

Bakteriophagen sind Viren, deren Wirtszellen Bakterien sind. Temperente Bakteriophagen können ihr Genom, dann Prophage genannt, in die DNA der Wirtszelle integrieren. Dieser Vermehrungszyklus wird als Lysogenie bezeichnet. Die Phagene sind in diesem Zustand inaktiv, sie werden bei jeder Mitose zusammen mit der Bakterien-DNA dupliziert. Ein Übergang in den lytischen Zustand, bei dem es direkt zu einer Vermehrung des Phagengenoms im Wirt kommt, ist jederzeit spontan oder aber durch äußere Einflüsse, wie z.B. UV-Licht-Exposition, möglich. Durch lysogene Konversion kann der Phänotyp des Bakteriums verändert werden, z.B. seine Virulenz.

Alle *S.-aureus*-Stämme wurden auf das Vorhandensein der Prophagen-Typen 3A, 11, 77 (mit den Untergruppen Fa und Fb), 187 und Twort untersucht. Hierzu wurde die von Pantucek et al. entwickelte Multiplex-PCR (128) in modifizierter Form durchgeführt.

2.2.2.1 Phagen PCR

Zunächst wurde ein Primer-Mix hergestellt. Es wurden folgende Primer mit Konzentration von $c = 100 \text{ pmol}/\mu\text{l}$ verwendet:

Phagen-Typ	Serogruppe	Primer	Länge-PCR-Produkt
3A	A	SGA1 und SGA2	744 bp
11	B	SGB1 und SGB2	405 bp
Twort	D	SGD1 und SGD2	331 bp
77	Fa	SGFa1 und SGFa2	548 bp
77	Fb	SGFb1 und SGFb2	147 bp
187	L	SGL1 und SGL2	648 bp
<i>S.-aureus</i> -Positivkontrolle		SAU1 und SAU2	217 bp

Die tiefgefrorenen Primer wurden zum Auftauen auf Eis gestellt. In ein 2 ml Eppendorfgefäß wurden je 54 µl SGA1 und SGA2, je 72 µl SGFa1 und SGFa2, sowie je 27 µl SGB1, SGB2, SGD1, SGD2, SGL1, SGL2, SGFb1, SGFb2, SAU1 und SAU2 pipettiert und mit der Pipettenspitze vorsichtig vermischt. Bis zur weiteren Verwendung wurde der Primer-Mix auf Eis gestellt. In einem weiteren 2 ml Eppendorfgefäß wurde ein Mastermix aus 6 µl Primer-Mix, 0,25 µl Taq-DNA-Polymerase, 0,5 µl dNTPs (Desoxynukleotide), 13,75 µl H₂O und 2,5 µl Puffer je *S.-aureus*-Stamm angesetzt. Für jeden Stamm wurden 23 µl des Master-Mix in eine Kavität eines auf Eis stehenden Multiply®-µ-Strips gegeben, dazu jeweils 2 µl der auf Eis aufgetauten DNA. Es wurden 30 PCR-Zyklen durchgeführt mit einer Denaturierung für 45 Sekunden bei 94°C, einem Annealing für 90 Sekunden bei 58°C und einer DNA-Extension für 90 Sekunden bei 72°C. Zuvor erfolgte ein Erwärmen auf 94°C für 4 Minuten, nach Beendigung der PCR wurde des PCR-Produkt auf 4°C gekühlt.

Primer:

SGA1	5`-TAT CAG GCG AGA ATT AAG GG-3`
SGA2	5`-CTT TGA CAT GAC ATC CGC TTG AC-3`
SGB1	5`-ACT TAT CCA GGT GG(CT) GTT ATT G-3`
SGB2	5`-TGT ATT TAA TTT CGC CGT TAG TG-3`
SGD1	5`-TGG GCT TCA TTC TAC GGT GA-3`
SGD2	5`-GTA ATT TAA TGA ATC CAC GAG AT-3`
SGFa1	5`-TAC GGG AAA ATA TTC GGA AG-3`
SGFa2	5`-ATA ATC CGC ACC TCA TTC CT-3`
SGFb1	5`-AGA CAC ATT AAG TCG CAC GAT AG-3`
SGFb2	5`-TCT TCT CTG GCA CGG TCT CTT-3`
SGL1	5`-GCT TAA AAC AGT AAC GGT GAC AGT G-3`
SGL2	5`-TGC TAC ATC ATC AAG AAC ACC TGG-3`
SAU1	5`-GAC GGC TTT GAT GGC TAG TGG-3`
SAU2	5`-AGT TAA TTC ACG CCC TAG TG-3`

2.2.2.2 Agarosegelelektrophorese

Für die Gel-Elektrophorese wurden 2%ige Agarose-Gele aus je 250 ml 1-fach TAE-Puffer und 5 g Agarose gegossen. 10 µl PCR-Produkt wurden mit 10 µl 2-Dye Ladepuffer gemischt und auf das Agarose-Gel aufgetragen. Des weiteren wurde auf jedes Gel ein Standard aufgetragen. Es erfolgte eine Gel-Elektrophorese bei 160 V. Anschließend wurde das Gel zum Färben für 25 Minuten in ein Ethyldiumbromidbad

gelegt, danach für 15 Minuten im Wasserbad entfärbt. Unter einer UV-Lampe wurden die DNA-Banden sichtbar gemacht. Das Ergebnis wurde als Foto dokumentiert.

2.2.2.3 Chemikalien und Reagenzien

50 x TAE-Puffer:

Tris-Base	242,28 g
EDTA	18,26 g
Essigsäure	57,20 ml
Aqua bidest.	1000 ml
pH 8,3	

1 x TAE-Puffer :

50 x TAE-Puffer	40 ml
Aqua bidest.	ad 2000 ml

1 M Tris-HCl-Stammlösung:

15,76 g Tris-HCl
ca. 100 ml Aqua bidest.
pH mit 37%-iger HCl auf 7,6 einstellen

0,5 M EDTA-Stammlösung:

18,60 g EDTA
ca. 100 ml Aqua bidest.
pH mit konzentrierter NaOH auf 8,0 einstellen

Glycerol 60%:

60 ml Glycerol 100%
40 ml Aqua bidest.

2-Dye 6 x Ladepuffer:

1 M Tris-HCl Stammlösung	0,5 ml
0,5 M EDTA	6 ml
Glycerol 60%	30 ml
Xylene Cyanol FF 0,03%	15 mg
Orange G 0,03%	100 mg

Material

dNTP-Mix
EDTA
2 ml Eppendorfgefäße
Essigsäure
Ethydiumbromid
Gel-Dokumentationsanlage

Hersteller

Se genetic
Serva
Sarstedt
AppliChem
Sigma
Vilber Lourmat

Material	Hersteller
Gelkammer	Biorad
Glycerol	Calbiochem
Handschuhe	Maimed GmbH
Handschuhe (Nitril)	Cardinal Health
H ₂ O für die Chromatographie	Merck
Molekulargewichtsstandard 100 bp	New England Biolabs
Multiply®-Strip	Sarstedt
Multi Purpose Agarose	Segenetic
Orange G	Aldrich
PCR-Cycler	BioRad
Pipetten	Eppendorf
Pipettenspitzen	Sarstedt
Primer	eurofins MWG
Taq-DNA-Polymerase	Segenetic
Taq-DNA-Polymerase 10-fach Puffer	Segenetic
Tris-Base	Appli Chem
Tris-HCl	Appli Chem
Xylene Cyanol FF	Sigma

2.3 genomische Typisierung

2.3.1 Pulsfeld-Gel-Elektrophorese

Die Pulsfeld-Gel-Elektrophorese wurde 1984 von Schwartz und Cantor (148) entwickelt. Mit dieser Methode können im Gegensatz zu herkömmlichen Elektrophoreseverfahren auch große DNA-Moleküle bis 2000 kb aufgetrennt werden. Um ein Brechen dieser langen DNA-Moleküle zu vermeiden, ist ein besonderes Verfahren zur Zellyse und DNA-Aufbereitung notwendig. Der Unterschied zu Standard-Elektrophoreseverfahren besteht darin, dass bei der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese die Ausrichtung des elektrischen Feldes während des Laufs periodisch verändert wird. Die DNA-Moleküle richten sich parallel zum elektrischen Feld aus, werden gestreckt. Ändert sich dessen Richtung, so ändert sich auch die Ausrichtung der DNA-Moleküle. Die für die Reorientierung benötigte Zeit ist

dabei abhängig von der Molekülgröße. Somit wandern kleine DNA-Fragmente schneller, große langsamer durch das Gel. In dem von Schwartz und Cantor entwickelten Verfahren stehen beide elektrischen Felder senkrecht aufeinander, mindestens eines der Felder ist inhomogen. Es ergibt sich ein kurvenförmiges Bandenmuster. Beim Contour-clamped homogenous electric field (CHEF) (25), einer Weiterentwicklung der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese, sind die elektrischen Felder im 120°-Winkel angeordnet, die Elektroden bilden ein Hexagon um das Gel. Die DNA-Moleküle wandern im Zick-Zack durch das Gel, woraus sich ein gerades Bandenmuster ergibt. Zudem sind beide elektrischen Felder homogen. In dieser Studie wurde die CHEF-Methode verwendet.

2.3.1.1 Herstellung von Agarose-Blöckchen und Zellyse

Zunächst wurde für jeden Stamm eine Übernachtskultur in 5 ml BHI (brain heart infusion) angelegt und im Brutschrank bei 37°C über Nacht inkubiert. Am folgenden Tag wurde jeweils 1 ml der Übernachtskultur in ein Eppendorfgefäß gegeben und für 45-60 Sekunden bei 14.000 U/min (Umdrehungen pro Minute) zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, anschließend das Sediment mit 500 µl TEN-Puffer gewaschen und bei 13.000 U/min für eine Minute zentrifugiert. Das Pellet wurde nun mit 500 µl EC-Puffer resuspendiert und bis zur weiteren Verwendung in einen auf 55°C vorgewärmten Heizblock gestellt. 25 µl Lysostaphin wurde zu den Suspensionen pipettiert, gemischt und gevortext. Anschließend wurden 500 µl 2%-ige Agarose hinzugegeben, gemischt und 1000 µl des Gemischs auf insgesamt zwei Kavitäten, des mit Alkohol gereinigten Gießstands gegeben. Hierbei wurde darauf geachtet, dass möglichst keine Luftblasen entstehen. Der befüllte Gießstand wurde zum Erkalten in den Kühlschrank gestellt. In der Zwischenzeit wurde für jeden Stamm ein 12 ml Röhrchen mit 4 ml EC-Puffer befüllt. Nach dem Erkalten der Gießstände wurden diese vorsichtig aufgeschraubt und die zwei Blöckchen eines Stammes auf eine mit Alkohol gereinigte Glasplatte überbracht. Zum Entfernen eventueller Verunreinigungen wurden nun die ersten 2 mM jedes Blöckchens mit einem mit Alkohol gereinigten Skalpell abgeschnitten und verworfen. Jedes der zwei Blöckchen wurde in sechs gleich große Stücke geteilt, die kleinen Blöckchen anschließend in eines der vorbereiteten 12 ml Röhrchen überführt. Es wurde 15 µl RNase hinzugegeben und die Röhrchen für zwei bis drei Stunden bei 37°C im Brutschrank inkubiert. Danach wurde der Puffer vorsichtig abgegossen und 4 ml TE-Puffer und 25 µl Proteinase K dazu pipettiert. Die Röhrchen wurden mit Parafilm abgedeckt und über Nacht bei 55°C im Wasserbad inkubiert.

2.3.1.2 Aufreinigung

Am nächsten Tag wurden für jeden Stamm 500 µl SMA-Puffer 1:10 in ein Eppendorfgefäß gegeben. Jeweils 2-3 Blöckchen wurden mit einer Öse aus dem 12 ml Tube vom Vortag gefischt und in ein Eppendorfgefäß mit SMA-Puffer transferiert. Die Eppendorfgefäße wurden dann für 30 Minuten im Kühlschrank inkubiert, danach der Puffer abpipettiert und erneut 500 µl SMA-Puffer 1:10 hinzugefügt. Insgesamt erfolgten vier Waschgänge, der letzte davon über Nacht.

2.3.1.3 Restriktion

Am folgenden Tag wurde für jede Probe 200 µl SMA-Puffer 1:10 und 15 µl Restriktionsenzym in ein großes Gefäß gegeben. Aus den inkubierten Eppendorfgefäßen vom Vortag wurde der Überstand abpipettiert, dann 200 µl des Enzymgemischs hinzugefügt. Anschließend wurden die Blöckchen für 4 Stunden bei 25°C auf einem Heizblock inkubiert. Nach der Inkubation wurde 20 µl Stop-Mix in jedes Eppendorfgefäß gegeben und mit der Pipette gemischt. Die Blöckchen wurden für fünf Minuten auf Eis gestellt. Danach waren sie blau angefärbt und konnten bis zur Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt werden.

2.3.1.4 Elektrophorese

Zum Herstellen des Laufgels wurde 1 g Agarose abgewogen, in einen Glaszylinder überführt, 5 ml TBE 10-fach hinzupipettiert und mit 95 ml Aqua dest. aufgefüllt. Das Gemisch wurde auf eine Heizplatte gestellt und unter Durchmischung mit einem Rührfisch aufgekocht bis keine Klümpchen mehr zu sehen waren. Nach 10-minütigem Abkühlen konnte die Agarose in die gereinigte Gelkammer gegossen werden. Nachdem das Laufgel erhärtet war, wurde 0,5-fach TBE-Puffer in jede Geltasche gefüllt. Pro Stamm wurde ein Blöckchen passend zugeschnitten und vorsichtig in eine Kavität gleiten gelassen. Die Stämme eines Patienten wurden nebeneinander auf ein Gel aufgetragen. Als Marker wurde Lambda Ladder 340 verwendet. Nach dem Beladen der Geltaschen wurden diese mit der 2%-igen Agarose (welche zuvor zum Herstellen der Blöckchen verwendet wurde) verschlossen. Vor dem Lauf wurde nun der TBE-Laufpuffer in der Elektrophoresekammer auf 14°C heruntergekühlt. Anschließend wurde das beladene Gel in die Kammer gelegt und der Lauf gestartet. Die Geräte wurden wie folgt eingestellt:

Kühlung:	SET Temperature 14°C
Pulswave 700:	Initial Time 5,0
	Final Time 50,0
	Run Time 23,5
Model 200	Volt 180
	Timer 23,5

Nach Abschluss des Laufs wurde das Gel aus der Gelkammer genommen und für 20 Minuten in ein Ethydiumbromid-Bad gelegt. Darauf wurde das Gel für 10 Minuten in Leitungswasser entfärbt. Das entfärbte Gel wurde unter eine UV-Lampe gelegt und mit Hilfe einer Gel-Dokumentationsanlage fotografiert.

2.3.1.5 Reagenzien

TEN-Puffer (0,5 l):

100 mM Tris base	6,05 g
150 mM NaCl	4,35 g
100 mM Na-EDTA	18,6 g
Aqua bidest	ca. 500 ml
konzentrierte NaOH:	
pH auf 7,5 einstellen	

EC-Puffer (0,5 l):

6 mM Tris-HCl	0,47 g
1 M NaCl	29,0 g
100 mM Na-EDTA	18,6 g
0,5% Brij 58	2,50 g
0,2% Na-desoxycholat	1,00 g
0,5% N-Lauroylsarcosine	2,50 g
Aqua bidest.	ca. 500 ml
konzentrierte NaOH:	
pH auf 7,5 einstellen	

TE-Puffer (0,5 l):

1 M Tris-HCl-Stammlösung	17,76 g Tris-HCl ca. 100 ml Aqua bidest. pH mit 37%-iger HCl auf 7,6 einstellen
0,5 M EDTA-Stammlösung	18,60 g EDTA ca. 100 ml Aqua bidest. pH mit konzentrierter NaOH auf 8,0 einstellen
10 mM Tris-HCl	5 ml Tris-HCL-Stammlösung
1 mM EDTA	1 ml EDTA-Stammlösung 494 ml Aqua bidest.

10 x Waschpuffer (0,5 l):

33 mM Tris-Acetate	29,87 g
66 mM K-Acetate	32,34 g
10 mM mg-Acetate	10,70 g
0,5 mM DTT	0,385 g
Aqua bidest.	ca. 500 ml
37%-iger HCl: pH auf 7,9 einstellen	

Stop-Mix (50 ml):

0,25% BPB	0,125 g
0,1% SDS	0,05 g
Aqua bidest.	ca. 50 ml

10x TBE (1000 ml):

45 M Tris base	108 g
25 M Na-EDTA	9,35 g
45 M Borsäure	55 g
Aqua bidest.	ca. 1 l

Laufpuffer (2 l):

10-fach TBE	100 ml
Aqua bidest.	1,9 l

=0,5x TBE

Lysostaphin (10 ml Stammlösung mit c = 2 mg/ml):

20 mg Lysostaphin auf 10 ml Aqua dest. Aufbewahrung bei -20°C

Proteinase K (10 ml Stammlösung mit c = 20 mg/ml):

200 mg Proteinase K auf 10 ml Aqua dest. Aufbewahrung bei -20°C

RNAse (10 ml Stammlösung mit $c = 10 \text{ mg/ml}$):

100 mg auf 10 ml Aqua dest. 10 Minuten aufkochen bei 90 – 100 °C. Anschließend Aufbewahrung bei –20°C

2.3.1.6 Chemikalien und Materialien

Material	Hersteller
Blöckchenagarose	Biozym
Blöckchengießstände	Biorad
Borsäure	Merck
Brain Heart Infusion (BHI)	Merck
Brij 58	Serva
Bromphenolblau (BPB)	Merck
Brutschrank	Heraeus
DTT	Appli Chem
2 ml Eppendorfgefäße	Sarstedt
Ethydiumbromid	Sigma
Geldokumentationsanlage	Vilber Lourmat
Gelkammer	Biorad
Halibox	Sarstedt
Handschuhe	Maimed GmbH
Handschuhe (Nitril)	Cardinal Health
Heizblock	Stuart Scientific
Heizplatte	RCT basic IKA Labortechnik
Heizplatte	Snijders
Impfösen	Sarstedt
K-Acetate	Calbiochem
Laborkühlschrank	Kirsch
Lysostaphin (Ambicin L Recombinant Lysostaphin)	WAK-Chemie
Mg-Acetate	Fluka
Multipette plus	Eppendorf
NaCl	Appli Chem
Na-desoxycholat	Merck
Na-EDTA	Serva
N-Lauroylsarcosine	Sigma

Material	Hersteller
Parafilm	Pechiney/ Plastic Packaging
PFGE-Gel-Agarose	Biozym
Pipetten	Eppendorf
Pipettenspitzen	Sarstedt
Proteinase K	Appli Chem
RNAse	Serva
12 ml Röhrchen	Greiner bio-one
Schafblutagarplatten	Becton Dickonson
SMA I Enzym	Roche
Thermomixer comfort	Eppendorf
Tris-Acetate	Appli Chem
Tris-Base	Appli Chem
Tris-HCl	Appli Chem
Wasserbad	Julabs SW 21
Zentrifuge	Eppendorf Zentrifuge 5417 R

2.3.2 DNA-Isolierung

Zur DNA-Isolierung wurden ein bis zwei *S.-aureus*-Kolonien mit einer Impföse von einer Blutagarplatte abgenommen und in 180 µl TE-Puffer resuspendiert. Es wurde 15 µl Lysostaphin (c = 5 mg/ml) hinzugegeben und die Suspension bei 36°C im Brutschrank für 30 Minuten inkubiert. Anschließend wurden 25 µl Proteinase K und 200 µl AL-Puffer hinzugefügt und bis zum vollständigen Auflösen gevortext. Es erfolgte eine erneute Inkubation für 30 Minuten bei 56°C, danach für 5 Minuten bei 95°C. Im Anschluss wurden 200 µl Ethanol hinzupipettiert, alles gevortext und zur Reinigung auf eine Säule aufgetragen. Die Suspension wurde für eine Minute bei 9000 U/min zentrifugiert. Danach wurde die Säule auf ein 2 ml Eppendorfgefäß gesetzt, 500 µl AW1-Puffer hinzugegeben und wiederum eine Minute bei 9000 U/min zentrifugiert. Die Säule wurde auf ein neues Eppendorfgefäß gesetzt, 500 µl AW2-Puffer hinzugefügt und drei Minuten bei 13000 U/min zentrifugiert. Die Säule wurde ein weiteres Mal weitersetzt und für eine Minute bei 13000 U/min zentrifugiert. Nach nochmaligem Weitersetzen der Säule auf ein 2 ml Eppendorfgefäß wurden 200 µl AE-Puffer dazugegeben und für fünf Minuten bei 56°C inkubiert. Abschließend wurde noch

einmal für eine Minute bei 9000 U/min zentrifugiert. Die Säule konnte verworfen werden und die isolierte DNA befand sich nun im Eppendorfgefäß. Die DNA wurde zu 100 µl aliquotiert und bis zur weiteren Verwendung für die spa-Typisierung und die Phagen-PCR bei -80°C eingefroren.

2.3.2.1 Chemikalien und Materialien

TE-Puffer (0,5 l):

1 M Tris-HCl-Stammlösung	17,76 g Tris-HCl ca. 100 ml Aqua bidest. pH mit 37%-iger HCl auf 7,6 einstellen
0,5 M EDTA-Stammlösung	18,60 g EDTA ca. 100 ml Aqua bidest. pH mit konzentrierter NaOH auf 8,0 einstellen
10 mM Tris-HCl	5 ml Tris-HCl-Stammlösung
1 mM EDTA	1 ml EDTA-Stammlösung 494 ml Aqua bidest.

Material

Brutschrank
2 ml Eppendorfgefäße
Ethanol
Heizblock
Impfösen
Lysostaphin
Na-EDTA
Pipetten
Pipettenspitzen
Proteinase K
Tris-HCl
QIAamp DNA Mini Kit
Vortexer
Zentrifuge

Hersteller

Heraeus
Sarstedt
Merck
Stuart Scientific
Sarstedt
AMBI
Serva
Eppendorf
Sarstedt
Qiagen
Appli-Chem
Qiagen
IKA
Eppendorf Zentrifuge 5417 R

2.3.3 Spa-Typisierung

Die spa-Typisierung ist eine erst in der neueren Vergangenheit vor allem in epidemiologischen Studien eingesetzte, genetische Methode zur Typisierung von *S. aureus*. Sie beruht auf der Sequenzanalyse der polymorphen X-Region des *S.-aureus*-Protein A-Gens (47). Dieses Gen besteht aus einem Teil, welcher für vier bis fünf Ig-G bindende Domänen des Proteins A kodiert und einem zweiten Anteil, der X-Region, welche für die Verankerung des Proteins in der Zellwand entscheidend zu sein scheint. Die X-Region besteht wiederum aus zwei Domänen. Die Xc-Domäne enthält eine einzige Sequenz, wohingegen die Xr-Region aus hoch repetitiven Sequenzen aufgebaut ist (54,147,166). Anhand von Anzahl, Sequenz und Länge dieser Repeats kann zwischen unterschiedlichen Stämmen differenziert werden und eine Zuordnung zu einem bestimmten spa-Typ erfolgen (47). Die spa-Typisierung wurde im Institut für Hygiene des Universitätsklinikums Münster durchgeführt.

2.3.3.1 Amplifikation des spa-Gens durch PCR

Zunächst wurde ein Mastermix hergestellt. Für jede Probe wurden dafür 36,75 µl HPLC-Wasser, 5 µl AmpliTaq-Reaktionspuffer (10-fach), 3 µl MgCl₂-Puffer (25 mM), 2 µl Forward-Primer, 2 µl Reverse-Primer, 1 µl dNTP-Mix und 0,25 µl AmpliTaq-DNA Polymerase in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß gegeben. Der Mix wurde gevortext und kurz anzentrifugiert. Je Probe sowie für Positiv- und Negativkontrolle wurden 48 µl des Mastermix in ein PCR-Reaktionsgefäß pipettiert. Die Programmierung des Thermocyclers erfolgte wie folgt: Ein Zyklus bei 80°C für zehn Minuten, anschließend 35 Zyklen mit Denaturierung bei 94°C für 45 Sekunden, Annealing bei 60°C für 45 Sekunden, Elongation bei 72°C für 90 Sekunden, es folgte ein letzter Zyklus bei 72°C für zehn Minuten. Sobald der Cycler auf 80°C aufgeheizt hatte, wurden je Ansatz 2 µl Template-DNA in die Reaktionsgefäße pipettiert. Als Negativkontrolle wurden 2 µl HPLC-Wasser verwendet, als Positivkontrolle dienten 10⁵ Genomäquivalente von *S. aureus* ATCC 25923 als Referenzstamm. Alle Reaktionsgefäße wurden mit einer Klebefolie verschlossen. Die PCR wurde im geschlossenen Cycler gestartet.

2.3.3.2 Agarosegelelektrophorese zur Detektion der Amplifikationsprodukte

Zum Herstellen eines 1,5%-igen Agarose-Gels wurden 1050 mg Agarose zu 70 ml 5-fach TBE-Puffer gegeben. Das Gemisch wurde für 30 Sekunden auf einer Heizplatte aufgekocht, fünf Minuten abkühlen gelassen und dann in eine Gelkammer gegossen. Es wurden jeweils Käbme mit zehn Zähnen verwendet. Das Gel musste dann für 30 Minuten polymerisieren und konnte danach direkt verwendet werden. Hierzu wurde es aus der Gießform gelöst und in eine mit TBE-Puffer gefüllte Elektrophoresekammer gelegt. Danach musste soviel TBE-Puffer aufgefüllt werden, dass sich der Flüssigkeitsspiegel ungefähr 5 mm über der Geloberfläche befand. Für jede Probe wurden 2 µl Probenpuffer und 8 µl PCR-Produkt in eine Vertiefung pipettiert. Als Molekulargewichtsstandard wurde eine 1 kb DNA-Leiter verwendet. Dazu mussten für zwei Molekulargewichtsstandard-Spuren 2 µl Probenpuffer, 9,5 µl Aqua ad. inject. und 0,5 µl Ladder in eine Vertiefung auf der Mikrotiterplatte gegeben werden. Es wurden 10 µl Probenansatz in die Geltaschen pipettiert, vom Ladder-Ansatz 6 µl. Die Proben wurden wie folgt aufgetragen: Tasche eins bis acht: Proben, Tasche neun Positivkontrolle, Tasche zehn 1 kb Ladder, Tasche 11-18: Proben, Tasche 19: Negativkontrolle, Tasche 20: 1 kb Ladder. Die Elektrophorese wurde bei einer Stromstärke von 50 mA und einer Spannung von 110 V durchgeführt. Sobald die Dunkelblaufront des Probenpuffers 2/3 des Gels durchlaufen hatte, wurde der Vorgang beendet. Es folgte ein kurzes Spülen des Gels in Aqua dest. und ein Färben im Ethydiumbromidbad für 20 Minuten. Abschließend wurde das gefärbte Gel nochmals in Aqua dest. gewässert, auf einem Transluminator bei 302 nm betrachtet und fotografiert.

6 x Probenpuffer:

Bromphenolblau	125 mg
Glycerin	17 ml
A. bidest.	33 ml

aliquotieren zu 1 ml

0,5 x TBE-Puffer:

10x TBE Puffer	100 ml
A. bidest.	1900 ml

Ethydiumbromid-Gebrauchslösung (0,5 µl/ml):

Ethydiumbromidlösung (10 mg/ml)	1 Tropfen
A. bidest.	1 l

TE-Puffer:

10 mM Tris	0,12114 g
0,1 mM EDTA	0,003722 g
32%ige HCl	pH auf 7,5 einstellen

Primer:

spa_1113f	5` - TAA AGA CGA TCC TTC GGT GAG C - 3`
spa_1514r	5` - CAG CAG TAG TGC CGT TTG CTT - 3`

2.3.3.3 Enzymatische Aufreinigung der PCR-Produkte

Bei der enzymatischen Aufreinigung werden freie Phosphat-Enden und Einzelstrang-DNA durch Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) und Exonuklease I abgebaut. Es wurden 5 µl PCR-Produkt, 1 µl Exonuklease I (1U) und 1 µl SAP (1 U) in ein PCR-Reaktionsgefäß pipettiert und in einen Thermocycler gestellt. Dabei wurde der Heizdeckel nicht geschlossen. Im Cycler musste das Reaktionsgemisch zunächst für 45 Minuten bei 37°C inkubieren, danach für 10 Minuten bei 80°C, um auch die hinzugefügten Enzyme zu denaturieren.

Exonuklease I (c = 1 U/µl) 100 µl:

Exonuklease I (c = 20 U/µl)	5 µl
TE-Puffer (pH 7,5)	85 µl
Glycerin (87%)	10 µl

aliquotieren zu 10 µl

2.3.3.4 Sequenzierung der PCR-Produkte

Für die Sequenzierung wurde als erstes ein Mastermix aus 0,5 µl Premix, 1,8 µl 5-fach ABI Sequenzierungspuffer und 3,7 µl HPLC-Wasser angesetzt. Für jede Probe musste dieser doppelt angesetzt werden, da unter Einsatz eines Forward- und eines Reverse-Primers beide DNA-Stränge sequenziert werden sollten. Später konnten so die Sequenzen beider Stränge miteinander abgeglichen werden. Für jede Probe wurden zwei PCR-Reaktionsgefäße vorbereitet, in die je 6 µl des Mastermixes pipettiert wurden. Zu dem Mastermix in dem einen Gefäß wurde 1 µl des Forward-Primers hinzugegeben, zu dem in dem anderen 1 µl des Reverse-Primers, anschließend in beide Kavitäten jeweils 2 µl des aufgereinigten PCR-Amplifikats. Die

Proben wurden in den Thermocycler eingesetzt und der Cycler auf 25 Zyklen mit 10 Sekunden bei 96°C und 240 Sekunden bei 60°C programmiert.

Tris HCL 1 M (pH 9,0)

Tris	12,1 g
HPLC-Wasser	80 ml

Die Suspension wurde auf einem Magnetrührer aufgelöst, anschließend der pH-Wert mit ca. 1,5 ml 32%-iger HCl auf 9,0 eingestellt. Das Gemisch wurde in einen Messkolben überführt, der Meniskus auf 100 ml eingestellt und gemischt, bis keine Schlieren mehr zu sehen waren. In einer Schottflasche wurde Tris HCl 1M autoklaviert.

MgCl₂ 1 M:

HPLC-Wasser	100 ml
MgCl ₂	20,3 g

ABI-Sequenzierungspuffer 5 x:

Tris HCl 1M pH 9,0	400 µl
MgCl ₂ 1 M	10 µl
HPLC-Wasser	590 µl

aliquotieren zu 50 µl

2.3.3.5 Aufreinigung der Sequenzierungsprodukte

Diese Aufreinigung dient der Entfernung von überschüssigen Salzen und nicht verwendeten Dye-Terminatoren. Zur Vorbereitung wurde Sephadex G 50 auf den Column Loader gegeben und mit Hilfe des mit Alkohol gereinigten Abstreifers alle Kavitäten gleichmäßig befüllt. Überschüssiges Sephadex wurde zurück in die Dose gegeben und eine Multititerplatte anschließend so auf den Column Loader gesetzt, dass die Öffnungen der Kavitäten nach unten zeigten. Beide Platten konnten zusammen umgedreht, Sephadex durch Beklopfen der Platten aus dem Column Loader gelöst werden und in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte fallen. Nun wurden 300 µl HPLC in jede Kavität pipettiert und die nicht gebrauchten Vertiefungen mit Abdeckfolie abgeklebt. Sephadex musste nun für 3 Stunden quellen. Danach wurde die Platte auf eine weitere Platte aufgesetzt und bei 2300 U/min für fünf Minuten zentrifugiert. Das HPLC-Wasser in der unteren Platte konnte nun verworfen werden. Für einen weiteren Waschschrift wurden 150 µl HPLC-Wasser auf die Kavitäten gegeben. Die Mikrotiterplatte musste abermals auf eine zweite Platte aufgesetzt und

bei 2300 U/min für fünf Minuten zentrifugiert werden. Das HPLC-Wasser in der unteren Platte wurde wiederum verworfen. Nun waren die Säulen gebrauchsfertig für die Aufreinigung der Sequenzierungsprodukte. Es wurden je 10 µl Sequenzierungsprodukt in die Mitte einer Säule aufgetragen. Die Mikrotiterplatte musste nun auf eine neue Platte aufgesetzt und nochmals bei 2300 U/min für fünf Minuten zentrifugiert werden. Das aufgereinigte Produkt befand sich nun in der unteren Platte. Diese wurde dann für 20 Minuten in der Speedvac getrocknet. Darauf wurden 20 µl Formamid in jede Kavität gegeben, die Proben mit der Pipette gemischt und in die Sequence-MT-Platte überführt. Als letztes wurde diese Platte gemäß Gebrauchsanweisung in den Genetic Analyser gestellt.

2.3.3.6 Zuordnung des spa-Typs

Nachdem der Genetic Analyser die Forward- und Reverse-Sequenzen des spa-Gens der einzelnen Proben ermittelt hatte, wurden die Daten in die Ridom StaphType-Software eingegeben. Hier wurden beide Sequenzen übereinander gelegt und abgeglichen. Darauf erfolgte die Zuordnung des spa-Typs.

2.3.3.7 Chemikalien und Materialien

Material	Hersteller
Aqua bidestillata	Eigenherstellung
ABI Prism BigDye Terminator v3.1 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit, 1000 Reaktionen Premix	Applied Biosystems
AmpliTaQ DANN Polymerase	Applied Biosystems
AmpliTaQ Reaktionspuffer	Applied Biosystems
BMA SeaKem LE-Agarose	Biozym
Bromphenolblau	Merck
dNTPs (10 mM)	Eppendorf
EDTA (0,1 mM)	Sigma Aldrich
Ethydiumbromidlösung 10 mg/ml	Biorad
Exonuklease I (c = 20 U/µl)	New England Biolabs
Flachgelelektrophoreseeinheit Mini „MP“	Kreutz
Gel-Dokumentationsanlage	Bachofer

Material	Hersteller
Genetic analyser (3110 XL)	Applied Biosystems/ Hitachi
Glycerin	Merck
HCl 32%-ig	Merck
HiDi Formamid	Applied Biosystems
MgCl ₂ -Puffer (25 mM)	Applied Biosystems
Molekulargewichtsstandard 1 kb Leiter	Invitrogen/ Gibco
MultiScreen 96-Well Filtration Plates	Milipore
MultiScreen Column Loader 45 µl	Milipore
PCR-Folie	Abgene
PCR-Reaktionsgefäße	Abgene
Pipetten	Eppendorf
Pipettenspitzen	Sarstedt
Polaroidfotographieanlage MP4+	Polaroid
Power Supply E143, E 385	Consort
Primer (0,2 µmol)	Ark Scientific Darmstadt GmbH
Risom StaphType Software	Ridom GmbH
Sephadex G 50 Superfine	Amersham Pharmacia Biotech
Shrimp Alkaline Phosphatase (c = 1 U/µl)	USB Amersham
Speedvac	Eppendorf
TBE-Puffer (10-fach)	Roth
Thermocycler	Biometra
Tris Ultra Qualität (10 mM)	Roth
Wasser für die Chromatographie (HPLC), LiChrosolv	Merck

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 16.0. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Merkmale ermittelt. Zur Analyse der Risikofaktoren für eine intraindividuelle *S.-aureus*-Veränderung wurden Kreuztabellen erstellt. Als Signifikanztest wurde Fisher's exakter Test durchgeführt, wobei $p \leq 0,05$ als signifikantes Ergebnis gewertet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Es wurden 904 sukzessive Nasenabstriche bei 477 Patienten der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie genommen. Bei 19 der 477 untersuchten Patienten konnten zu mehreren Zeitpunkten *S. aureus* im Nasenvorhof nachgewiesen werden. Teilweise konnte aus einem Abstrich mehr als ein *S. aureus* isoliert werden (bei vier Patienten in einem, bei zwei weiteren Patienten in zwei Abstrichen), sodass 57 *S.-aureus*-Isolate aus Nasenabstrichen für die weiteren Analysen verwendet wurden. Dabei wurde bei diesen Patienten zu mindestens zwei, höchstens zu vier verschiedenen Zeitpunkten ein *S. aureus* nachgewiesen. Fünf Patienten wiesen konstant in jedem Nasenabstrich einen *S. aureus* auf, bei 14 Patienten fand sich das Bakterium intermittierend.

Bei vier Patienten wurden *S. aureus* in aus klinischer Indikation gewonnenen Abstrichen nachgewiesen, sodass zusätzlich 20 Isolate aus diesen Abstrichen in die Studie eingingen.

Die Gruppe der 19 Patienten besteht aus sechs Frauen und 13 Männern im Alter von 19 bis 80 Jahren.

3.2 Phänotypische Charakterisierung

3.2.1 Biochemische Charakterisierung

Alle *S. aureus* wurden hinsichtlich 43 biochemischer Eigenschaften untersucht. Da teilweise mehr als ein *S. aureus* in einem Abstrichtupfer nachgewiesen werden konnte, wurde zunächst für die nachstehenden Ergebnisse der Stamm mit der größten Übereinstimmung hinsichtlich aller untersuchten phäno- sowie genotypischen Merkmale zu den *S. aureus* aus den weiteren Abstrichen berücksichtigt. Auf die weiteren Isolate wird später gesondert eingegangen. Bei neun Patienten (~47,4%) zeigte sich in allen Nasenabstrichen ein *S. aureus* mit den identischen biochemischen Eigenschaften, bei zehn Patienten (~52,6%) zeigten sich hier Unterschiede. Bei zwei Patienten lag die höchste Abweichung bei einer biochemischen Eigenschaft, die Isolate

von sechs Patienten wiesen bis zu zwei Unterschiede auf, von zwei weiteren Patienten höchstens drei (siehe Abbildung 3.2.1.a).

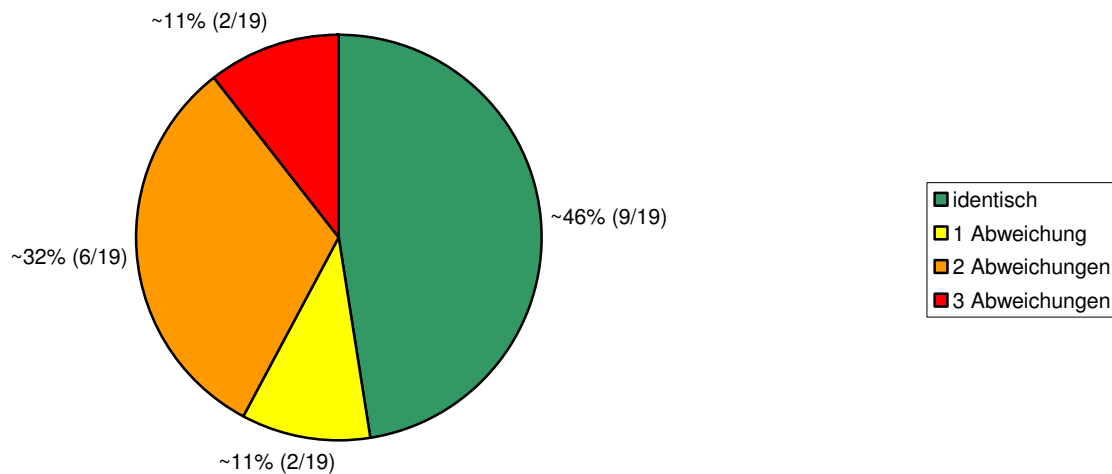


Abbildung 3.2.1.a Ergebnisse der biochemischen Testung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen - größte Abweichungen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Von den sechs Patienten, bei denen aus mindestens einem Abstrich mehrere *S. aureus* isoliert wurden, wiesen bei drei Patienten alle aus einem Tupfer isolierten *S. aureus* dieselben biochemischen Eigenschaften auf. Bei einem dieser drei Patienten wurden aus zwei Abstrichen zwei *S. aureus* isoliert. Bei drei anderen Patienten unterschieden sich die aus einem Abstrich gewonnenen *S. aureus* in ihrem biochemischen Muster (siehe Tabelle 3.2.1.a). Für einen Patienten konnten diesbezüglich vier Abweichungen festgestellt werden. Auch die *S. aureus* eines Patienten, bei dem in zwei Abstrichen zwei *S. aureus* nachgewiesen wurden waren nicht identisch mit dem anderen Isolat aus dem gleichen Abstrich. Sie wiesen acht und neun Abweichungen im Vergleich zu diesem auf. Bei einem weiteren Patienten wurden aus dem Aufnahmeabstrich drei *S. aureus* isoliert. Zwei von diesen glichen sich biochemisch, der dritte unterschied sich in vier Eigenschaften.

Insgesamt gab es fünf Patienten, bei denen in jedem Abstrich ein *S. aureus* nachgewiesen wurde. Vier der fünf Patienten wiesen in allen Abstrichen einen biochemisch identischen *S. aureus* auf, der fünfte Patient war bei jedem Abstrich mit biochemisch unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert. Bei Betrachtung der 14 Patienten, die lediglich intermittierend eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation aufwiesen, fand sich bei

fünf Patienten in allen Nasenabstrichen ein *S. aureus* mit identischen Eigenschaften, aus den Abstrichen von neun Patienten wurden biochemisch unterschiedliche *S. aureus* isoliert (siehe Abbildung 3.2.1.b). Bei einem dieser neun Patienten fand sich in einem Abstrich ein Isolat mit abweichenden biochemischen Charakteristika, in den späteren Abstrichen fand sich, jedoch intermittierend, wieder ein *S. aureus* mit den gleichen Eigenschaften wie im ersten Abstrich.

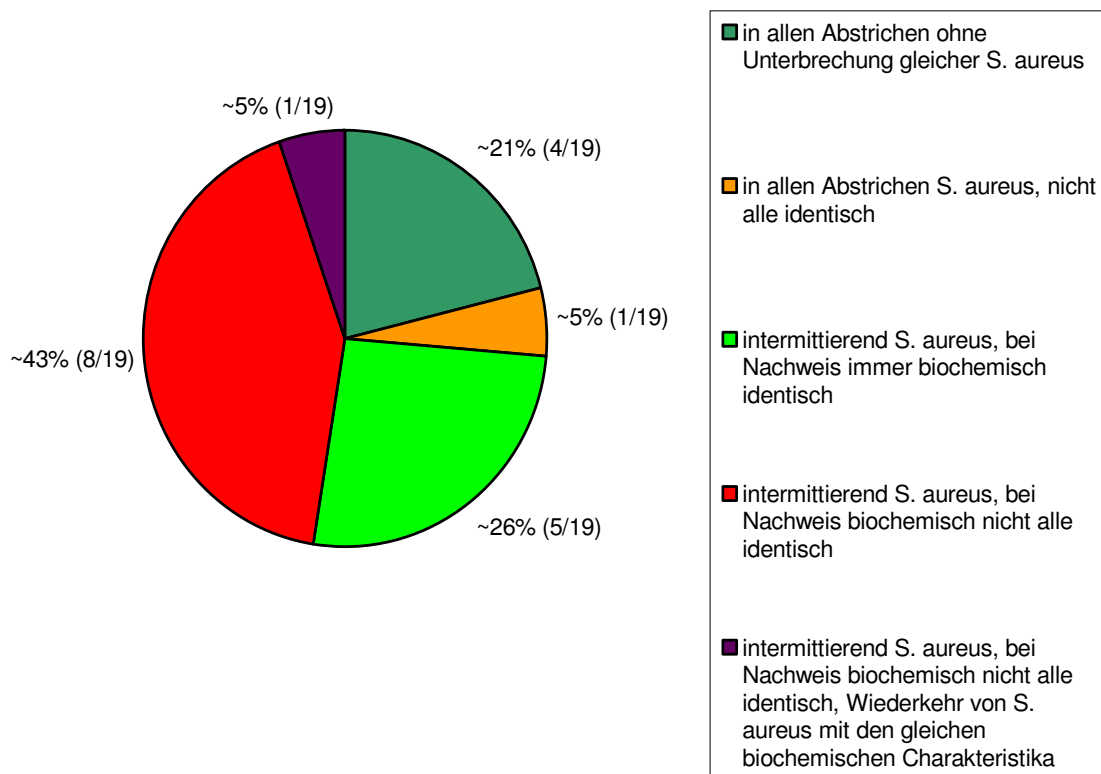


Abbildung 3.2.1.b Ergebnisse der biochemischen Testung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Im Vergleich der *S. aureus* aus dem Nasenvorhof bezüglich ihrer biochemischen Charakteristika mit den *S. aureus*, welche bei vier Patienten aus den klinisch indizierten Abstrichen gewonnen wurden, unterschieden sich letztere bei zwei Patienten von den *S. aureus* aus der Nase, wobei bei diesen Patienten lediglich ein weiterer *S. aureus* aus einem klinischen Abstrich vorlag. Bei einem Patienten, bei dem sieben *S.-aureus*-Isolate aus klinischen Abstrichen vorlagen, fand sich zunächst ein biochemisch nicht identischer *S. aureus* in einem Trachealabstrich, aus späteren Tracheal- und Rachenabstrichen isolierte *S. aureus* stimmten alle biochemisch mit den *S. aureus* aus den intermittierend *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen überein. Dabei fand sich ein *S. aureus* mit diesen biochemischen Charakteristika erst nach Auftreten im Trachealabstrich auch im Nasenabstrich. Bei einem weiteren Patienten fand sich

neben biochemisch nicht identischen *S. aureus* in klinischen Abstrichen sechs Tage nach einem *S.-aureus*-positiven Nasenabstrich ein *S. aureus* mit den gleichen biochemischen Eigenschaften in einem Sternalabstrich sowie zu einem späteren Zeitpunkt, zu dem im Nasenabstrich kein *S. aureus* mehr nachgewiesen wurde, auch in zwei Wund- und einem Gewebeabstrich. Von diesem Patienten lagen elf Isolate aus klinischen Abstrichen vor. Eine Übersicht über die biochemischen Veränderungen der *S. aureus* der einzelnen Patienten im Zeitverlauf liefert Tabelle 3.2.1.a.

Tabelle 3.2.1.a: Übersicht über die biochemischen Veränderungen

Patienten- Nummer	Biochemie
1	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
2	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
3	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
4	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
5	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
6	1 ⁿ /1 ⁿ -2 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
7	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
8	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
9	1 ⁿ /2 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ
10	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /3 ^w -0 ⁿ -4 ⁿ /4 ⁿ -4 st /5 ^g -0 ⁿ -4 ^w /6 ^w -6 st /7 st /7 st -4 ^w -4 ^g
11	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
12	1 ⁿ -2 ^r -3 ⁿ -4 ⁿ
13	1 ⁿ /2 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ /4 ^w -3 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
14	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ
15	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
16	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
17	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
18	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
19	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ

Tabelle 3.2.1.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischem biochemischem Muster in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

3.2.2 Antibiotikaresistenztestung

Das nachfolgende Ergebnis wurde auf Grundlage des Advanced Expert Systems des Vitek® erstellt. Konnte aus einem Abstrich mehr als ein Stamm isoliert werden, wurde das Isolat mit der größten Übereinstimmung in allen durchgeführten Untersuchungen zu den weiteren *S. aureus* zu Grunde gelegt.

Bei zehn Patienten (~52,6%) fand sich in allen *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen ein *S. aureus* mit identischem Antibiotikaresistenzmuster, bei neun Patienten (~47,4%) änderten sich die Resistenzeigenschaften während des Zeitverlaufs. Bei fünf dieser neun Patienten lag als größte Abweichung vom Resistenzmuster eine Abweichung vor, bei jeweils einem Patienten fanden sich zwei, drei, vier und zwanzig (siehe Abbildung 3.2.2.a).

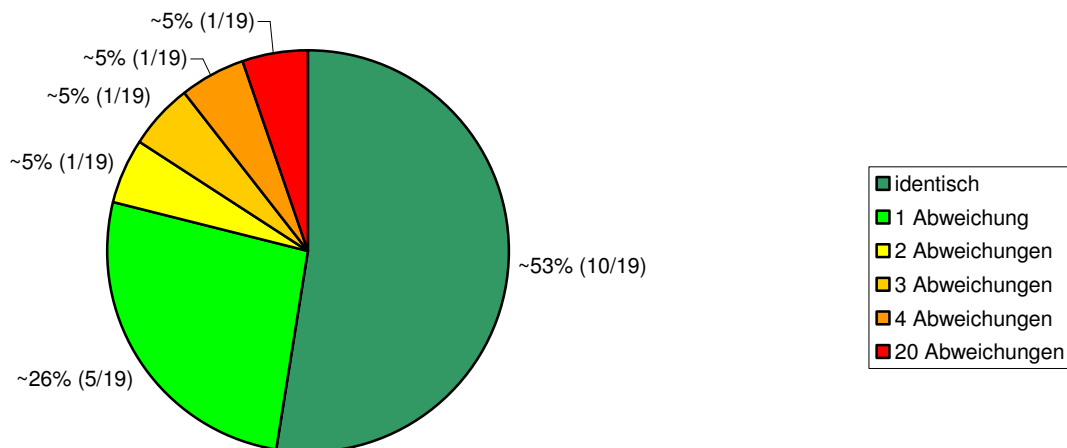


Abbildung 3.2.2.a Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen - größte Abweichungen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Hinsichtlich Qualität der Resistenzänderung fand sich unter Berücksichtigung der vom Advanced Expert System des Vitek® verwendeten Kategorien (sensibel, intermediär und resistent) bei fünf der neun Patienten eine Zunahme der Resistenz, zwei Patienten waren zum späteren Zeitpunkt von einem weniger resistenten *S. aureus* kolonisiert. In einem Fall fand zunächst eine Zunahme der Resistenz statt, im folgenden Abstrich fand sich wieder ein *S. aureus* mit gleicher Sensibilität wie zu Anfang. Bei einem anderen Patienten zeigte der *S. aureus* bezüglich drei Antibiotika eine Zunahme der Resistenz, hinsichtlich eines weiteren Antibiotikums eine Abnahme der Resistenz verglichen mit dem bei Aufnahme isolierten *S. aureus*. (Unter Auslassung der Kategorie „intermediär“ zeigte sich noch bei zwei der 19 Patienten ein Resistenzwerb

gegen jeweils zwei Antibiotika, bei einem weiteren Patienten zeigte sich im Verlauf eine Resistenz gegen 20 Antibiotika, auf die der initiale nasale *S. aureus* noch sensibel war. Bei zwei weiteren Patienten imponierte ein Verlust der Resistenz gegenüber einem, im zweiten Fall gegenüber zwei Antibiotika, sodass die späteren *S.-aureus*-Isolate weniger Resistenzeigenschaften aufwiesen.)

Bei fünf der sechs Patienten, bei denen aus einem Nasenabstrich mehrere *S. aureus* isoliert wurden, war das Ergebnis der Antibiotikaresistenztestung identisch für alle aus dem Tupfer isolierten *S. aureus*. Ein sechster Patient, bei dem zu zwei verschiedenen Zeitpunkten jeweils zwei *S.-aureus*-Isolate vorlagen, wies in einem dieser Abstriche zwei in ihren Resistenzeigenschaften gleiche *S. aureus* auf, in dem zweiten dieser Abstriche unterschieden sich die Isolate in vier Eigenschaften (siehe Tabelle 3.2.2.a).

Von den fünf Patienten, die zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Abstrich genommen wurde, nasal mit *S. aureus* kolonisiert waren, fand sich bei drei Patienten durchgehend ein im Resistenzmuster übereinstimmender Keim, zwei der fünf Patienten waren mit unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert. Bei einem der zwei fand sich zu einem späteren Zeitpunkt wieder ein *S. aureus* mit den gleichen Resistenzeigenschaften wie zum Zeitpunkt der Aufnahme. Aus der Gruppe der vierzehn Patienten mit intermittierender nasaler *S.-aureus*-Kolonisation, zeigten sieben Patienten in allen *S.-aureus*-positiven Abstrichen ein Isolat, welches sich hinsichtlich der Antibiotikaresistenz nicht unterschied. Bei zwei dieser Patienten wurden diese Isolate aus aufeinander folgenden Abstrichen gewonnen. Bei sieben Patienten ließen sich unterschiedliche *S. aureus* isolieren (siehe Abbildung 3.2.1.b).

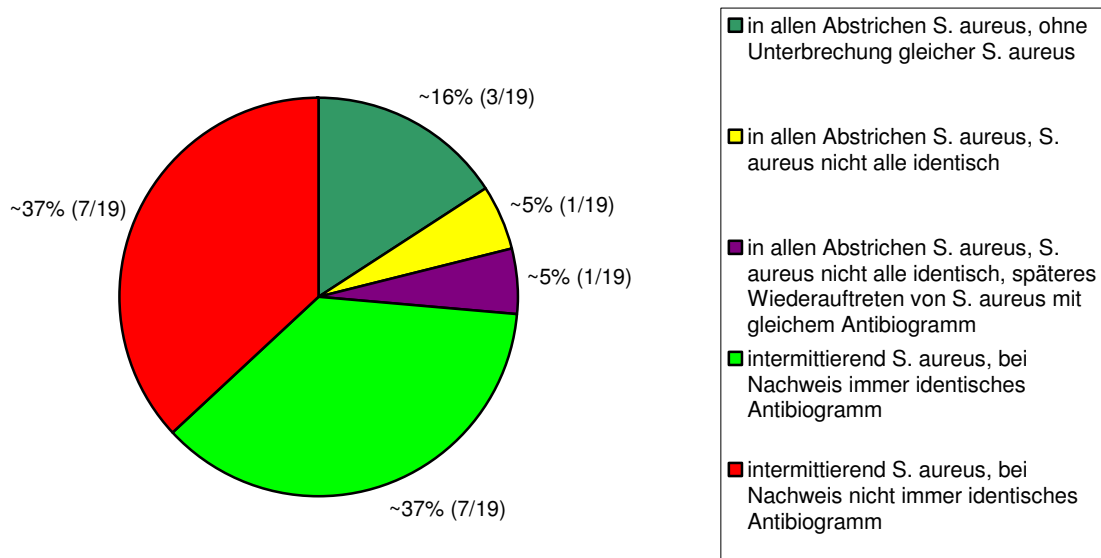


Abbildung 3.2.2.b Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Für vier Patienten lagen zusätzlich zu den Nasenabstrichen *S. aureus* aus bei klinischer Indikation gewonnenen Abstrichen vor. Bei allen Patienten stimmte das Resistenzmuster dieser *S. aureus* mit dem eines zu irgendeinem Zeitpunkt in der Nase vorkommenden *S. aureus* überein. Bei einem Patienten hatten alle Isolate identische Resistenzeigenschaften. Bei zwei Patienten ergab sich eine absolute Übereinstimmung mit dem zuletzt die Nase kolonisierenden *S. aureus*. Ein Patient wies zunächst *S. aureus* mit einem bestimmten Resistenzmuster in einem Wundabstrich auf, der nächste Nasenabstrich ergab keine nasale *S.-aureus*-Kolonisation. Im darauf folgenden Nasenabstrich fanden sich *S. aureus* mit den gleichen Resistenzmerkmalen wie die des *S. aureus* aus dem Wundabstrich. Eine chronologische Übersicht der Veränderungen im Hinblick auf die Antibiotikaresistenz der *S.-aureus*-Isolate ist in Tabelle 3.2.2.a dargestellt.

Tabelle 3.2.2.a: Übersicht über die Veränderungen der Antibiotikaresistenz

Patienten- Nummer	Antibiotikaresistenz Vitek
1	$1^n-0^n-1^n$
2	$1^n-0^n-2^n$
3	$1^n-0^n-1^n$
4	$1^n-2^n-0^n$
5	$1^n-1^n-0^n$
6	$1^n/1^n-1^n-1^n-0^n-0^n-0^n-0^n-2^n$
7	$1^n-0^n-0^n-0^n-1^n$
8	$0^n-0^n-0^n-1^t-1^t-0^n/1^t-0^n-0^n-1^n-1^t-0^n/1^t-0^n-1^r-1^n/1^t$
9	$1^n/1^n-0^n-2^n$
10	$1^n-0^n-0^n-0^n-2^w/2^w-0^n-2^n/2^n-2^{st}/2^g-0^n-2^w/2^w-2^{st}/2^{st}/2^{st}-2^w-2^g$
11	$1^n/1^n-2^n-2^n/3^n$
12	$1^n-1^r-2^n-1^n$
13	$1^n/1^n/1^n-1^n/1^w-2^n-0^n-0^n$
14	$1^n/1^n-1^n-1^n/1^n-1^n$
15	$1^n-1^n-1^n$
16	$1^n-0^n-1^n-0^n$
17	$1^n-1^n-1^n-1^n$
18	$0^n-0^n-0^n-1^n-1^n$
19	$1^n-0^n-0^n-0^n-0^n-2^n$

Tabelle 3.2.2.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischem Resistenzmuster in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

3.2.3 Phagen-PCR

Alle *S. aureus* der 19 Patienten wurden auf das Vorhandensein von Bacteriophagen-DNA sechs verschiedener Bacteriophagen untersucht. Anhand des Phagen-Musters der einzelnen Isolate eines Patienten können diese so voneinander unterschieden werden. Wie in den Abschnitten zuvor werden bei Mehrfachisolierungen immer die Isolate zum Vergleich herangezogen, welche im Hinblick auf die untersuchten phänotypischen und genomischen Eigenschaften die größte Übereinstimmung mit den übrigen Isolaten aufweisen. Mehrfachisolate werden gesondert aufgeführt.

Bei 13 Patienten (~68,4%) ergab sich für die *S. aureus* aus den Nasenabstrichen keine Änderung des Phagen-Musters. Die nasalen *S. aureus* von sechs Patienten (~31,6%) zeigten im Verlauf der Studie Veränderungen bezüglich der in ihr Genom eingebauten Phagen-DNA. Bei zwei der sechs Patienten gewannen die *S. aureus* des Patienten als größte Veränderung einen Phagen hinzu, bei einem Patienten bestand die größte Veränderung im Zugewinn zweier Phagen. Die nasalen *S. aureus* dreier Patienten wiesen ein komplett unterschiedliches Phagenmuster auf (siehe Abbildung 3.2.3.a).

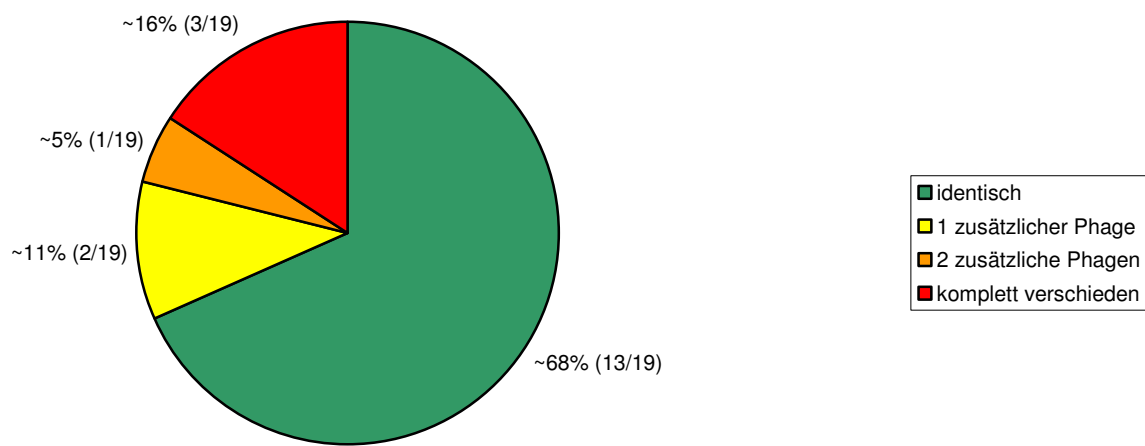


Abbildung 3.2.3.a Ergebnisse der Phagen-PCR der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen - größte Abweichungen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Bei fünf der sechs Patienten, bei denen zu verschiedenen Zeitpunkten mehrere *S. aureus* aus einem Nasenabstrich isoliert werden konnten, unterschieden sich die jeweils zum gleichen Zeitpunkt isolierten *S. aureus* (siehe Tabelle 3.2.3.a). Bei zwei dieser Patienten lag der Unterschied zwischen den zeitgleich kolonisierenden *S. aureus* bei einem Phagen, bei einem weiteren Patienten, bei dem bei Aufnahme sowie zwei Wochen später je zwei *S. aureus* isoliert werden konnten, unterschieden sich die Isolate bei Aufnahme um drei Phagen, zwei Wochen danach um einen Phagen. Aus dem Aufnahmeabstrich eines weiteren Patienten wurden drei *S. aureus* isoliert. Zwei der drei Isolate waren in Bezug auf die Phagen identisch und unterschieden sich von dem dritten Isolat durch zwei Phagen. Ein fünfter Patient war bei Aufnahme von zwei *S. aureus* kolonisiert, welche sich um zwei Phagen unterschieden, zwei Wochen später war er von zwei *S. aureus* kolonisiert, die im

Phagenmuster mit den zwei Isolaten aus dem Aufnahmeabstrich übereinstimmten. Bei einem Patienten waren die bei beiden *S. aureus* nachgewiesenen Phagen identisch. Alle nasalen *S.-aureus*-Isolate der fünf Patienten, bei denen in jedem Nasenabstrich ein *S. aureus* nachgewiesen wurde, zeigten keine Änderung hinsichtlich des Phagenmusters. Ebenso identisch waren die *S. aureus* von acht Patienten mit intermittierendem *S.-aureus*-Nachweis, von denen jedoch bei zwei Patienten die identischen *S. aureus* lediglich in sukzessiven Abstrichen auftraten. Bei sechs Patienten mit intermittierender nasaler *S.-aureus*-Kolonisation änderten sich die in den *S. aureus* vorkommenden Bacteriophagen (siehe Abbildung 3.2.3.b).

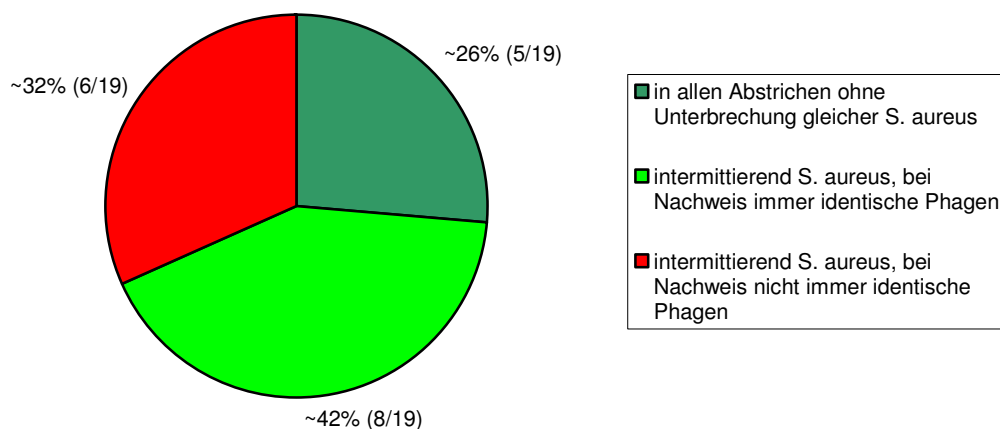


Abbildung 3.2.3.b Ergebnisse der Phagen-PCR der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Bei vier Patienten wurden *S. aureus* aus klinischem Material isoliert. Bei allen vier Patienten glich das Phagenmuster dieser *S. aureus* dem eines *S. aureus*, der zu irgendeinem Zeitpunkt aus einem der Nasenabstriche des Patienten isoliert werden konnte. Zwei der Patienten, für die jeweils ein Isolat aus einem klinischen Abstrich vorhanden war, zeigten in allen *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen vor- und nach dem Entnahmezeitpunkt der klinischen Abstriche *S. aureus* mit übereinstimmendem Phagennachweis. Bei einem weiteren Patienten, aus dessen klinischen Abstrichen sieben *S. aureus* isoliert wurden, fand sich zunächst ein *S. aureus* eines bestimmten Phagenmusters in einem Trachealabstrich bevor sich identische *S. aureus* in nicht direkt aufeinander folgenden Nasenabstrichen sowie einem Rachenabstrich fanden.

Weiterhin zeigte sich dieses Phagenmuster in allen weiteren aus Trachealabstrichen des Patienten isolierten *S. aureus*. In den Abstrichen des vierten Patienten fanden sich *S. aureus* unterschiedlicher Phagenmuster. Zum Aufnahmezeitpunkt war der Patient nasal mit einem *S. aureus* kolonisiert, welcher hinsichtlich der Phagen keinem weiteren Isolat dieses Patienten glich. Nach dem Auftreten von zwei hinsichtlich des Phagenmusters verschiedenen *S. aureus* in der Wunde, fanden sich mehr als eine Woche später zwei *S. aureus* in der Nase, welche beide einen mit dem *S. aureus* in der Wunde identischen Phagenbefall aufwiesen. Das Phagenmuster des einen Bakteriums fand sich zu späteren Zeitpunkten nochmals bei *S. aureus* aus der Wunde sowie aus einem Sternalabstrich, das zweite Muster bei sieben *S.-aureus*-Isolaten aus Wund-, Gewebe- und Sternalabstrichen. Eine zeitliche Übersicht über die Veränderungen der *S. aureus* aller Patienten im Hinblick auf nachgewiesene Bacteriophagen bietet Tabelle 3.2.3.a.

Tabelle 3.2.3.a: Übersicht über die Veränderungen im Hinblick auf Bacteriophagen

Patienten- Nummer	Phagen-PCR
1	$1^n-0^n-1^n$
2	$1^n-0^n-2^n$
3	$1^n-0^n-2^n$
4	$1^n-2^n-0^n$
5	$1^n-1^n-0^n$
6	$1^n/2^n-1^n-1^n-0^n-0^n-0^n-0^n-1^n$
7	$1^n-0^n-0^n-0^n-1^n$
8	$0^n-0^n-0^n-1^t-1^t-0^n/1^t-0^n-0^n-1^n-1^t-0^n/1^t-0^n-1^r-1^n/1^t$
9	$1^n/1^n-0^n-1^n$
10	$1^n-0^n-0^n-0^n-2^w/3^w-0^n-3^n/2^n-3^{st}/3^g-0^n-2^w/3^w-3^{st}/3^{st}/3^{st}-3^w-3^g$
11	$1^n/2^n-1^n-1^n/3^n$
12	$1^n-1^r-1^n-1^n$
13	$1^n/2^n/2^n-1^n/1^w-1^n-0^n-0^n$
14	$1^n/2^n-1^n-1^n/2^n-1^n$
15	$1^n-1^n-1^n$
16	$1^n-0^n-1^n-0^n$
17	$1^n-1^n-1^n-1^n$
18	$0^n-0^n-0^n-1^n-2^n$
19	$1^n-0^n-0^n-0^n-0^n-2^n$

Tabelle 3.2.3.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischem Phagennachweis in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

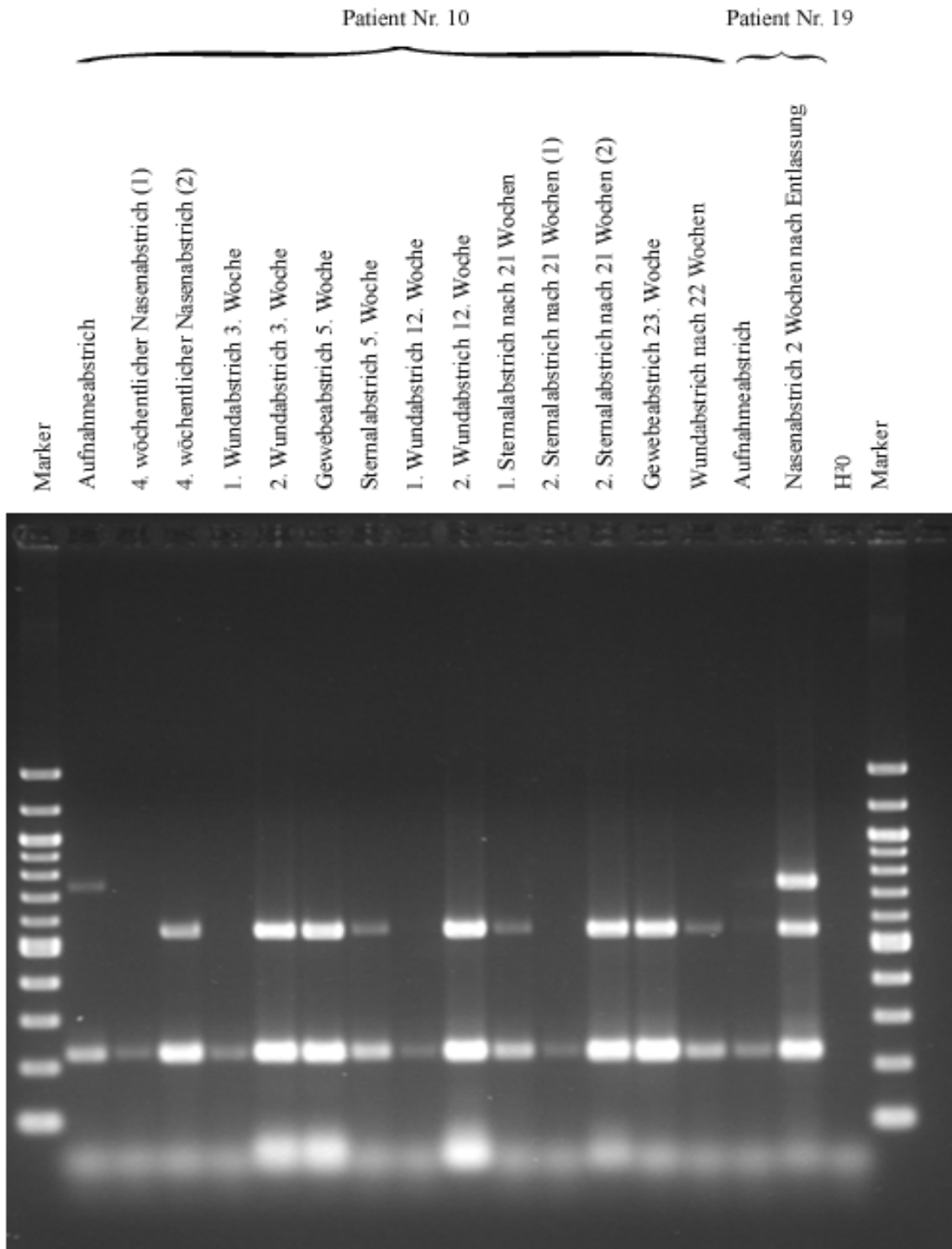


Abbildung 3.2.3.c Gel-Dokumentation der Elektrophorese nach Phagen-PCR für Patient 10 und Patient 19 (Mehrfachisolate aus einem Abstrich in Klammern)

3.3 Genomische Typisierung

3.3.1 Pulsfeld-Gel-Elektrophorese

Alle *S. aureus* eines Patienten wurden bezüglich einer Änderung des Bandenmusters in der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE) untersucht. Als Grundlage zur Auszählung der Bandendifferenzen diente der Vorschlag von Tenover et al. (160). Wie in den vorherigen Abschnitten werden bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Nasenabstrich zu einem Untersuchungszeitpunkt im Folgenden zunächst diejenigen berücksichtigt, welche in Bezug auf alle phänotypischen und genomischen Untersuchungen die meiste Ähnlichkeit zu den *S. aureus* aus den weiteren Abstrichen des Patienten aufweisen. Auf die Mehrfachisolierungen wird gesondert eingegangen. Zehn Patienten (52,6%) zeigten zu allen Zeitpunkten, an denen sie eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation aufwiesen, Isolate mit identischem Bandenmuster. Bei neun Patienten fanden sich Veränderungen im Bandenmuster der *S. aureus*. Bei drei der neun Patienten lag die höchste Abweichung im Bandenmuster eines *S. aureus* im Vergleich zu den weiteren Isolaten desselben Patienten bei einer Bandendifferenz. Je ein Patient wies als größte Differenz seiner *S. aureus* drei, sieben, acht, neun, 13 und 14 Banden auf (siehe Abbildung 3.3.1.a).

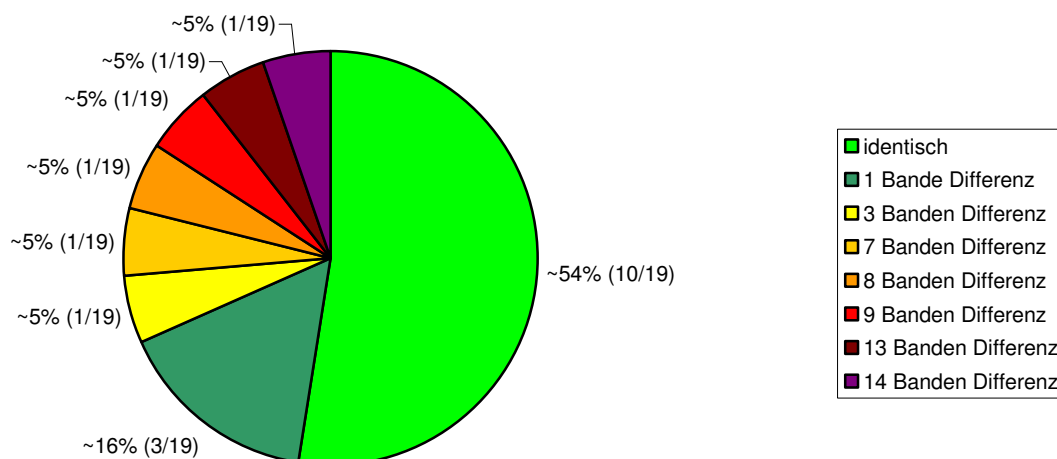


Abbildung 3.3.1.a Ergebnisse der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen - größte Abweichungen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Von den sechs Patienten, bei denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten Mehrfachisolierungen aus den Nasenabstrichen vorlagen, sind die *S. aureus*, die aus

einem Abstrich isoliert wurden bei drei Patienten identisch zueinander, bei drei Patienten unterschied sich das Bandenmuster (siehe Tabelle 3.3.1.a). Bei einem Patienten fanden sich zwei *S. aureus* mit einer Bande Differenz im Nasenabstrich. Bei einem weiteren Patienten konnten aus dem Aufnahmeabstrich drei Isolate gewonnen werden. Eines dieser Isolate war in seinem Bandenmuster identisch mit allen anderen *S. aureus* des Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Die beiden anderen *S. aureus* unterschieden sich von diesem durch eine Differenz von acht und 15 Banden. Bei dem dritten Patienten konnten im Aufnahmeabstrich und zwei Wochen später jeweils zwei *S. aureus* isoliert werden. Aus beiden Abstrichen stimmte jeweils ein Isolat mit dem *S. aureus* aus dem eine Woche nach Aufnahme gewonnenen Nasenabstrich überein. Für den Aufnahmeabstrich ergab sich eine Differenz von vier Banden zwischen den *S. aureus* aus diesem Abstrich, für den Abstrich nach zwei Wochen lag eine Bandendifferenz von neun Banden vor.

Fünf Patienten waren dauerhaft nasal mit einem *S. aureus* kolonisiert. Die *S. aureus* von drei dieser fünf Patienten wiesen konstant zu allen Abstrichzeitpunkten ein identisches Bandenmuster auf. Bei zwei dieser Patienten unterschieden sich die Bandenmuster der Isolate, wobei die höchste Differenz im Bandenmuster bei beiden Patienten eine Bande betrug. Die 14 intermittierend kolonisierten Patienten teilen sich auf in sieben, bei denen die isolierten *S. aureus* identisch waren und in sieben weitere, deren *S. aureus* sich hinsichtlich der Länge ihrer Restriktionsfragmente in der PFGE unterschieden (siehe Abbildung 3.3.1.b).

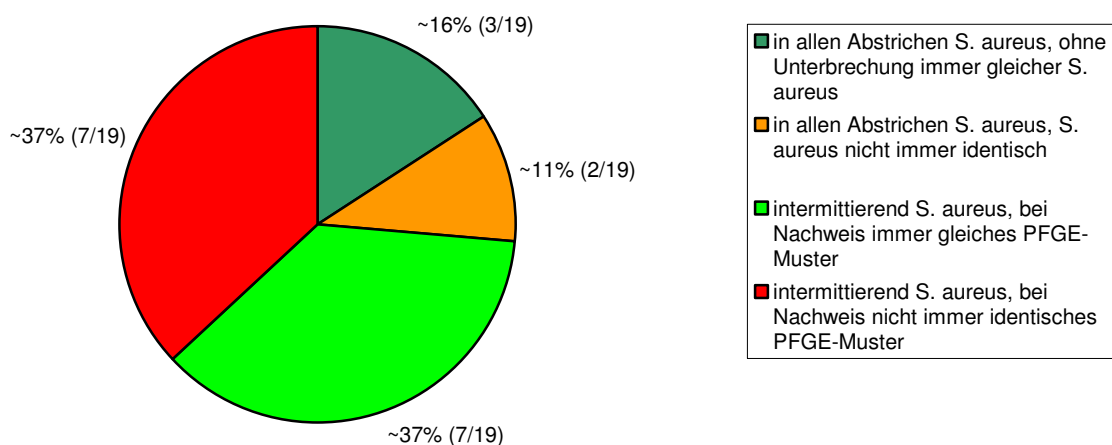


Abbildung 3.3.1.b Ergebnisse der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Im Vergleich der von vier Patienten aus klinischen Abstrichen vorliegenden *S. aureus* mit den Nasenabstrichisolaten dieser Patienten ergibt sich folgendes Bild: Bei zwei Patienten zeigte der *S. aureus* aus einem klinischen Abstrich das gleiche Bandenmuster wie die *S. aureus* aus den Nasenabstrichen. Hierbei lag von dem einen Patienten ein Isolat aus einem Rachenabstrich vor, von dem anderen ein Wundabstrich. Ein Patient, von dem sechs *S. aureus* aus Tracheal- sowie ein Isolat aus einem Rachenabstrich gewonnen wurde, zeigte eine absolute Übereinstimmung des PFGE-Musters für vier *S. aureus* aus den Trachealabstrichen mit den Isolaten aus dem Rachen- und allen Nasenabstrichen. Die *S. aureus* in den Trachealabstrichen traten mehr als drei Wochen vor Kolonisation der Nase mit *S. aureus* auf. Die zwei weiteren *S. aureus* aus den Trachealabstrichen wiesen eine Bande Differenz zu den anderen Isolaten auf. Von einem anderen Patienten lagen elf *S. aureus* aus verschiedenen klinischen Abstrichen vor. Sieben Isolate aus Wund- und Sternalabstrichen stimmten im Bandenmuster mit einem *S. aureus* aus dem vier Wochen nach Aufnahme genommenen Nasenabstrich überein. Hierbei wurde zunächst ein *S. aureus* mit diesem Muster im Wundabstrich vorgefunden, bevor dasselbe Muster auch bei einem *S. aureus* aus den Nasenabstrichen vorkam. Zum Zeitpunkt des Auftretens im Wundabstrich war die Nase nicht mit *S. aureus* kolonisiert. Vier weitere Isolate aus Gewebe- und Sternalabstrichen glichen in der Länge ihrer Restriktionsfragmente einem *S. aureus*, der ebenfalls aus dem Nasenabstrich vier Wochen nach Aufnahme isoliert wurde. Die Isolate mit diesem Muster stammten alle aus klinischen Abstrichen, die nach dem Auftreten eines *S. aureus* mit identischem Bandenmuster in der Nase genommen wurden. Eine Übersicht über die chronologischen Veränderungen im Bezug auf das PFGE-Muster ist in Tabelle 3.3.1.a für jeden Patienten dargestellt.

Tabelle 3.3.1.a: Übersicht über die nachgewiesenen Veränderungen in Bezug auf das PFGE-Muster

Patienten- Nummer	PFGE-Muster
1	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
2	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
3	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
4	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
5	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
6	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ
7	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
8	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /2 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ^t -0 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
9	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
10	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -0 ⁿ -2 ⁿ /3 ⁿ -2 st /3 ^g -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -3 st /3 st /2 st -2 ^w -3 ^g
11	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
12	1 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ -1 ⁿ
13	1 ⁿ /2 ⁿ /3 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
14	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -2 ⁿ
15	1 ⁿ -2 ⁿ -2 ⁿ
16	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
17	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
18	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
19	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ

Tabelle 3.3.1.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischem Pulsfeld-Gel-Elektrophorese-Muster in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

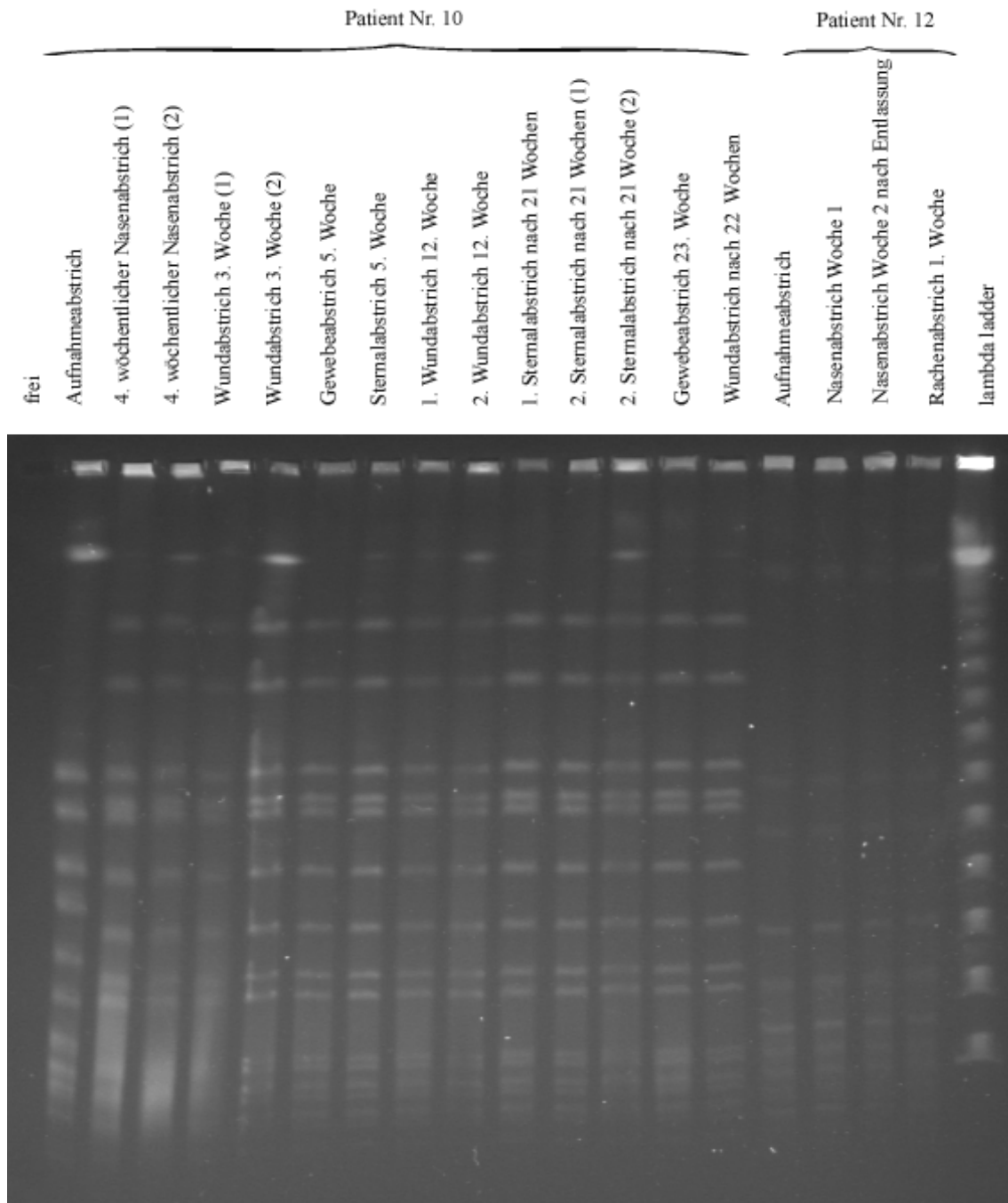


Abbildung 3.3.1.c Pulsfeld-Gel der *S.-aureus*-Isolate von Patient 10 und Patient 12 (Mehrfachisolate in Klammern)

3.3.2 Spa-Typisierung

76 der 77 *S.-aureus*-Isolate konnte ein spa-Typ zugeordnet werden. Bei einem Isolat aus einem Nasenabstrich gelang dies trotz mehrfacher Wiederholung nicht. Da von diesem Patienten insgesamt zwei *S.-aureus*-Isolate vorlagen und das zweite

typisierbar war, wurde dies als Unterschied im spa-Typ gewertet. Bei Vorliegen mehrerer Isolate aus einem Nasenabstrich, wird im folgenden zunächst dasjenige berücksichtigt, welches insgesamt in allen phänotypischen und genomischen Untersuchungen die größte Ähnlichkeit zu den aus anderen Abstrichen des Patienten isolierten *S. aureus* aufweist. Auf diese Mehrfachisolate wird gesondert eingegangen. Bei 14 Patienten (~73,7%) ergab die spa-Typisierung für alle nasalen *S. aureus* einen identischen spa-Typ. Fünf Patienten (~26,3%) zeigten eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation mit *S. aureus* verschiedener spa-Typen (siehe Abbildung 3.3.2.a).

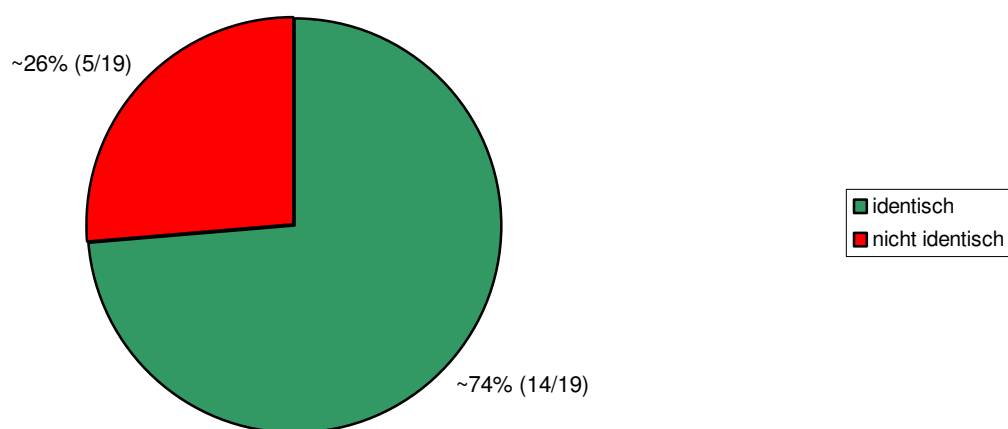


Abbildung 3.3.2.a Ergebnisse der spa-Typisierung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Bei vier der sechs Patienten, bei denen Mehrfachisolate aus Nasenabstrichen vorlagen, waren alle aus einem Abstrich isolierten *S. aureus* identisch (siehe Tabelle 3.3.2.a). Ein Patient war bei Aufnahme und zwei Wochen danach mit jeweils zwei *S. aureus* verschiedener spa-Typen kolonisiert. Einer der spa-Typen konnte im Genom von *S. aureus* aus allen drei *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen des Patienten nachgewiesen werden. Zusätzlich war der Patient zu den oben genannten Zeitpunkten mit *S. aureus* anderer spa-Typen kolonisiert, welche nicht miteinander identisch waren. Bei einem anderen Patienten wurden aus dem Aufnahmeabstrich drei *S. aureus* isoliert, welche zwei verschiedene spa-Typen aufwiesen. Die zwei Isolate, denen der gleiche spa-Typ zugeordnet werden konnte, unterschieden sich von allen anderen *S. aureus* des Patienten, welche einen identischen spa-Typ hatten.

Alle fünf Patienten, die bei jeder Abstrichnahme nasal mit *S. aureus* kolonisiert waren, hatten zu jedem Zeitpunkt einen *S. aureus* mit identischem spa-Typ. Von den 14

Patienten mit intermittierendem *S.-aureus*-Nachweis, konnte bei neun Patienten immer ein *S. aureus* mit identischer Typisierung nachgewiesen werden. Zwei dieser Patienten wiesen die gleichen *S. aureus* jedoch in direkt aufeinander folgenden Abstrichen auf, wohingegen zu anderen Abstrichzeitpunkten keine *S.-aureus*-Kolonisation vorhanden war. Bei fünf Patienten mit intermittierendem Nachweis von *S. aureus* blieb der spa-Typ nicht konstant, so dass zu verschiedenen Zeitpunkten *S. aureus* unterschiedlicher spa-Typen vorhanden waren (siehe Abbildung 3.3.2.b).

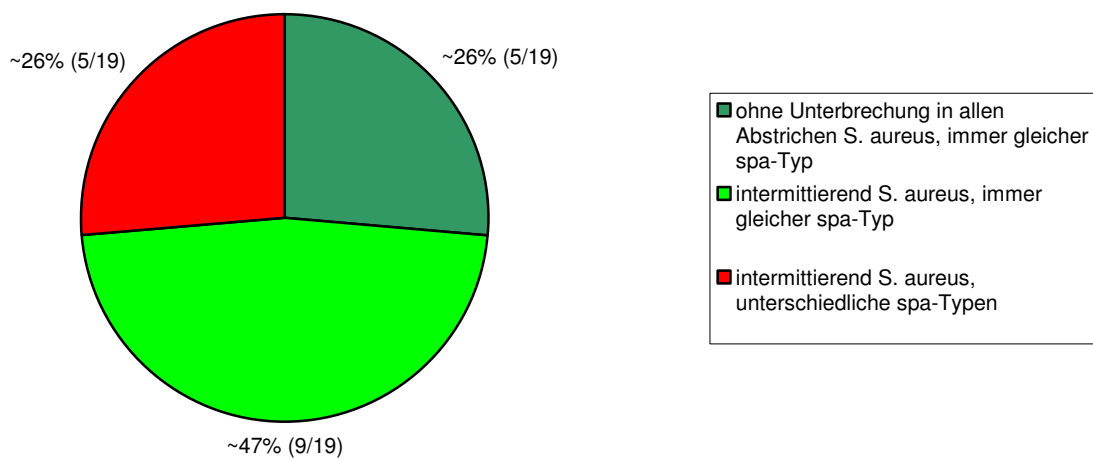


Abbildung 3.3.2.b Ergebnisse der spa-Typisierung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Die spa-Typen der *S. aureus* aus den klinischen Abstrichen, die für vier Patienten vorlagen, glichen bei drei Patienten anderen Isolaten aus Nasenabstrichen der Patienten hinsichtlich ihres spa-Typs. Bei einem Patienten fand sich ein *S. aureus* gleichen spa-Typs wie im Wundabstrich zum gleichen Zeitpunkt als auch eine Woche zuvor im Nasenabstrich. Je ein Patient war zuerst tracheal beziehungsweise im Bereich der Wunde mit einem *S. aureus* eines bestimmten spa-Typs kolonisiert. Nach Nasenabstrichen ohne *S.-aureus*-Nachweis fand sich zu einem späteren Zeitpunkt eine nasale Kolonisation mit einem *S. aureus* gleichen spa-Typs. Im Rachenabstrich eines vierten Patienten konnte ein *S. aureus* nachgewiesen werden, dessen spa-Typ sich von allen anderen Isolaten des Patienten unterschied. In Tabelle 3.3.2.a sind die zeitlichen Veränderungen der *S. aureus* aller Patienten im Hinblick auf den spa-Typ

dargestellt, Tabelle 3.3.2.b zeigt chronologisch die für jedes Insolat nachgewiesenen spa-Typen.

Tabelle 3.3.2.a: Übersicht über die Veränderungen des spa-Typs

Patienten- Nummer	Spa-Typisierung
1	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
2	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
3	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
4	1 ^{n*} -2 ⁿ -0 ⁿ
5	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
6	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
7	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
8	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
9	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
10	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -0 ⁿ -2 ⁿ /2 ⁿ -2 st /2 ^g -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -2 st /2 st -2 ^w -2 ^g
11	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
12	1 ⁿ -2 ^r -1 ⁿ -1 ⁿ
13	1 ⁿ /2 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
14	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ
15	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
16	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
17	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
18	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
19	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ

Tabelle 3.3.2.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischem spa-Typ in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, * nicht typisierbar, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

Tabelle 3.3.2.b: chronologische Übersicht über die nachgewiesenen spa-Typen nach Patient

Patienten- Nummer	Spa-Typ
1	t267 ⁿ -0 ⁿ -t267 ⁿ
2	t710 ⁿ -0 ⁿ -t008 ⁿ
3	t015 ⁿ -0 ⁿ -t015 ⁿ
4	kein Amplifikat ⁿ -t078 ⁿ -0 ⁿ
5	t2909 ⁿ -t2909 ⁿ -0 ⁿ
6	t509 ⁿ /t509 ⁿ -t509 ⁿ -t509 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t509 ⁿ
7	t015 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t008 ⁿ
8	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t548 ^t -t548 ^t -0 ⁿ /t548 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -t548 ⁿ -t548 ^t -0 ⁿ /t548 ^t -0 ⁿ -t548 ^r -t548 ⁿ /t548 ^t
9	t018 ⁿ /t018 ⁿ -0 ⁿ -t018 ⁿ
10	t026 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t003 ^w -t003 ^w -0 ⁿ -t003 ⁿ /t003 ⁿ -t003 st /t003 ^g -0 ⁿ -t003 ^w /t003 ^w -t003 st /t003 st /t003 st -t003 ^w -t003 ^g
11	t3021 ⁿ /t605 ⁿ -t3021 ⁿ -t3021 ⁿ /t012 ⁿ
12	t018 ⁿ -t0178 ^r -t018 ⁿ -t018 ⁿ
13	t0100 ⁿ /t0181 ⁿ /t0181 ⁿ -t0100 ⁿ /t0100 ^w -t0100 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
14	t015 ⁿ /t015 ⁿ -t015 ⁿ -t015 ⁿ /t015 ⁿ -t015 ⁿ
15	t002 ⁿ -t002 ⁿ -t002 ⁿ
16	t491 ⁿ -0 ⁿ -t491 ⁿ -0 ⁿ
17	t2909 ⁿ -t2909 ⁿ -t2909 ⁿ -t2909 ⁿ
18	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t084 ⁿ -t008 ⁿ
19	t012 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -t012 ⁿ

Tabelle 3.3.2.b Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde der spa-Typ angegeben: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich

3.4 Zusammenfassung der Typisierungsergebnisse

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Einzeluntersuchungen wiesen vier der 19 Patienten (~21,1%) zu allen Zeitpunkten einer nasalen *S.-aureus*-Kolonisation identische *S. aureus* bezüglich biochemischer Eigenschaften, Antibiotikaresistenz,

PFGE-Muster, spa-Typ und Phagen auf. 15 der 19 Patienten (~78,9%) zeigten eine Änderung der nasalen *S. aureus* (auf Mehrfachisolate aus den Nasenabstrichen wird auch in diesem Abschnitt gesondert eingegangen). Bei 4 Patienten beschränkten sich die Veränderungen bezogen auf den ersten *S. aureus* positiven Nasenabstrich auf eine der fünf Untersuchungen, fünf weitere Patienten zeigten Veränderungen in zwei, zwei Patienten in drei, ein Patient in vier sowie drei Patienten in allen fünf Untersuchungen (siehe Abbildung 3.3.4.a).

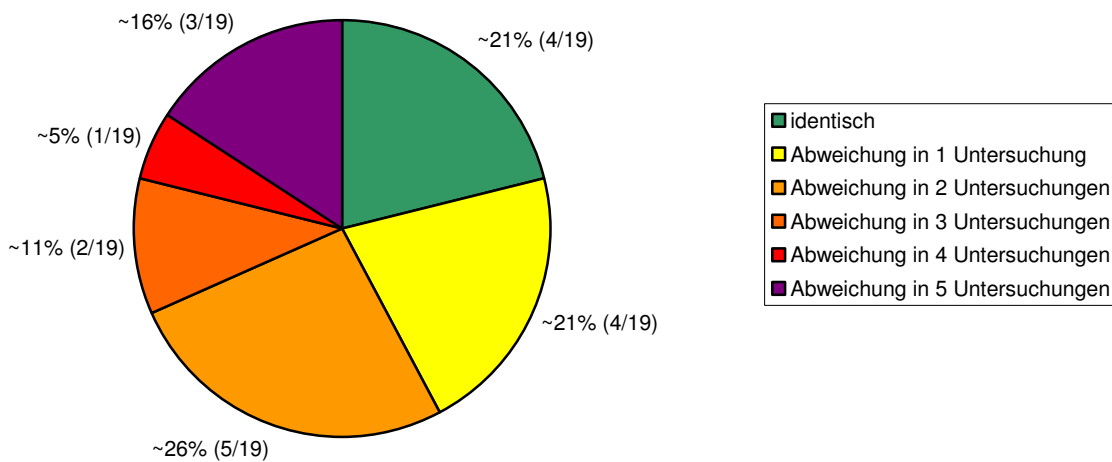


Abbildung 3.3.4.a Ergebniszusammenfassung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen - größte Abweichungen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Von den Patienten, bei denen Änderungen der *S. aureus* in einer Untersuchung auftraten, wiesen diese höchstens die Änderung in zwei biochemischen Eigenschaften, einer Antibiotikaresistenz oder eine Änderung im PFGE-Bandenmuster um eine Bande auf. Bei Betrachtung der fünf Patienten, deren *S. aureus* Veränderungen in zwei Untersuchungen im Vergleich zum ersten nasalen *S. aureus* aufwiesen, fanden sich höchstens zwei veränderte biochemische Eigenschaften, drei Änderungen bezüglich der Antibiotikaresistenz, zwei zusätzliche Phagen und Unterschiede im PFGE-Bandenmuster von einer Bande. Bei einem dieser Patienten lief die Veränderung in zwei Schritten ab. Zunächst veränderten sich zwei biochemische sowie eine Resistenzeigenschaft. Anschließend fand sich wieder ein *S. aureus*, bei dem diese Veränderungen in der Biochemie nicht mehr nachzuweisen waren, dagegen jedoch eine neue. Bei keinem der Patienten mit *S.-aureus*-Veränderungen in ein oder zwei Untersuchungen zeigten die nasalen *S. aureus* eine Änderung des spa-Typs.

Die nasale *S.-aureus*-Kolonisation zweier Patienten zeigte Änderungen ihrer Eigenschaften in drei Untersuchungsverfahren: Bei einem Patienten, bei dem die Veränderungen in drei Schritten abliefen, veränderten sich zunächst zwei biochemische Eigenschaften. Im nächsten Abstrich fand sich dann ein *S. aureus* mit gleicher Biochemie wie bei dem *S. aureus* im ersten Abstrich, jedoch mit einer Differenz von einer Bande in der PFGE. Nach vier Wochen ohne einen *S.-aureus*-positiven Nasenabstrich konnte ein *S. aureus* mit zwei veränderten Resistenzeigenschaften sowie einer PFGE-Banden-Differenz von 3 Banden im Vergleich zum vorherigen *S. aureus* nachgewiesen werden. Bei dem zweiten Patienten ereigneten sich die Veränderungen in einem Schritt. Hierbei kam es zu zwei Unterschieden in der Biochemie, einer Differenz von sieben Banden im PFGE-Muster zwischen den beiden Isolaten und dem Vorliegen eines anderen spa-Typs.

Die *S. aureus* des Patienten mit Veränderungen in vier Untersuchungsverfahren wiesen Unterschiede in drei biochemischen Eigenschaften sowie im spa-Typ auf (siehe Tabelle 3.3.4.b). Zudem lag hinsichtlich der PFGE eine Bandendifferenz von neun Banden vor und die Bakteriophagen waren absolut unterschiedlich.

Alle *S. aureus* der Patienten, deren nasale *S.-aureus*-Kolonisation Unterschiede in allen fünf Untersuchungsverfahren aufwies, zeigten eine Veränderung des spa-Typs (siehe Tabelle 3.3.4.b). Die höchste Anzahl an veränderten biochemischen Eigenschaften lag bei drei, die der Antibiotikaresistenz-eigenschaften bei 20 veränderten Eigenschaften. Die größte Bandendifferenz in der PFGE betrug 14 Banden, die Phagen veränderten sich bei den *S. aureus* von zwei der drei Patienten komplett.

Sechs Patienten waren zu verschiedenen Zeitpunkten mit mehreren *S. aureus* nasal kolonisiert, vier davon zu einem, zwei Patienten zu zwei Zeitpunkten. Insgesamt lag in ~16,7% eine Simultankolonisation vor. Bei vier Patienten glich kein *S. aureus* aus einem Nasenabstrich, aus dem mehrere *S. aureus* isoliert wurden, irgendeinem anderen nasalen *S. aureus* des Patienten. Aus dem vierten wöchentlichen Nasenabstrich eines fünften Patienten (nach zweiter Aufnahme) konnten zwei *S. aureus* isoliert werden. Zu dem einen Isolat fanden sich identische *S. aureus* in späteren klinischen Abstrichen. Das zweite Isolat stimmte mit keinem anderen von demselben Patienten gewonnenen *S. aureus* überein. Bei einem weiteren Patienten fand sich ein *S. aureus* mit identischen Eigenschaften wie eins der beiden Isolate aus dem Aufnahmeabstrich im Nasenabstrich eine und zwei Wochen später, ein zum zweiten Isolat bei Aufnahme identischer *S. aureus* ebenfalls im zweiten wöchentlichen

Abstrich. Ein anderer Patient war bei Aufnahme nasal mit zwei verschiedenen *S. aureus* kolonisiert, welche keinem weiteren aus der Nase isolierten *S. aureus* des Patienten glichen. Zwei Wochen nach Aufnahme fanden sich wieder zwei verschiedene *S. aureus* im Nasenabstrich des Patienten. Das eine Isolat unterschied sich von allen anderen Isolaten dieses Patienten während das zweite identisch zu einem eine Woche nach Aufnahme aus der Nase isolierten *S. aureus* war. Im gesamten zeitlichen Verlauf der Studie war ein Patient im Durchschnitt Träger von ~2,4 verschiedenen Stämmen in der Nase. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten, die dauerhaft eine Besiedlung aufwiesen, lag die Anzahl der unterschiedlichen *S. aureus* bei ~2,6.

Fünf Patienten waren dauerhaft, das heißt in jedem Abstrich, nasal mit *S. aureus* kolonisiert. Für diese Personen ergab sich ein Carrier-Index (Anzahl *S.-aureus*-positiver Nasenabstriche zu Nasenabstrichen insgesamt) von 1,0. Alle *S. aureus* eines dieser Patienten waren identisch, vier Patienten wiesen verschiedene *S. aureus* auf. Einer der vier Patienten war zu jedem Zeitpunkt von einem anderen *S. aureus* kolonisiert. Bei zwei Personen änderte sich der *S. aureus* nach dem ersten, bei einer weiteren nach dem dritten Abstrich. Alle Personen mit einem Carrier-Index kleiner 1,0 können als intermittierende Carrier bezeichnet werden. Von den 14 Patienten mit intermittierender nasaler *S.-aureus*-Kolonisation konnte bei drei Patienten zu allen Kolonisationszeitpunkten ein identischer *S. aureus* nachgewiesen werden. Die nasalen *S. aureus* von elf Personen veränderten sich, davon bei fünf Patienten von einem zum nächsten Abstrich. Bei den anderen sechs Patienten lagen zwischen dem Nachweis der unterschiedlichen *S. aureus* Zeiten ohne *S.-aureus*-Kolonisation (siehe Abbildung 3.3.4.b).

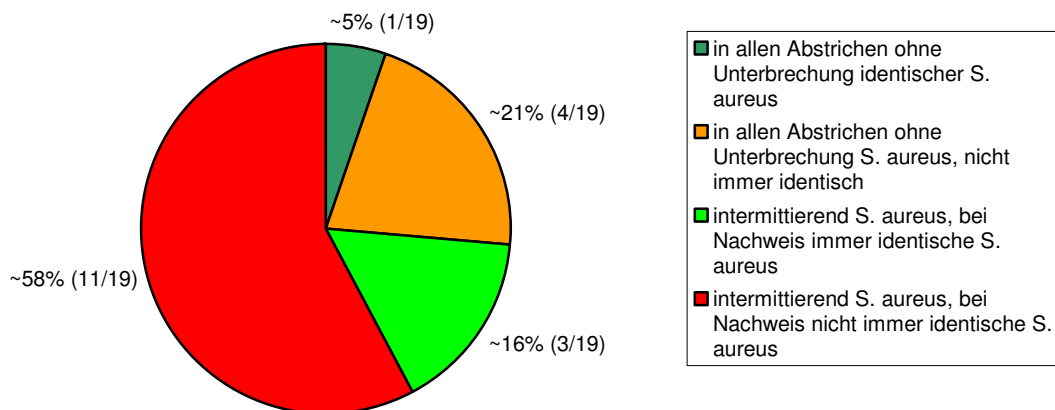


Abbildung 3.3.4.b Ergebniszusammenfassung der *S. aureus* aus den Nasenabstrichen: Bei Isolierung mehrerer *S. aureus* aus einem Abstrich wurde das Isolat, welches den *S. aureus* in den anderen Abstrichen am ähnlichsten war, berücksichtigt

Im Vergleich der *S. aureus* aus den klinischen Abstrichen, die bei vier Patienten isoliert wurden, mit den *S. aureus* aus dem Nasenvorhof der Patienten ergab sich bei zwei Personen, bei denen jeweils ein *S. aureus* aus einem klinischen Abstrich vorlag, keine Übereinstimmung. In einem Fall wurde für den *S. aureus* aus einem Rachenabstrich ein anderer spa-Typ bestimmt, bei dem anderen Patienten zeigte sich eine Abweichung in einer biochemischen Eigenschaft im Vergleich zu einem *S. aureus* aus dem zeitgleich entnommenen Nasenabstrich. Bei einem weiteren Patienten lagen sechs *S. aureus* aus Trachealabstrichen und ein *S. aureus* aus einem Rachenabstrich vor. Drei der *S. aureus* aus der Trachea sowie der *S. aureus* aus dem Rachen waren identisch mit zwei *S. aureus* aus zwei Nasenabstrichen des Patienten. Dieser Patient war intermittierend nasal mit *S. aureus* kolonisiert. Die aus der Nase isolierten *S. aureus* waren jedoch identisch und traten erst nach Auftreten in der Trachea in der Nase auf. Die nicht identischen *S. aureus* aus den klinischen Abstrichen konnten zwei unterschiedlichen Stämmen zugeordnet werden. Der eine unterschied sich hinsichtlich einer biochemischen Eigenschaft von dem Isolat aus der Nase, der andere zusätzlich durch eine 1-Bandendifferenz in der PFGE. Von den elf *S. aureus* aus klinischen Abstrichen eines vierten Patienten, gab es eine absolute Übereinstimmung in allen Untersuchungen zwischen einem *S. aureus* aus einem Sternalabstrich, einem *S. aureus* aus einem Wundabstrich und einem *S. aureus* aus der Nase des Patienten zu einem früheren Zeitpunkt. Alle anderen Isolate stimmten nicht überein. Die

Abweichungen lagen hier bei Differenzen von einer Bande in der PFGE, einem Phagen sowie höchsten fünf Unterschieden in den biochemischen Eigenschaften.

17 der 19 Patienten waren bei Aufnahme nasale *S. aureus*-Träger. Bei zwei Patienten konnte aus dem Aufnahmeabstrich kein *S. aureus* isoliert werden. Während der eine Patient während des gesamten Krankenhausaufenthalts keine, jedoch nach Entlassung eine Kolonisation aufwies, kam es bei dem anderen zu einer intermittierenden Besiedlung der Nase in Woche sieben und Woche zehn. Zu beiden Zeitpunkten konnte der gleiche Stamm nachgewiesen werden.

Für 13 der hier untersuchten 19 Patienten lagen Nasenabstriche nach Entlassung aus der stationären Behandlung vor. Bei drei der vier im letzten Abstrich vor Entlassung negativen Patienten, bei denen zuvor eine Kolonisation bestanden hatte, war es zwei Wochen nach Entlassung zu einer nasalen *S.-aureus*-Rekolonisation gekommen. In allen drei Fällen bestand zuvor lediglich eine nasale Kolonisation bei Aufnahme. Der im Abstrich zwei Wochen nach Entlassung nachgewiesene Stamm unterschied sich bei allen drei Patienten von diesem Aufnahmestamm. Bei einem Patienten zeigten sich in allen durchgeführten Untersuchungen Differenzen zwischen den beiden Isolaten, eingeschlossen einer Änderung des spa-Typs. Letzteres blieb in den zwei weiteren Fällen aus. Der vierte Patient war auch zwei Wochen nach Entlassung nicht kolonisiert. Zwei Monate nach Entlassung konnte jedoch ein Stamm nachgewiesen werden, welcher sich hinsichtlich der Ausprägung zweier Antibiotikaresistenzen sowie einer Bande in der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese von dem zuletzt aus der Nase isolierten *S.-aureus*-Stamm unterschied.

Vier Patienten wurden nach dem Krankenhausaufenthalt negativ. Drei von ihnen wiesen in allen vorherigen Abstrichen *S. aureus* auf, wobei es in einem Fall zu einer Änderung des spa-Typs zwischen Aufnahmestamm und dem aus dem ersten wöchentlichen Nasenabstrich isolierten *S. aureus* gekommen war.

Vier weitere Personen, die zuvor durchgehend mit *S. aureus* kolonisiert waren, blieben positiv. Zwei dieser Patienten trugen weiterhin die auch aus dem letzten Abstrich während des stationären Aufenthalts isolierten Stämme, ein weiterer behielt im ersten poststationären Abstrich ebenfalls den vorherigen Stamm. Dieser wurde im folgenden durch einen *S. aureus* ersetzt, der eine Differenz von einer Bande in der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese zum vorherigen Isolat aufwies. In einem Fall fand sich direkt nach Entlassung ein Stamm, welcher nicht mit dem zuletzt die Nase kolonisierenden übereinstimmte. Hier fanden sich Unterschiede in drei biochemischen Eigenschaften sowie einer Resistenzeigenschaft. Darüber hinaus gab es eine Person,

die während des gesamten Krankenhausaufenthalts nicht nasal mit *S. aureus* kolonisiert war, welche in den sukzessiven poststationären Abstrichen jedoch mit zwei *S. aureus* besiedelt war, die sich hinsichtlich ihres spa-Typs unterschieden. Tabelle 3.3.4.a bietet zusammenfassend eine zeitliche Übersicht über die Veränderungen der *S.-aureus*-Isolate unter Berücksichtigung aller durchgeführten Untersuchungen, in Tabelle 3.3.4.b werden chronologisch für jeden Patienten die Veränderungen nach Untersuchungsverfahren dargestellt.

Tabelle 3.3.4.a: Übersicht über Veränderungen der *S.-aureus*-Isolate unter Berücksichtigung aller durchgeführten Untersuchungen

Patienten- Nummer	Muster
1	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
2	1 ⁿ -0 ⁿ - <u>2</u> ⁿ
3	1 ⁿ -0 ⁿ - <u>2</u> ⁿ
4	1 ⁿ -2 ⁿ - <u>0</u> ⁿ
5	1 ⁿ -2 ⁿ - <u>0</u> ⁿ
6	1 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ -4 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>0</u> ⁿ - <u>5</u> ⁿ
7	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
8	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -2 ^t -0 ⁿ /3 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ -3 ^t -0 ⁿ /2 ^t -0 ⁿ -2 ^r -2 ⁿ /2 ^t
9	1 ⁿ /2 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ
10	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w -3 ^w -0 ⁿ -4 ⁿ /5 ⁿ -4 st /6 ^g -0 ⁿ -7 ^w /8 ^w -9 st /10 st /11 st -4 ^w -12 ^g
11	1 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ -3 ⁿ /4 ⁿ
12	1 ⁿ -2 ^r -3 ⁿ - <u>4</u> ⁿ
13	1 ⁿ /2 ⁿ /3 ⁿ -4 ⁿ /5 ^w -6 ⁿ - <u>0</u> ⁿ - <u>0</u> ⁿ
14	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ - <u>1</u> ⁿ / <u>2</u> ⁿ - <u>3</u> ⁿ
15	1 ⁿ -2 ⁿ - <u>2</u> ⁿ
16	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ - <u>0</u> ⁿ
17	1 ⁿ -1 ⁿ - <u>1</u> ⁿ - <u>1</u> ⁿ
18	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>1</u> ⁿ - <u>2</u> ⁿ
19	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>0</u> ⁿ - <u>2</u> ⁿ

Tabelle 3.3.4.a Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischen Eigenschaften in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich, unterstrichen = Nasenabstriche nach Entlassung

Tabelle 3.3.4.b: chronologische *S.-aureus*-Veränderungen in den einzelnen Untersuchungen dargestellt für jeden Patienten

Patient 1	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ

Patient 2	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ

Patient 3	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ

Ergebnisse

Patient 4	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ^{n*} -2 ⁿ -0 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ

Patient 5	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ

Patient 6	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ /1 ⁿ -2 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ -4 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -5 ⁿ

Patient 7	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ

Ergebnisse

Patient 8	Ergebnisse
Biochemie	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
Antibiotikaresistenz	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
Phagen-PCR	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
PFGE	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /2 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ^t -0 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
Spa-Typisierung	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ^t -0 ⁿ /1 ^t -0 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ /1 ^t
Zusammenfassung	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ^t -2 ^t -0 ⁿ /3 ^t -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ -3 ^t -0 ⁿ /2 ^t -0 ⁿ -2 ^t -2 ⁿ /2 ^t

Patient 9	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ /2 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -2 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ /1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ /2 ⁿ -0 ⁿ -3 ⁿ

Patient 10	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /3 ^w -0 ⁿ -4 ⁿ /4 ⁿ -4 st /5 ^g -0 ⁿ -4 ^w /6 ^w -6 st /7 st /7 st -4 ^w -4 ^g
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -0 ⁿ -2 ⁿ /2 ⁿ -2 st /2 ^g -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -2 st /2 st /2 st -2 ^w -2 ^g
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /3 ^w -0 ⁿ -3 ⁿ /2 ⁿ -3 st /3 ^g -0 ⁿ -2 ^w /3 ^w -3 st /2 st /3 st -3 ^w -3 ^g
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -0 ⁿ -2 ⁿ /3 ⁿ -2 st /3 ^g -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -3 st /3 st /2 st -2 ^w -3 ^g
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -0 ⁿ -2 ⁿ /2 ⁿ -2 st /2 ^g -0 ⁿ -2 ^w /2 ^w -2 st /2 st /2 st -2 ^w -2 ^g
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -2 ^w -3 ^w -0 ⁿ -4 ⁿ /5 ⁿ -4 st /6 ^g -0 ⁿ -7 ^w /8 ^w -9 st /10 st /11 st -4 ^w -12 ^g

Patient 11	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ /1 ⁿ -2 ⁿ -2 ⁿ /3 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
PFGE	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /3 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ -3 ⁿ /4 ⁿ

Ergebnisse

Patient 12	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -2 ^r -3 ⁿ -4 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -1 ^r -2 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -1 ^r -1 ⁿ -1 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -2 ^r -1 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -2 ^r -3 ⁿ -4 ⁿ

Patient 13	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ /2 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ /4 ^w -3 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ /1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -2 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ /2 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
PFGE	1 ⁿ /2 ⁿ /3 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ /2 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ /1 ^w -1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ /2 ⁿ /3 ⁿ -4 ⁿ /5 ^w -6 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ

Patient 14	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /1 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ /2 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ /2 ⁿ -3 ⁿ

Patient 15	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -2 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -2 ⁿ -2 ⁿ

Ergebnisse

Patient 16	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -0 ⁿ

Patient 17	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
PFGE	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ

Patient 18	Ergebnisse
Biochemie	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
Antibiotikaresistenz	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -1 ⁿ
Phagen-PCR	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
PFGE	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
Spa-Typisierung	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ
Zusammenfassung	0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -1 ⁿ -2 ⁿ

Patient 19	Ergebnisse
Biochemie	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>1</u> ⁿ
Antibiotikaresistenz	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>2</u> ⁿ
Phagen-PCR	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>2</u> ⁿ
PFGE	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>1</u> ⁿ
Spa-Typisierung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>1</u> ⁿ
Zusammenfassung	1 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ -0 ⁿ - <u>2</u> ⁿ

Tabelle 3.3.4.b Aufstellung der Ergebnisse nach Patient. Für jeden *S. aureus* im Abstrich eines Patienten wurde eine Ziffer vergeben, bei identischen Eigenschaften in einem weiteren Abstrich wurde dieselbe Ziffer verwendet: 0 = kein *S. aureus* im Nasenabstrich, / = mehrere *S. aureus* in einem Nasenabstrich, * nicht typisierbar, n = Nasenabstrich, t = Trachealabstrich, r = Rachenabstrich, w = Wundabstrich, st = Sternalabstrich, g = Gewebeabstrich, unterstrichen = Nasenabstriche nach Entlassung

3.5 Einflussfaktoren

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sowie bei jeder wöchentlichen Abstrichentnahme wurden die Patienten bezüglich möglicher Faktoren, welche sich auf eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation auswirken könnten, befragt. Im Folgenden werden die *S. aureus* aus den klinischen Abstrichen nicht berücksichtigt.

3.5.1 persönliche Faktoren

Die 19 Patienten waren zwischen 19 und 80 Jahre alt. Zehn Patienten waren 65 Jahre alt oder jünger, die übrigen neun Patienten älter als 65 Jahre. In der jüngeren Gruppe fand sich ein Patient (10%), dessen nasale *S. aureus* durchgehend in allen Untersuchungen identisch waren, die nasalen *S. aureus* der anderen neun Patienten (90%) zeigten Veränderungen. In der älteren Gruppe waren die während des Untersuchungszeitraums isolierten nasalen *S. aureus* bei drei Patienten (~33,3%) identisch, sechs Patienten (~66,7%) waren zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert ($p = 0,303$). Zur Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Patientenalter siehe Tabelle 3.5.1.a.

Tabelle 3.5.1.a: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Änderung		Summe
	ja	nein	
≤ 65 Jahre	9	1	10
> 65 Jahre	6	3	9
Summe	15	4	19

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung waren unter den 19 Patienten 13 Männer (68,4%) und sechs Frauen (31,6%). Die *S. aureus* zweier Männer (15,4%) waren zu allen Zeitpunkten mit den zu den anderen Untersuchungszeitpunkten von ihnen isolierten *S. aureus* identisch, bei 11 Männern (84,6%) waren sie dieses nicht. Auch unter den Frauen gab es zwei (33,3%), bei denen sich die *S. aureus* zu verschiedenen Abstrichzeitpunkten nicht unterschieden, vier Frauen (66,7%) wiesen unterschiedliche *S. aureus* auf ($p = 0,557$). Einen Überblick bietet Tabelle 3.5.1.b.

Tabelle 3.5.1.b: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Änderung		Summe
	ja	nein	
Männlich	11	2	13
Weiblich	4	2	6
Summe	15	4	19

Die Größe der Patienten lag zwischen 152 cm und 190 cm. Werden sie nach ihrer Größe in zwei Gruppen klassiert, so fanden sich in der Gruppe der kleineren Personen, d.h. mit einer Körpergröße von 152 cm bis 168 cm, vier Patienten (40%), deren nasale *S. aureus* durchgehend identisch waren. Bei sechs Personen (60%) aus dieser Gruppe veränderten sich die kolonisierenden *S. aureus*. In der zweiten Gruppe, der Patienten mit einer Körpergröße größer oder gleich 168 cm zugeteilt wurden, wiesen alle neun Patienten (100%) eine Veränderung ihrer nasalen *S. aureus* auf ($p = 0,087$) (siehe Tabelle 3.5.1.c).

Tabelle 3.5.1.c: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Körpergröße

Körpergröße	Änderung		Summe
	ja	nein	
≤ 168 cm	6	4	10
>168 cm	9	0	9
Summe	15	4	19

Die untersuchten Patienten wogen zwischen 45 kg und 107 kg. Eine Aufteilung erfolgte in zwei Gewichtsklassen, eine für Patienten mit einem Gewicht zwischen 45 kg und 82 kg, eine weitere für Patienten mit einem Gewicht größer oder gleich 82 kg. Während sich in der Klasse der leichteren Patienten drei (30%) mit identischen und sieben (70%) mit Unterschieden in den nasalen *S. aureus* fanden, wies die zweite Gewichtsklasse nur einen Patienten (11,1%) auf, dessen zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnene *S. aureus* in allen Untersuchungen gleiche Muster haben und acht Patienten (88,9%), deren *S. aureus* nicht gleich blieben ($p = 0,582$). Zur Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Körpergewicht siehe Tabelle 3.5.1.d.

Tabelle 3.5.1.d: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht	Änderung		Summe
	ja	nein	
≤ 82 kg	7	3	10
>82 kg	8	1	9
Summe	15	4	19

In der Befragung bezüglich vorhandener Tierkontakte in der häuslichen Umgebung gaben zehn Patienten (52,6%) einen Kontakt an (davon zwei Patienten zu mehr als einer Tierart). Neun Personen (47,4%) hatten keinen Kontakt zu Tieren. Bei acht Patienten (80%) aus der Kontaktgruppe ergab sich zwischen den sukzessiven Abstrichen eine Veränderung der nasalen *S. aureus* in den untersuchten Eigenschaften, bei zwei Patienten (20%) wurden immer identische *S. aureus* isoliert. Unter den Patienten, welche zu Hause keinen Kontakt zu Tieren hatten, fanden sich zwei (22,2%) mit durchgehend identischen *S. aureus*, wohingegen sich die nasalen *S. aureus* bei sieben Personen (77,8%) veränderten ($p = 1,000$). Einen Überblick über

die Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einem häuslichen Tierkontakt bietet Tabelle 3.5.1.e.

Tabelle 3.5.1.e. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einem häuslichen Kontakt zu Tieren

Tierkontakt	Änderung		Summe
	Ja	nein	
Ja	8	2	10
Nein	7	2	9
Summe	15	4	19

Fünf Patienten hatten Kontakt zu einem Hund. Vier dieser Patienten (80%) waren zu verschiedenen Zeitpunkten von unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert, ein Patient (20%) wies in allen positiven Nasenabstrichen einen identischen *S. aureus* auf. In der Patientengruppe ohne Hundekontakt fanden sich 11 Patienten (78,6%) mit unterschiedlichen und drei (21,4%) mit identischen *S. aureus* ($p = 1,000$), siehe hierzu Tabelle 3.5.1.f.

Tabelle 3.5.1.f. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einem häuslichen Kontakt zu Hunden

Hund	Änderung		Summe
	Ja	nein	
ja	4	1	5
nein	11	3	14
Summe	15	4	19

Vier Patienten gaben an, eine Katze als Haustier zu haben. Bei allen vier Patienten (100%) wiesen die aus der Nase gewonnenen *S. aureus* im Verlauf der Zeit Unterschiede auf, wohingegen sich unter den 15 Patienten ohne Katzenkontakt 11 Personen (73,3%) mit Veränderungen in den kolonisierenden *S. aureus* fanden und vier (26,7%) mit durchgehend identischer Kolonisation ($p = 0,530$) (als Überblick hierzu siehe Tabelle 3.5.1.g).

Tabelle 3.5.1.g. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einem häuslichen Kontakt zu Katzen

Katze	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	4	0	4
nein	11	4	15
Summe	15	4	19

Ein Patient hatte Kontakt zu einem Kaninchen, ein anderer zu einem Hund, einem Schwein und einem Vogel. Bei beiden Patienten fanden sich in allen *S.-aureus*-positiven Abstrichen identische *S. aureus*. Eine weitere Person gab zusätzlich zum Kontakt zu einer Katze einen Kontakt zu einem Pferd an. Von diesem Patienten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche *S. aureus* aus dem Nasenvorhof gewonnen.

3.5.2 Vorerkrankungen

Am Aufnahmetag wurden alle Patienten bezüglich vorhandener Vorerkrankungen befragt. Kam ein Patient zweimal zur Aufnahme, so wurden hier die beim ersten Krankenhausaufenthalt gewonnenen Daten berücksichtigt. Zehn der 19 Patienten gaben an, an keiner Erkrankung zu leiden.

Zwei Patienten (10,5%) waren Katheterträger. Die *S. aureus* dieser Patienten (100%) waren nicht durchgehend identisch. In der Personengruppe, welche keinen Katheter trug, zeigten vier Patienten (23,5%) in den aufeinanderfolgenden *S.-aureus*-positiven Abstrichen immer identische *S. aureus*, 13 Patienten (76,5%) waren mit *S. aureus* kolonisiert, die im Verlauf der Studie nicht gleich blieben ($p = 1,000$). Dieses ist aus Tabelle 3.5.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.5.2.a. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Tragen eines Katheters bei Aufnahme

Katheter	Änderung		Summe
	ja	nein	
Ja	2	0	2
nein	13	4	17
Summe	15	4	19

Des weiteren unterschieden sich auch die *S. aureus* bei vier Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren. In der Vergleichsgruppe waren vier Patienten (26,7%) mit immer identischen, elf Patienten (73,3%) mit unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert ($p = 0,530$), (siehe Tabelle 3.5.2.b).

Tabelle 3.5.2.b. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Erkrankung an Diabetes mellitus

Diabetes mellitus	Änderung		Summe
	ja	nein	
Ja	4	0	4
nein	11	4	15
Summe	15	4	19

In der Anamnese zweier Patienten fand sich ein Leberversagen. Die nasale *S.-aureus*-Kolonisation dieser beiden Patienten war nicht durchgehend identisch. Unter den lebergesunden Personen traf diese Tatsache für 13 Patienten (76,5%) zu ($p = 1,000$), (siehe hierzu Tabelle 3.5.2.c).

Tabelle 3.5.2.c. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer positiven Leberinsuffizienzanamnese

Leberversagen	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	2	0	2
nein	13	4	17
Summe	15	4	19

Weitere zwei Patienten hatten bereits einen Schlaganfall gehabt. Im Vergleich zu der Personengruppe ohne Schlaganfall, in der 13 Patienten (76,5%) im Zeitverlauf unterschiedliche *S. aureus* aufwiesen, traf dies auf beide Schlaganfallpatienten (100%) zu ($p = 1,000$), (siehe auch Tabelle 3.5.2.d).

Tabelle 3.5.2.d. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer positiven Schlaganfallanamnese

Schlaganfall	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	2	0	2
nein	13	4	17
Summe	15	4	19

Fünf Patienten erklärten, an einer chronischen Hauterkrankung zu leiden. Unter diesen gab es einen Patienten (20%), welcher in allen *S.-aureus*-positiven Abstrichen von dem gleichen *S. aureus* kolonisiert war, vier Patienten (80%) wurden von unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert. In der Vergleichsgruppe waren die nasalen *S. aureus* von drei Patienten (21,4%) in den sukzessiven Abstrichen identisch, für elf Patienten (78,6%) traf dieses nicht zu ($p = 1,000$). Eine Übersicht über eine Änderung der *S. aureus* in Abhängigkeit von einer chronischen Hauterkrankung ist in Tabelle 3.5.2.e aufgeführt.

Tabelle 3.5.2.e. Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Hauterkrankung

Chronische Hauterkrankung	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	4	1	5
nein	11	3	14
Summe	15	4	19

Ein Patient hatte zusätzlich zu einem Diabetes mellitus und einer chronischen Hauterkrankung eine chronische Wunde. Die von diesem Patienten gewonnenen *S. aureus* waren nicht alle identisch, ebenso wie die eines anderen Patienten, der an einer chronischen Rhinitis litt. Bei einem Patienten fand sich ein MRSA in der

Eigenanamnese. Die von diesem Patienten sukzessive aus den wöchentlichen Nasenabstrichen gewonnenen *S. aureus* unterschieden sich voneinander.

Drei Patienten gaben mehrere Erkrankungen an. So fand sich bei einer Person anamnestisch ein Diabetes mellitus, ein Schlaganfall und eine chronische Hauterkrankung. Ein anderer gab einen Diabetes mellitus, eine chronische Hauterkrankung und eine chronische Wunde an. Der dritte Patient hatte einen MRSA in der Vorgeschichte, war Katheterträger, hatte einen Diabetes mellitus, Leberversagen und eine chronische Hauterkrankung. Die nasale *S.-aureus*-Kolonisation aller drei Patienten war nicht durchgehend identisch.

Alle Patienten wurden des Weiteren nach Dialysepflichtigkeit, HIV, akuter Rhinitis, akuter und chronischer Sinusitis sowie nach dem Vorhandensein sonstiger Erkrankungen befragt, welche von keinem Patienten bejaht wurden.

Zwei Patienten wurden zweimal in die Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums aufgenommen. Bei einem dieser Patienten war zwischen der ersten und der zweiten Aufnahme zu einem vorbestehenden Diabetes mellitus eine Wundinfektion mit MRSA hinzugekommen. Wie oben beschrieben, änderte sich die nasale *S.-aureus*-Kolonisation im Untersuchungszeitraum bei diesem Patienten wie bei allen untersuchten Personen mit Diabetes mellitus.

3.5.3 klinische Einflussfaktoren

Während des Krankenhausaufenthalts wurden bei den wöchentlichen Abstrichentnahmen Angaben zu möglichen klinischen Einflussfaktoren erhoben.

So wurde registriert, auf welcher Station die Patienten gelegen hatten. Sieben Patienten lagen durchgehend auf der Station I, fünf durchgehend auf der Station II. Alle übrigen Patienten lagen auf mehreren Stationen, davon vier Patienten auf den Stationen I und II, zwei auf den Stationen I und IV, eine Person auf II, III und IV. Somit wurden insgesamt 13 Patienten auf der Station I, zehn auf der Station II, eine Person auf der Station III und drei auf der Station IV behandelt. Bei den Stationen I und II handelt es sich um Normalstationen, die Stationen III und IV sind operative Intensivstationen.

Drei (23,1%) der 13 Patienten, die auf der Station I lagen, hatten in allen *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen einen identischen *S. aureus*. Die übrigen zehn Patienten (76,9%) waren in den verschiedenen Abstrichen mit unterschiedlichen

S. aureus kolonisiert. In der Vergleichsgruppe der Patienten, die nicht auf dieser Station untergebracht waren, gab es einen Patienten (16,7%) mit durchweg identischem

S. aureus und fünf Patienten (83,3%), deren *S. aureus* sich unterschieden ($p = 1,000$), (siehe Tabelle 3.5.3.a).

Tabelle 3.5.3.a: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Aufenthalt auf der Station I

Station I	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	10	3	13
nein	5	1	6
Summe	15	4	19

Von den zehn Patienten der Station II wiesen zwei (20%) bei nasaler *S.-aureus*-Kolonisation immer identische Bakterien auf. Unter den Patienten, die nicht auf dieser Station lagen waren dies ebenfalls zwei (22,2%). Acht Patienten (80%) mit Aufenthalt auf der Station II waren mit *S. aureus* kolonisiert, die nicht in allen untersuchten Eigenschaften übereinstimmten. In der anderen Gruppe waren dies sieben (77,8%) ($p = 1,000$), (siehe Tabelle 3.5.3.b).

Tabelle 3.5.3.b: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Aufenthalt auf der Station II

Station II	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	8	2	10
nein	7	2	9
Summe	15	4	19

Alle sukzessiv von dem Patienten, welcher als einziger auf der Station III behandelt wurde, gewonnenen nasalen *S. aureus* waren identisch. Unter den drei Patienten der Station IV fanden sich zwei (66,7%), deren *S. aureus* durchgehend identisch waren, und ein Patient (33,3%), dessen *S. aureus* Veränderungen aufwies. Unter den

Personen, die nicht auf dieser Station behandelt wurden, gab es zwei (12,5%) mit identischen und vierzehn (87,5%) mit unterschiedlichen *S. aureus* ($p = 0,097$).

Tabelle 3.5.3.c: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Aufenthalt auf der Station IV

Station IV	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	1	2	3
nein	14	2	16
Summe	15	4	19

Als weiterer möglicher Einflussfaktor wurden die Operationen und Prozeduren erfragt, denen sich der Patient während der vergangenen Woche unterzogen hatte. Bei sieben Patienten wurden mehrere Operationen durchgeführt. Acht Patienten (42,1%) wurde eine neue Herzklappe (Aorten- oder Mitralklappe) implantiert. Unter diesen fanden sich drei Patienten (37,5%), welche bei *S.-aureus*-Kolonisation zu verschiedenen Zeitpunkten mit identischen *S. aureus* besiedelt waren, versus fünf Patienten (62,5%), deren *S. aureus* zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nicht übereinstimmten. In der Patientengruppe, die keinen Klappenersatz erhielt, waren die *S. aureus* aus den sukzessiven Abstrichen eines Patienten (9,1%) im Untersuchungszeitraum identisch, zehn Patienten (90,9%) wurden von verschiedenen *S. aureus* kolonisiert ($p = 0,262$), siehe Tabelle 3.5.3.d.

Tabelle 3.5.3.d: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Implantation eines Herklappenersatzes

Herzklappenersatz	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	5	3	8
nein	10	1	11
Summe	15	4	19

Die zweithäufigste Operation war die Bypass-OP, welche bei sechs Patienten (31,6%) durchgeführt wurde. Die nasalen *S. aureus* eines dieser Patienten (16,7%) zeigten keine Veränderungen versus drei Patienten (23,1%) in der Vergleichsgruppe ohne

Bypass-OP. Die *S. aureus* von fünf Patienten (83,3%) unterschieden sich von den anderen nasalen *S.-aureus*-Isolaten dieser Patienten zu anderen Zeitpunkten versus zehn Patienten (76,9%) in der Vergleichsgruppe ($p = 1,000$), siehe Tabelle 3.5.3.e.

Tabelle 3.5.3.e: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Bypassoperation

Bypass	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	5	1	6
nein	10	3	13
Summe	15	4	19

Bei jeweils drei Patienten wurde eine sonstige Operation mit Thorakotomie, eine Lungenteilresektion (d.h. Unterlappenresektion, Keilresektion oder atypische Keilresektion) oder eine Wundrevision vorgenommen. In allen drei Fällen waren die *S. aureus* dieser Patienten (100%) nicht durchgehend identisch. In den jeweiligen Vergleichsgruppen, bei denen diese Operationen nicht durchgeführt wurden, gab es vier Patienten (25%), deren *S. aureus* sich nicht veränderten sowie zwölf Patienten (75%), deren *S. aureus* aus den zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnenen Nasenabstrichen nicht alle identisch waren ($p = 1,000$), hierzu siehe Tabelle 3.5.3.f, Tabelle 3.5.3.g sowie Tabelle 3.5.3.h.

Tabelle 3.5.3.f: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Durchführung einer sonstigen OP mit Thorakotomie

sonstige OP mit Thorakotomie	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	3	0	3
nein	12	4	16
Summe	15	4	19

Tabelle 3.5.3.g: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lungenteilresektion

Lungenteilresektion	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	3	0	3
nein	12	4	16
Summe	15	4	19

Tabelle 3.5.3.h: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Durchführung einer Wundrevision

Wundrevision	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	3	0	3
nein	12	4	16
Summe	15	4	19

Drei Patienten erhielten einen Herzschrittmacher. Während die *S. aureus* eines der drei Patienten (33,3%) identisch blieben, wiesen die *S. aureus* der beiden anderen Patienten (66,7%) Unterschiede in den durchgeführten Untersuchungen auf. In der Vergleichsgruppe traf ersteres für drei Patienten (18,8%) und letzteres für 13 Patienten (81,2%) zu ($p = 0,530$). Die Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Herzschrittmacheroperation ist in Tabelle 3.5.3.i dargestellt.

Tabelle 3.5.3.i: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Herzschrittmacheroperation

Herzschrittmacher	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	2	1	3
nein	13	3	16
Summe	15	4	19

Bei zwei Patienten wurde eine Tracheotomie durchgeführt. Einer dieser Patienten (50%) wies bei nasaler *S.-aureus*-Kolonisation identische *S. aureus* auf, der andere Patient verschiedene. In der Patientengruppe, bei der keine Tracheotomie

vorgenommen wurde, zeigten drei Patienten (17,6%) identische, 14 Patienten (82,4%) unterschiedliche *S. aureus* zu verschiedenen Zeitpunkten ($p = 0,386$). Dieses kann aus Tabelle 3.5.5.j entnommen werden.

Tabelle 3.5.5.j: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Tracheotomie

Tracheotomie	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	1	1	2
nein	14	3	17
Summe	15	4	19

Bei einem Patienten wurde eine Trichterbrustkorrektur durchgeführt. Die *S. aureus* dieses Patienten waren nicht identisch. Bei einem anderen Patienten wurden zusätzlich zu einer Operation weitere Prozeduren (Pleurapunktion und Bronchoskopie) durchgeführt. Die mit den verschiedenen wöchentlichen Nasenabstrichen gewonnenen *S. aureus* blieben über den Studienverlauf identisch.

Bei den wöchentlichen Abstrichentnahmen wurde erhoben, mit welchem Fremdmaterial die Patienten Kontakt hatten. Alle Patienten hatten während ihres Krankenhausaufenthalts einen intravenösen Zugang. Drainagen (d.h. Thorax-Drainagen, Redon-Drainagen oder Pericard-Drainagen) wurden bei 18 Patienten (94,7%) gelegt. Unter den Patienten, welche eine Drainage hatten, gab es drei (16,7%), deren nasale *S. aureus* gleich blieben. Die *S. aureus* der übrigen 15 Patienten (83,3%) veränderten sich. Im Vergleich dazu blieben die *S. aureus* des Patienten, der keine Drainage hatte, über den Untersuchungszeitraum identisch ($p = 0,211$). Tabelle 3.5.3.k. stellt diesen Zusammenhang dar.

Tabelle 3.5.3.k: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Einliegen einer Drainage

Drainage	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	15	3	18
nein	0	1	1
Summe	15	4	19

12 Patienten (63,2%) wurde ein Blasenkatheter gelegt, wobei zwei dieser Patienten (16,7%) von identischen *S. aureus* kolonisiert wurden, im Gegensatz zu zwei Patienten (28,6%) in der Vergleichsgruppe ohne Blasenkatheter. In der Kathetergruppe waren darüber hinaus 10 Patienten (83,3%) mit sich voneinander unterscheidenden *S. aureus* besiedelt, im Gegensatz zu fünf Patienten (71,4%) in der Vergleichsgruppe ($p = 0,603$), siehe Tabelle 3.5.3.i.

Tabelle 3.5.3.i: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Einliegen eines Blasenkatheters

Blasenkatheter	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	10	2	12
nein	5	2	7
Summe	15	4	19

12 Personen (63,2%) wurden mit Schrittmacherkabeln versorgt. Drei von diesen (25%) wiesen bei Nachweis von *S. aureus* aus dem Nasenvorhof identische Bakterien auf. Neun Personen (75%) waren mit *S. aureus* kolonisiert, welche zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich waren. Im Vergleich dazu gab es in der Gruppe der Patienten, die kein Schrittmacherkabel hatten, einen (14,3%), dessen *S. aureus* sich nicht veränderten und sechs (85,7%), bei denen es zu Veränderungen kam ($p = 1,000$). Eine Übersicht hierzu bietet Tabelle 3.5.3.m.

Tabelle 3.5.3.m: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von dem Einliegen eines Schrittmacherkabels

Schrittmacherkabel	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	9	3	12
nein	6	1	7
Summe	15	4	19

Sieben Patienten (36,8%) benötigten eine Unterstützung der Herzfunktion (d. h. heart assist Systeme, Herzlungenmaschine oder intraaortale Ballonpulsation). Drei (42,9%) dieser sieben Patienten waren bei nasaler *S.-aureus*-Kolonisation immer mit einem

identischen *S. aureus* kolonisiert. Bei den anderen vier Patienten (57,1%) glichen sich diese nicht in allen Eigenschaften. In der Vergleichsgruppe konnten von einer Person (8,3%) identische und von elf Personen (91,7%) in den verschiedenen Abstrichen unterschiedliche *S. aureus* gewonnen werden ($p = 0,117$), siehe Tabelle 3.5.3.n.

Tabelle 3.5.3.n: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einem Herzunterstützungssystem

Herzunterstützungssystem	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	4	3	7
nein	11	1	12
Summe	15	4	19

Unter den drei Patienten (15,8%), die eine Magensonde erhalten hatten, fand sich einer (33,3%), dessen *S. aureus* in den untersuchten Eigenschaften gleich blieben. In der Vergleichsgruppe waren dies drei Patienten (18,8%). Die zwei weiteren Patienten (66,6%), welche mit einer Magensonde versorgt wurden, wiesen unterschiedliche *S. aureus* auf im Vergleich zu 13 Personen (81,2%) in der Gruppe ohne Magensonde ($p = 0,530$), siehe Tabelle 3.5.3.o.

Tabelle 3.5.3.o: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von dem Einliegen einer Magensonde

Magensonde	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	2	1	3
nein	13	3	16
Summe	15	4	19

Zwei Patienten (10,5%) waren nach der Operation noch intubiert und beatmet, einem der beiden wurde später ein Tracheostoma gelegt. Die nasalen *S. aureus* des einen Patienten waren identisch (dies war der Patient, welchem im Verlauf noch ein Tracheostoma gelegt wurde), wohingegen die *S. aureus* des zweiten Patienten nicht in allen Eigenschaften übereinstimmten. Bei den nicht intubierten Patienten wurden bei

drei Patienten (17,6%) keine und bei 14 Patienten (82,4%) Veränderungen der *S. aureus* beobachtet ($p = 0,386$), siehe Tabelle 3.5.3.p.

Tabelle 3.5.3.p: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Intubation

Intubation	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	1	1	2
nein	14	3	17
Summe	15	4	19

Die aus den sukzessiven Nasenabstrichen isolierten *S. aureus* eines Patienten (5,3%), bei dem eine PCEA (patient controlled epidural analgesia) eingesetzt wurde, waren nicht identisch.

17 der 19 Patienten wurde mindestens ein Antibiotikum verabreicht. Dabei erhielten sechs Patienten Antibiotika aus zwei, zwei Patienten Antibiotika aus drei und ein Patient Antibiotika aus fünf verschiedenen Gruppen. Am häufigsten wurden Cephalosporine verordnet, welche 15 der 19 Patienten (78,9%) erhielten, gefolgt von Glykopeptiden und Chinolonen, mit denen jeweils vier Patienten (21,1%) behandelt wurden. Drei Patienten (15,8%) erhielten Penicilline, zwei Patienten (10,5%) Lincosamine, jeweils ein Patient (5,3%) Carbapeneme, Aminoglykoside und Rifampicin.

Von den 17 Patienten, welche ein Antibiotikum erhielten, wiesen drei Patienten (17,6%) durchgehend identische *S. aureus* im Nasenvorhof auf. Bei 14 Patienten (82,4%) fanden sich in den *S.-aureus*-positiven Nasenabstrichen solche, die sich in Bezug auf die untersuchten Eigenschaften unterschieden. Im Vergleich dazu fanden sich bei einem der zwei Patienten (50%), die nicht mit Antibiotika behandelt wurden, bei *S.-aureus*-Kolonisation identische, bei dem zweiten Patienten (50%) unterschiedliche *S. aureus* ($p = 0,386$). Eine Übersicht über eine Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Antibiotikagabe liefert Tabelle 3.5.3.q.

Tabelle 3.5.3.q: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Antibiotikagabe

Antibiotika	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	14	3	17
nein	1	1	2
Summe	15	4	19

Unter den mit Cephalosporinen behandelten Patienten gab es zwei Patienten (13,3%), deren *S. aureus* in den verschiedenen Abstrichen in allen untersuchten Eigenschaften gleich waren, sowie 13 Patienten (86,7%) bei denen hier Unterschiede bestanden. Unter den Patienten, welche diese Behandlung nicht erhalten hatten, zeigten sich zwei Personen (50%), deren *S. aureus* identisch waren, und zwei Personen (50%), deren *S. aureus* Unterschiede aufwiesen ($p = 0,178$), siehe Tabelle 3.5.3.r.

Tabelle 3.5.3.r: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Cephalosporingabe

Cephalosporingabe	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	13	2	15
nein	2	2	4
Summe	15	4	19

Von den jeweils vier Patienten, denen Glykopeptide oder Chinolone verordnet wurden, hatte in beiden Gruppen je ein Patient (25%) im Falle eines nasalen *S.-aureus*-Nachweises eine Kolonisation mit einem identischen Bakterium, wohingegen je drei Patienten (75%) mit *S. aureus* besiedelt waren, welche in den sukzessiven Abstrichen Unterschiede aufwiesen. Sowohl in der Patientengruppe, die keine Glykopeptide als auch in der Gruppe, die keine Chinolone erhalten hatte, waren drei Patienten (20%) mit im Studienverlauf gleichbleibenden *S. aureus* und 12 Patienten (80%), deren nasale *S. aureus* Veränderungen aufwiesen ($p = 1,000$). Eine Darstellung der *S.-aureus*-Änderung in Abhängigkeit von Glykopeptid- und Chinoloneinnahme erfolgt in den Tabellen 3.5.3.s und 3.5.3.t.

Tabelle 3.5.3.s: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Glykopeptidgabe

Glykopeptidgabe	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	3	1	4
nein	12	3	15
Summe	15	4	19

Tabelle 3.5.3.t: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Chinolongabe

Chinolongabe	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	3	1	4
nein	12	3	15
Summe	15	4	19

Die drei mit Penicillinen behandelten Patienten teilen sich auf in zwei (66,6%), deren *S. aureus* sich nicht veränderten und einen Patienten, dessen nasal-kolonisierende *S. aureus* in den sukzessiven Abstrichen Differenzen aufwies. In der Vergleichsgruppe ohne Penicillintherapie fanden sich 2 Patienten (12,5%) mit gleichbleibenden *S. aureus* und 14 Patienten (87,5%), bei denen es zu Differenzen in der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation kam ($p = 0,097$), hierzu siehe auch Tabelle 3.5.3.u.

Tabelle 3.5.3.u: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Penicillingabe

Penicillingabe	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	1	2	3
nein	14	2	16
Summe	15	4	19

Die *S. aureus* beider mit Lincosaminen behandelten Patienten (100%) zeigten im Verlauf Veränderungen. Im Gegensatz dazu fanden sich in der Vergleichsgruppe 13 Patienten (76,5%), bei denen in den kolonisierenden *S. aureus* Differenzen auftraten

und vier Personen (23,5%), bei denen dieses nicht geschah ($p = 1,000$), siehe Tabelle 3.5.3.v.

Tabelle 3.5.3.v: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von einer Lincosamingabe

Lincosamingabe	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	2	0	2
nein	13	4	17
Summe	15	4	19

Die aus den sukzessiven Nasenabstrichen isolierten *S. aureus* des Patienten, welcher ein Carbapenem erhalten hatte, waren identisch. Diesem Patienten war ebenfalls ein Aminoglykosid verabreicht worden. Differenzen fanden sich unter den nasalen *S. aureus* des mit Rifampicin behandelten Patienten.

Sieben Patienten (36,8%) erlitten eine Infektion, darunter fünf Patienten eine Wundinfektion, einer eine Pneumonie sowie ein weiterer eine Infektion mit unklarem Fokus.

Von den Patienten, die eine Infektion bekommen hatten, zeigten zwei Patienten (28,6%) zu verschiedenen Zeitpunkten identische *S. aureus* in den Nasenabstrichen. Bei fünf Patienten (71,4%) wiesen die *S. aureus* Unterschiede auf. Auch in der infektfreien Patientengruppe gab es zwei Patienten (16,7%), deren *S. aureus* durchgehend gleich blieben, zehn Patienten (83,3%) waren von unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert ($p = 0,603$). Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 3.5.3.w.

Tabelle 3.5.3.w: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Infektion

Infektion	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	5	2	7
nein	10	2	12
Summe	15	4	19

Unter den Wundinfizierten fand sich einer der fünf Patienten (20%) mit immer identischen *S. aureus* und vier Patienten (80%), deren *S. aureus* sich in den untersuchten Eigenschaften unterschieden. Unter den nicht wundinfizierten Patienten gab es drei (21,4%) mit gleicher sowie elf (78,6%) mit unterschiedlicher nasaler *S.-aureus*-Kolonisation ($p = 1,000$), siehe Tabelle 3.5.3.x.

Tabelle 3.5.3.x: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Wundinfektion

Wundinfektion	Änderung		Summe
	ja	nein	
ja	4	1	5
nein	11	3	14
Summe	15	4	19

In den sukzessiven Abstrichen des Pneumoniepatrienten fanden sich bei *S.-aureus*-Kolonisation des Nasenvorhofs identische *S. aureus*. Bei dem Patienten mit einer Infektion und unklarem Fokus waren die *S. aureus* verschieden.

Hinsichtlich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zum letzten Nasenabstrich, in dem *S. aureus* nachgewiesen werden konnte, lagen acht Patienten (42,1%) zwischen ein und zwei Wochen im Krankenhaus, sechs Patienten (31,6%) zwischen zwei und drei Wochen sowie fünf Patienten (26,3%) drei Wochen und länger. Hierbei wurde bei den zwei Patienten, welche zweimal aufgenommen wurden, die Dauer der beiden Krankenhausaufenthalte zusammengenommen.

Von den acht Patienten, welche zwischen ein und zwei Wochen bis zum letzten *S.-aureus*-Nachweis im Krankenhaus lagen, zeigten sich bei einem Patienten (12,5%) in den sukzessiven Abstrichen identische *S. aureus*, bei den *S. aureus* der sieben weiteren Patienten (87,5%) ergaben sich Veränderungen. In der Patientengruppe, welche zwei Wochen oder länger bis zu einem letzten Nachweis von *S. aureus* in ihren Nasenabstrichen in der Herz-Thorax-Chirurgie lag, waren bei drei Patienten (27,3%) identische und bei acht Patienten (72,7%) unterschiedliche *S. aureus* nachweisbar ($p = 0,603$), siehe Tabelle 3.5.3.y.

Tabelle 3.5.3.y: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer

Aufenthaltsdauer	Änderung		Summe
	ja	nein	
< 2 Wochen	7	1	8
≥ 2 Wochen	8	3	11
Summe	15	4	19

Unter den sechs Patienten, die eine Liegedauer zwischen zwei und drei Wochen hatten, gab es zwei (33,3%), deren *S. aureus* sich nicht veränderten, versus zwei Personen (15,4%) in der Gruppe, welche länger oder kürzer im Krankenhaus lag. Darüber hinaus fanden sich vier Patienten (66,7%) in der Gruppe mit einer Liegedauer zwischen zwei und drei Wochen, deren *S. aureus* Unterschiede aufwiesen, versus elf (84,6%) in der Vergleichsgruppe ($p = 0,557$), hierzu siehe Tabelle 3.5.3.z.

Tabelle 3.5.3.z: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer

Aufenthaltsdauer	Änderung		Summe
	ja	nein	
2 Wochen ≤ 3 Wochen	4	2	6
nicht 2 Wochen ≤ 3 Wochen	11	2	13
Summe	15	4	19

Fünf Patienten hatten bis zum Zeitpunkt des letzten nasalen *S.-aureus*-Nachweises drei Wochen oder länger im Universitätsklinikum verbracht. Einer (20%) von ihnen wies bei jedem *S.-aureus*-Nachweis ein identisches Bakterium auf während vier Patienten (80%) zu verschiedenen Zeitpunkten von unterschiedlichen *S. aureus* kolonisiert wurden. Unter den Patienten mit einem kürzeren Aufenthalt gab es drei Personen (21,4%) mit sukzessiver Kolonisation durch identische und elf Personen (78,6%) mit Kolonisation durch unterschiedliche *S. aureus* ($p = 1,000$), siehe Tabelle 3.5.3.zz.

Tabelle 3.5.3.zz: Änderung der nasalen *S. aureus* in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer

Aufenthaltsdauer	Änderung		Summe
	ja	nein	
≥ 3 Wochen	4	1	5
< 3 Wochen	11	3	14
Summe	15	4	19

4 Diskussion

Staphylococcus aureus ist ein bedeutendes fakultativ pathogenes Bakterium, welches eine Vielzahl von nosokomialen als auch ambulant erworbenen Infektionen hervorrufen kann (3,37,46,60,102,116,138,144,157,173,175). Das Vorkommen einer Kolonisation durch *S. aureus* ist auch beim gesunden Menschen bekannt, wobei der Nasenvorhof am häufigsten kolonisiert ist (36,51,139,140,188). Spätestens seit von Eiff et al. zeigten konnten, dass Infektionen durch *S. aureus* häufig endogenen Ursprungs sind und ein Kausalzusammenhang zwischen nasaler Kolonisation und sukzessiver Infektion anzunehmen ist, gebührt gerade der Besiedlung des Nasenvorhofs erhöhte Aufmerksamkeit (176).

Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass vor allem bei longitudinaler Betrachtung zwischen verschiedenen Carrier-Status - persistierenden, intermittierenden und Nicht-Trägern - unterschieden werden kann (62,107,152,185). Da es an einer allgemein anerkannten Definition der einzelnen Carrier-Status fehlt, variieren die Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Status erheblich. Unter den von Nouwen untersuchten Freiwilligen fanden sich 29% persistierende Carrier, van Belkum bestimmte den Anteil persistierender Träger auf 29%, Eriksen auf 14,4% (43,121,168). Des weiteren gibt es Hinweise darauf, dass persistierende Carrier häufig von einem dominanten Stamm kolonisiert werden. So fand Gould bereits 1954, dass unter den von ihm untersuchten Medizinstudenten die gelegentlichen nasalen *S.-aureus*-Träger zu verschiedenen Zeitpunkten von unterschiedlichen Phagentypen kolonisiert wurden, was sie von den intermittierenden und persistierenden Trägern unterschied (53). Van den Bergh konnte zeigen, dass bei allen persistierenden Trägern, welche in einem initialen 12-wöchentlichen Screening mit wöchentlicher Nasenabstrichentnahme in allen Abstrichen einen *S. aureus* aufwiesen, nach acht Jahren ebenfalls eine nasale Kolonisation durch *S. aureus* vorlag (169). Eine Genotypisierung der Isolate der einzelnen Probanden ergab, dass die acht Jahre später isolierten *S. aureus* eine genetische Verwandtschaft zu den zuvor in der Nase des gleichen Individuums anwesenden *S. aureus* aufwiesen. Personen, bei denen sich im initialen Screening in weniger als 100% der Abstriche ein *S. aureus* fand, zeigten in dem einzigen nach acht Jahren gewonnenen Abstrich nicht nur seltener einen *S. aureus*, sondern es bestand auch keine genetische Verwandtschaft zwischen den Isolaten. Des weiteren zeigte ein von Hu durchgeführter Vergleich der Pulsfeld-Gel-Elektrophoresemuster von *S. aureus*

persistierender Carrier, die zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Nase isoliert wurden, eine vollständige Übereinstimmung (62). Ebenso wiesen die von Van Belkum untersuchten Personen mit einem hohen Carrier-Index (Anzahl *S.-aureus*-positiver Nasenabstriche zu Anzahl der von einer Person gewonnenen Nasenabstriche insgesamt) weniger sich in der in der RAPD-Analyse (random amplification of polymorphic DNA) unterscheidende *S. aureus* auf als Personen mit einem niedrigen Carrier-Index (168).

Die vorliegende Arbeit wurde im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen an hospitalisierten Patienten durchgeführt. Fünf der 19 Patienten wiesen zu allen Untersuchungszeitpunkten eine nasale *S.-aureus*-Kolonisation auf (Carrier-Index 1,0). Bei einem dieser fünf Patienten konnte aus allen Nasenabstrichen ein hinsichtlich biochemischem Muster, Antibiotikaresistenz, Phagentypisierung, Pulsfeld-Gel-Elektrophoresemuster und spa-Typisierung identischer *S. aureus* nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass vier der fünf persistierenden Carrier zu verschiedenen Zeitpunkten von nicht identischen *S. aureus* kolonisiert wurden. Hierbei sind die Differenzen zwischen den einzelnen Isolaten eines Individuums jedoch gering. Es kam zu keiner Änderung des spa-Typs, in der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese trat höchstens eine Ein-Banden-Differenz auf. Legt man die von Tenover et al. vorgeschlagene Interpretation von PFGE-Mustern zu Grunde (160), so weisen diese Isolate eine enge genetische Verwandtschaft zu den zuvor von dem gleichen Patienten isolierten *S. aureus* auf.

Jedoch fanden sich auch unter den 14 Patienten, welche intermittierend kolonisiert waren, drei, deren nasale *S. aureus* aus den sukzessiven Abstrichen identisch waren. Hierbei handelt es sich um Personen mit einem nasalen Carrier-Index von 0,2 bis 0,66. Bei weiteren sechs Patienten aus der Gruppe der intermittierenden Carrier fanden sich unterschiedliche *S. aureus*, wobei auch diese als genetisch nahe verwandt bezeichnet werden können. Im Gegensatz zu der Gruppe der persistierenden Träger fanden sich unter den intermittierenden Trägern fünf Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie zu einem Ersatz eines *S.-aureus*-Stammes durch einen anderen, nicht verwandten, Stamm gekommen ist. Die Differenz im PFGE-Bandenmuster betrug mindestens sieben Abweichungen. Zudem imponierte eine Änderung des spa-Typs.

Insgesamt konnte der in der Literatur beschriebene Zusammenhang der Persistenz eines Stammes bei nicht hospitalisierten Personen mit einem hohen Carrier-Index für Patienten in direktem zeitlichen Zusammenhang mit einem stationären Krankenhausaufenthalt nicht nachgewiesen werden. Umgekehrt zeigte sich jedoch, dass ein Austausch eines Stammes gegen einen anderen, welcher nicht mit ersterem

genetisch verwandt war, nur bei intermittierenden Carriern auftrat. Die Tatsache, dass sich unter den intermittierenden Carriern auch Patienten fanden, welche durchgehend von einem Stamm kolonisiert waren, könnte durch den kurzen Untersuchungszeitraum zu erklären sein. Dieser mag zu kurz gewesen sein, um den Ersatz des einen durch einen anderen Stamm zu beobachten. Möglicherweise wurden einige persistierende Carrier als intermittierende Carrier mit durchgehender Besiedlung durch einen Stamm fehlklassifiziert. Zudem könnte dies durch eine falsche Entnahmetechnik oder Fehler bei Aufarbeitung des Abstrichmaterials zustande gekommen sein, so dass trotz vorhandener Besiedlung kein *S. aureus* nachgewiesen werden konnte. Da bei den drei Patienten jedoch mehrere negative Abstriche vorlagen (bei einem Patienten gab es acht *S.-aureus*-negative Abstriche) sowie die Abstrichentnahme und deren anschließende Aufarbeitung immer auf die gleiche Weise erfolgte, scheint diese Annahme das Ergebnis nicht hinreichend zu erklären.

Zudem ist es denkbar, dass direkt mit einem Krankenhausaufenthalt verbundene Faktoren einen hohen Selektionsdruck erzeugen und bewirken, dass es zu kleinen Veränderungen des residenten Stammes bei einigen persistierenden Carriern kommt. Nouwen konnte zeigen, dass die nasale Keimzahl von *S. aureus* bei intermittierenden Carriern geringer ist (121). Dies könnte dazu führen, dass trotz Persistenz der Kolonisation die Besiedlung zu einigen Zeitpunkten nicht nachgewiesen wird. So ist es denkbar, dass Menschen, welche unter ambulanten Bedingungen als intermittierende Carrier einen Stamm eine Zeit lang tragen, ihn dann verlieren und durch einen anderen besiedelt werden, diesen unter den Krankenhausbedingungen nicht so schnell abgeben und er stattdessen in niedriger Keimzahl länger persistiert. Dieses vorausgesetzt ist es möglich, dass es bei Persistenz der Kolonisation trotz fehlendem Nachweis unter Krankenhausbedingungen in einigen Fällen zu einer Veränderung des initial angetroffenen Stammes statt zu einem Austausch durch einen anderen kam.

Die Untersuchung des Einflusses möglicher persönlicher und klinischer Faktoren sowie von Vorerkrankungen auf die Persistenz, den Austausch oder die Veränderung eines Stammes konnte keinen signifikanten Risikofaktor nachweisen. Einzig für Operationen an den Herzklappen konnte im Vergleich zu den anderweitigen, bei den 19 Patienten durchgeführten, Operationen ein protektiver Effekt für den Ersatz des die Nase kolonisierenden Stammes nachgewiesen werden ($p = 0,045$).

Für den fehlenden Nachweis signifikanter Risikofaktoren können verschiedene Gründe ursächlich sein. Die Erhebung von persönlichen Merkmalen sowie der Vorerkrankungen erfolgte über eine Anamnese des Patienten, vorhergehende

Arztbriefe lagen nicht vor, so dass es zu falschen Angaben gekommen sein kann. Darüber hinaus war die Größe des in die Studie eingegangenen Patientenkollektivs mit 19 Personen sehr gering. In einigen Fällen trafen die erhobenen Faktoren auf sehr wenige Patienten zu. Ebenfalls ist es möglich, dass die erfassten Risikofaktoren tatsächlich wenig bedeutsam in ihrem Einfluss sind, jedoch entscheidende Faktoren nicht miterfasst wurden.

Eine von von Eiff et al. durchgeführte Studie zeigte, dass mindestens 50% der Patienten mit *S.-aureus*-Bakteriämie zuvor mit einem identischen Stamm nasal kolonisiert waren (176). Auch Wertheim fand, dass 80% der invasiven, aus dem Blut isolierten *S. aureus* identisch mit *S. aureus* waren, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus in der Nase nachgewiesen werden konnten (184). In der vorliegenden Arbeit lagen bei nur vier Patienten *S. aureus* aus klinischen Abstrichen vor. Während sich bei einem Patienten zunächst ein *S. aureus* in einem Trachelabstrich fand bevor ein identischer Stamm aus einem Nasenabstrich isoliert werden konnte, fand sich bei einem anderen Patienten ein später in einem Sternal- und einem Wundabstrich nachgewiesener *S. aureus* initial in der Nase. In beiden Fällen fanden sich weitere *S. aureus* in klinischen Abstrichen (zwei bzw. neun weitere Stämme), welche zu keinem Zeitpunkt die Nase kolonisierten, jedoch eine nahe genetische Verwandtschaft zu den die Nase besiedelnden Stämmen aufwiesen. Keine Übereinstimmung zwischen den die Nase besiedelnden *S. aureus* und *S. aureus* aus klinischen Abstrichen gab es bei zwei weiteren Patienten. Bei einem der beiden war der aus einem Wundabstrich isolierte *S. aureus* ebenfalls genetisch eng verwandt mit den *S. aureus* in der Nase des Patienten. Im anderen Fall wies der *S. aureus* aus einem Rachenabstrich einen anderen spa-Typ auf. Durch Kombination verschiedener Typisierungsmethoden sowie biochemischer Charakterisierung und Einbeziehung der Antibiotikaresistenz entstand in der vorliegenden Arbeit eine weitere Differenzierung zwischen den einzelnen Stämmen. Werden nur die Ergebnisse der PFGE berücksichtigt, so fand sich bei zwei Patienten (50%) ein später in den klinischen Abstrichen isolierter *S. aureus* zunächst in der Nase. In den beiden anderen Fällen konnte ein bestimmter *S.-aureus*-Stamm vor Auftreten im Nasenvorhof aus einem klinischen Abstrich gewonnen werden. Bei beiden Patienten fand sich in den klinischen Abstrichen ein weiterer *S. aureus* mit anderem PFGE-Bandenmuster. Für diese Arbeit waren keine aus Blutproben isolierten Keime verfügbar. Unter ausschließlicher Berücksichtigung des PFGE-Bandenmusters findet sich hier ein vergleichbares Ergebnis wie in der von von Eiff et al. durchgeführten Arbeit. Letztere hatte in einem

ersten Studienteil auch gezeigt, dass die aus dem Blut isolierten *S. aureus* identisch zu den aus klinischen Proben vom mutmaßlichen Ort der Infektion waren.

Bei vier Patienten der vorliegenden Studie lag zu einzelnen Zeitpunkten eine nasale Simultankolonisation durch mehrere *S. aureus* vor, wobei in drei Fällen eine nahe genetische Verwandtschaft zwischen diesen Isolaten bestand. Bei zwei weiteren Patienten konnte zu zwei Zeiten eine Simultankolonisation nachgewiesen werden. Bei einem Patienten waren die gleichzeitig vorkommenden Isolate jeweils eng genetisch verwandt, bei dem anderen Patienten wiesen die zeitgleichen Isolate untereinander große Differenzen im PFGE-Bandenmuster sowie einen anderen spa-Typ auf. Nach einem von Cespedes entwickelten mathematischen Modell tragen ~6,6 % aller nasal mit *S. aureus* kolonisierten Menschen simultan mehr als einen Stamm im Nasenvorhof (18). In diesem Modell wurden zwei *S. aureus* als unterschiedliche Stämme bezeichnet, sofern ein anderer spa-Typ und in der PFGE eine Bandendifferenz von mehr als drei Banden vorlag. Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzung liegt in dieser Arbeit in 3 von 48 *S.-aureus*-positiven Abstrichen eine Simultankolonisation vor. Dieses entspricht 6,25% und stimmt damit mit der nach Cepedes zu erwartenden Häufigkeit überein. Werden auch gleichzeitige Kolonisationen durch verwandte Stämme miteingerechnet, liegt die Rate der Simultankolonisation in den positiven Abstrichen bei ~16,7%. Auffällig ist, dass kein Patient, bei dem über den gesamten Studienverlauf ein identischer Keim nachgewiesen wurde, von einer gleichzeitigen Kolonisation durch mehrere *S. aureus* betroffen war. Umgekehrt bedeutet dies, dass bei allen Patienten mit Simultankolonisation im Verlauf eine Änderung der nasalen *S.-aureus*-Besiedlung auftrat. In einem einzigen Fall trat in der Nase ein Ersatz eines Stammes durch einen anderen, nicht verwandten Stamm auf. Hier bestand die Simultankolonisation im letzten positiven Abstrich. Bei den fünf weiteren Patienten kam es im Verlauf - nach nachgewiesener gleichzeitiger Besiedlung durch mehrere *S. aureus* - zu einer Änderung der nasalen *S.-aureus*-Flora durch Nachweis anderer verwandter Stämme. Es ist denkbar, dass die Simultankolonisation ein Faktor ist, welche eine Veränderung begünstigt (18). Andersherum ist es aber auch möglich, dass es in einem einzelnen Bakterium eines Stammes, der den Nasenvorhof besiedelt, zu Mutationen gekommen ist, wobei die Verwandtschaft zum Ursprungsstamm noch erkennbar ist. Eine Simultankolonisation mit verwandten Stämmen könnte ein zeitlich begrenztes Phänomen sein, welches so lange existiert, bis sich einer der Stämme dauerhaft durchgesetzt hat.

Über den Studienverlauf war jeder Patient mit durchschnittlich $\sim 2,4$ unterschiedlichen *S. aureus* nasal kolonisiert, wobei dies für die persistierenden Carrier $\sim 2,6$ und für die intermittierenden Träger $\sim 2,4$ Stämme waren. Diese Daten stehen im Einklang mit Leedom, welche die mittlere Stammanzahl mit $2,75 \pm 0,88$ für persistierende Träger und etwas geringer mit $2,18 \pm 0,44$ für nicht-persistierende Träger bestimmt hatte (98). Leedom's Daten beruhen einzig auf einer Phagentypisierung, wohingegen in der vorliegenden Arbeit verschiedene Typisierungsmethoden zur Differenzierung der *S.-aureus*-Stämme verwendet wurden. Zierdt beziffert die Stammanzahl auf 2,8, wobei seiner Arbeit Proben aus dem gesamten oberen Respirationstrakt zu Grunde lagen und die Patienten mehrfach, teilweise über viele Jahre untersucht wurden (195). Auch er verwendete einzig die Phagentypisierung.

Leedom, welche ebenfalls hospitalisierte Patienten untersuchte und wöchentliche Nasenabstriche sowie einen Nasenabstrich bei Aufnahme nahm, fand, dass sich der prozentuale Anteil von nasalen *S.-aureus*-Trägern mit dem Krankenhausaufenthalt vergrößerte (98). Noble machte dieselbe Beobachtung, wobei die Rate neuer *S.-aureus*-Carrier abhängig von der Länge des Krankenhausaufenthalts war (117). Des weiteren konnte er zeigen, dass Patienten, die im Krankenhaus eine nasale Kolonisation erworben hatten, diesen *S.-aureus*-Stamm nach Entlassung schneller wieder abgaben als Patienten, welche bei Entlassung mit dem identischen Stamm wie bei Aufnahme kolonisiert waren. Lediglich zwei der 19 Patienten in der vorliegenden Arbeit wiesen bei Aufnahme keine Kolonisation mit *S. aureus* auf. Einer der beiden blieb während des gesamten stationären Aufenthalts negativ und wies erst in den zwei Wochen und zwei Monate nach Entlassung durchgeführten Abstrichen nacheinander zwei unterschiedliche *S.-aureus*-Stämme auf. Der zweite Patient wurde in Woche sieben des stationären Aufenthalts positiv und nach vorübergehend fehlendem *S.-aureus*-Nachweis, in Woche zehn nochmals von einem gleichen *S. aureus* kolonisiert. Von ihm liegen keine Abstriche nach Entlassung vor. Aufgrund der geringen Patientenanzahl mit negativem Aufnahmeabstrich und unterschiedlichem Verhalten der *S.-aureus*-Kolonisation bei beiden Patienten kann hier keine Aussage über die Entwicklung der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation bei initial negativem Abstrich gemacht werden. Im Vergleich hierzu lagen die Patientenzahlen in den von Leedom und Noble durchgeführten Studien deutlich höher.

Unter den 13 Patienten, die nach Entlassung Nasenabstriche an das Institut zurücksendeten, fanden sich vier, welche nach dem Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu dem letzten Abstrich vor Entlassung negativ wurden. Davon waren drei

bei Entlassung mit einem im Krankenhaus neu aufgetretenen Stamm, der in allen Fällen genetisch mit dem Aufnahmestamm verwandt war, kolonisiert. Vier Patienten wurden positiv. Weitere vier Patienten – alle mit einem Carrier-Index von 1,0 - waren weiterhin kolonisiert. Hiervon wiesen zwei Patienten zwei Wochen nach Entlassung denselben Stamm wie bei Aufnahme auf. Ein weiterer Patient, bei dem zuvor nie ein *S. aureus* nachgewiesen werden konnte, wurde erst nach Entlassung nasal kolonisiert. Dieses heterogene Ergebnis deutet darauf hin, dass die Entlassung aus einer stationären Behandlung kein entscheidender Faktor für den Carrier-Status ist. Dreiviertel der Patienten, die ihre Kolonisation verloren, sind Patienten, die vor Entlassung eine Kolonisation mit einem im Vergleich zur Aufnahme veränderten oder ausgetauschten Stamm aufwiesen. Dies gilt auch für zwei der vier Patienten, bei denen ein Fortbestehen der Kolonisation beobachtet werden konnte, wobei es bei einem Patienten nach Entlassung zu einer weiteren Veränderung kam. Insgesamt wären hier jedoch mehrere Abstriche in kürzeren Intervallen wünschenswert gewesen, da gerade bei intermittierenden Carriern ein einmalig positiver oder negativer Abstrich keine Aussage über die längerfristige Trägerschaft nach dem stationären Aufenthalt zulässt. Dies gilt ebenso für die von Noble durchgeführte Arbeit, der aus dem Ergebnis eines Nasenabstrichs bei einer Wiederaufnahme ins Krankenhaus Rückschlüsse auf die Trägerschaft nach Beendigung der vorherigen stationären Therapie zog (117). Zudem liegt dort kein einheitliches Zeitfenster für diesen Abstrich vor, da die Wiederaufnahme der Patienten am ehesten in unterschiedlichen Zeitintervallen nach ihrer Entlassung erfolgte.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es im Rahmen des Krankenhausaufenthalts bei der Hälfte der Patienten zu einer Veränderung der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation mit Nachweis eines genetisch verwandten Stammes kommt. Ein Austausch des residenten *S.-aureus*-Stammes durch einen gänzlich unterschiedlichen *S.-aureus*-Stamm wurde in ~26% der Fälle beobachtet. Insgesamt war der sukzessive Nachweis eines verwandten *S. aureus* in der Gruppe der persistierenden Carrier circa doppelt so häufig wie in der Gruppe der intermittierenden Carrier (80% versus 43%), wohingegen sich ein Austausch durch einen absolut differenten Stamm lediglich bei intermittierenden Carriern zeigte. Die Persistenz eines Stammes über den gesamten Studienzeitraum konnte sowohl bei 20% der persistierenden als auch bei 20% der intermittierenden Carrier nachgewiesen werden. Anzumerken ist die Vielzahl der hier verwendeten Typisierungsmethoden im

Vergleich zu den zitierten Arbeiten von Gould, Hu, Van Belkum und Van den Bergh, deren Studienergebnisse auf die Persistenz eines Stammes bei persistierenden Carriern hinweisen (53,62,168,169).

Bei 40% der Patienten, die im Verlauf durch einen verwandten *S.-aureus*-Stamm besiedelt wurden, sowie bei 20% der Personen, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt ein anderer Stamm nachgewiesen wurde, gingen die beschriebenen Veränderungen mit einer Zunahme der Antibiotikaresistenz einher. Vor diesem Hintergrund ist die Kenntnis von Risikofaktoren für eine Änderung der nasalen *S.-aureus*-Kolonisation essenziell. In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Risikofaktor nachgewiesen werden. Umgekehrt fiel jedoch auf, dass es bei keinem Patienten mit intermittierender Simultankolonisation zu einer Persistenz des Ursprungsstammes kam. Diesbezüglich sowie zur Detektion signifikanter Risikofaktoren sind weitere Studien, möglichst an einem größeren Patientenkollektiv, notwendig.

Bei 50% der Patienten fand sich eine Übereinstimmung der klinischen mit den nasalen *S.-aureus*-Isolaten. Bei diesen Patienten fanden sich jedoch zusätzlich *S. aureus* in klinischem Material, welche eine genetische Verwandtschaft mit den nasalen *S. aureus* aufwiesen. Gleiches trifft auf einen der zwei Patienten zu, bei denen die Isolate nicht übereinstimmten. Auch an dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass im Vergleich zu der von von Eiff durchgeführten Studie weniger Patienten untersucht wurden, jedoch zur Typisierung der *S.-aureus*-Stämme über die PFGE hinaus weitere Typisierungsmethoden zur Anwendung kamen (176). Im Zusammenhang mit den klinischen *S.-aureus*-Isolaten gewinnt die Kenntnis spezifischer Risikofaktoren für eine Modifikation der nasalen *S.-aureus*-Flora ebenfalls an Bedeutung.

Die Analyse von nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt gewonnenen Nasenabstrichen erbrachte ein heterogenes Ergebnis in Bezug auf Persistenz, Ende oder Wiederauftreten einer nasalen *S.-aureus*-Kolonisation, sodass der Stellenwert der Entlassung als von geringem Einfluß auf den Carrier-Status angenommen werden muss. Eine Aussage über die Bedeutung der Krankenhausaufnahme kann anhand der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden, da die Anzahl der Patienten mit initial negativem Nasenabstrich mit zwei Personen zu gering und der nasale Kolonisationsverlauf gänzlich verschieden war.

5 Literaturverzeichnis

- (1) From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin--United States, 1997. (1997) JAMA 278 (14): 1145-1146
- (2) From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus--Minnesota and North Dakota, 1997-1999. (1999) JAMA 282 (12): 1123-1125
- (3) Al Saadi MM, Al Zamil FA, Bokhary NA, Al Shamsan LA, Al Alola SA, Al Eissa YS (2009) Acute septic arthritis in children. Pediatr.Int. 51 (3): 377-380
- (4) Aly R, Shinefield HI, Strauss WG, Maibach HI (1977) Bacterial adherence to nasal mucosal cells. Infect.Immun. 17 (3): 546-549
- (5) Arbeit RD, Karakawa WW, Vann WF, Robbins JB (1984) Predominance of two newly described capsular polysaccharide types among clinical isolates of Staphylococcus aureus. Diagn.Microbiol.Infect.Dis. 2 (2): 85-91
- (6) Balaban N, Rasooly A (2000) Staphylococcal enterotoxins. Int.J.Food Microbiol. 61 (1): 1-10
- (7) Barber M, Waterworth PM (1962) Antibacterial activity of the penicillins. Br.Med.J. 1 (5286): 1159-1164
- (8) Becker K, Friedrich AW, Lubritz G, Weilert M, Peters G, Von Eiff C (2003) Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of Staphylococcus aureus isolated from blood and nasal specimens. J.Clin.Microbiol. 41 (4): 1434-1439
- (9) Bera A, Herbert S, Jakob A, Vollmer W, Gotz F (2005) Why are pathogenic staphylococci so lysozyme resistant? The peptidoglycan O-acetyltransferase OatA is the major determinant for lysozyme resistance of Staphylococcus aureus. Mol.Microbiol. 55 (3): 778-787
- (10) Bhakdi S, Tranum-Jensen J (1991) Alpha-toxin of Staphylococcus aureus. Microbiol.Rev. 55 (4): 733-751
- (11) Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR, Maibach HI, Strauss WG (1982) Importance of the keratinized epithelial cell in bacterial adherence. J.Invest.Dermatol. 79 (4): 250-253
- (12) Blaiotta G, Fusco V, von Eiff C, Villani F, Becker K (2006) Biotyping of enterotoxigenic Staphylococcus aureus by enterotoxin gene cluster (egc) polymorphism and spa typing analyses. Appl.Environ.Microbiol. 72 (9): 6117-6123

- (13) Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, et al. (1993) Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 8 (3): 235-239
- (14) Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, et al. (2004) Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 363 (9424): 1871-1872
- (15) Boris M (1968) Bacterial interference: protection against staphylococcal disease. *Bull.N.Y.Acad.Med.* 44 (10): 1212-1221
- (16) Caelli M, Porteous J, Carson CF, Heller R, Riley TV (2000) Tea tree oil as an alternative topical decolonization agent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J.Hosp.Infect.* 46 (3): 236-237
- (17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2002) *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 51 (26): 565-567
- (18) Cespedes C, Said-Salim B, Miller M, Lo SH, Kreiswirth BN, Gordon RJ, et al. (2005) The clonality of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J.Infect.Dis.* 191 (3): 444-452
- (19) Chambers HF (1997) Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin.Microbiol.Rev.* 10 (4): 781-791
- (20) Chambers HF (2001) The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg.Infect.Dis.* 7 (2): 178-182
- (21) Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR (1998) *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assessment of association with infection. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 19 (5): 328-332
- (22) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. (2003) Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N.Engl.J.Med.* 348 (14): 1342-1347
- (23) Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, Joomaye Z, Perney P, Jean-Pierre H, et al. (1999) *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. *J.Hepatol.* 30 (2): 249-253
- (24) Choi CS, Yin CS, Bakar AA, Sakewi Z, Naing NN, Jamal F, et al. (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among healthy adults. *J.Microbiol.Immunol.Infect.* 39 (6): 458-464
- (25) Chu G, Vollrath D, Davis RW (1986) Separation of large DNA molecules by contour-clamped homogeneous electric fields. *Science* 234 (4783): 1582-1585
- (26) Clayton AJ, Peacocke JE, Ewan PE (1982) Toxic shock syndrome in Canada. *Can.Med.Assoc.J.* 126 (7): 776-779

- (27) Climo MW, Patron RL, Goldstein BP, Archer GL (1998) Lysostaphin treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (6): 1355-1360
- (28) Climo MW, Ehlert K, Archer GL (2001) Mechanism and suppression of lysostaphin resistance in oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (5): 1431-1437
- (29) Cole AM, Dewan P, Ganz T (1999) Innate antimicrobial activity of nasal secretions. *Infect. Immun.* 67 (7): 3267-3275
- (30) Cole AM, Tahk S, Oren A, Yoshioka D, Kim YH, Park A, et al. (2001) Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8 (6): 1064-1069
- (31) Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al. (1997) *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16 (5): 351-357
- (32) Corrigan RM, Rigby D, Handley P, Foster TJ (2007) The role of *Staphylococcus aureus* surface protein SasG in adherence and biofilm formation. *Microbiology* 153 (Pt 8): 2435-2446
- (33) Corrigan RM, Miajlovic H, Foster TJ (2009) Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells. *BMC Microbiol.* 9: 22
- (34) Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y (2005) The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 26 (2): 166-174
- (35) Cosgrove SE (2006) The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin. Infect. Dis.* 42 Suppl 2: S82-9
- (36) Dancer SJ, Noble WC (1991) Nasal, axillary, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* among women: identification of strains producing epidermolytic toxin. *J. Clin. Pathol.* 44 (8): 681-684
- (37) Datta R, Huang SS (2008) Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin. Infect. Dis.* 47 (2): 176-181
- (38) Davies SJ, Ogg CS, Cameron JS, Poston S, Noble WC (1989) *Staphylococcus aureus* nasal carriage, exit-site infection and catheter loss in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit. Dial. Int.* 9 (1): 61-64
- (39) Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin. Infect. Dis.* 39 (6): 776-782

- (40) Decker MD, Lybarger JA, Vaughn WK, Hutcheson RH, Jr, Schaffner W (1986) An outbreak of staphylococcal skin infections among river rafting guides. *Am.J.Epidemiol.* 124 (6): 969-976
- (41) Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM (2000) Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin.Microbiol.Rev.* 13 (1): 16-34, table of contents
- (42) EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) [Hrsg] (2008) Annual Report 2007.
- (43) Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K (1995) Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol.Infect.* 115 (1): 51-60
- (44) Fleming A (2001) On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull.World Health Organ.* 79 (8): 780-790
- (45) Foster TJ (2005) Immune evasion by staphylococci. *Nat.Rev.Microbiol.* 3 (12): 948-958
- (46) Fowler VG, Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. (2005) *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 293 (24): 3012-3021
- (47) Frenay HM, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Verhoef J, et al. (1996) Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 15 (1): 60-64
- (48) Gastmeier P, Geffers C (2008) Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006? *Dtsch.Med.Wochenschr.* 133 (21): 1111-1115
- (49) Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. (2005) *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J.Clin.Invest.* 115 (11): 3117-3127
- (50) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. (2002) Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359 (9308): 753-759
- (51) Gluck U, Gebbers JO (2000) The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope* 110 (3 Pt 1): 426-428
- (52) Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. (2008) Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J.Infect.Dis.* 197 (9): 1226-1234

- (53) Gould JC, McKillop EJ (1954) The carriage of *Staphylococcus pyogenes* var. *aureus* in the human nose. *J.Hyg.(Lond)* 52 (3): 304-310
- (54) Guss B, Uhlen M, Nilsson B, Lindberg M, Sjoquist J, Sjudahl J (1984) Region X, the cell-wall-attachment part of staphylococcal protein A. *Eur.J.Biochem.* 138 (2): 413-420
- (55) Hare R, Ridley M (1958) Further studies on the transmission of *Staph. aureus*. *Br.Med.J.* 1 (5062): 69-73
- (56) Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. (1998) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 279 (8): 593-598
- (57) Herwaldt LA, Boyken LD, Coffman S, Hochstetler L, Flanigan MJ (2003) Sources of *Staphylococcus aureus* for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit.Dial.Int.* 23 (3): 237-241
- (58) Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, Hu J, Pfaller MA, Wenzel RP, et al. (2004) Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25 (6): 481-484
- (59) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J.Antimicrob.Chemother.* 40 (1): 135-136
- (60) Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. (2002) Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 288 (1): 75-81
- (61) Houck PW, Nelson JD, Kay JL (1972) Fatal septicemia due to *Staphylococcus aureus* 502A. Report of a case and review of the infectious complications of bacterial interference programs. *Am.J.Dis.Child.* 123 (1): 45-48
- (62) Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K (1995) Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. *J.Med.Microbiol.* 42 (2): 127-132
- (63) Hussain M, Becker K, von Eiff C, Peters G, Herrmann M (2001) Analogs of Eap protein are conserved and prevalent in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Clin.Diagn.Lab.Immunol.* 8 (6): 1271-1276
- (64) Hussain M, Becker K, von Eiff C, Schrenzel J, Peters G, Herrmann M (2001) Identification and characterization of a novel 38.5-kilodalton cell surface protein of *Staphylococcus aureus* with extended-spectrum binding activity for extracellular matrix and plasma proteins. *J.Bacteriol.* 183 (23): 6778-6786
- (65) Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougel C, et al. (2001) *egc*, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J.Immunol.* 166 (1): 669-677

- (66) Jevons MP (1961) "Celbenin" - resistant Staphylococci. *Br Med J* (1): 124-125
- (67) Jevons MP, Coe AW, Parker MT (1963) Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1 (7287): 904-907
- (68) Jin T, Bokarewa M, Foster T, Mitchell J, Higgins J, Tarkowski A (2004) Staphylococcus aureus resists human defensins by production of staphylokinase, a novel bacterial evasion mechanism. *J.Immunol.* 172 (2): 1169-1176
- (69) Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA (2000) Nasal carriage of Staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 21 (5): 319-323
- (70) Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al. (2002) Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin.Infect.Dis.* 35 (4): 353-358
- (71) Kanzaki H, Ueda M, Morishita Y, Akiyama H, Arata J, Kanzaki S (1997) Producibility of exfoliative toxin and staphylococcal coagulase types of Staphylococcus aureus strains isolated from skin infections and atopic dermatitis. *Dermatology* 195 (1): 6-9
- (72) Karakawa WW, Fournier JM, Vann WF, Arbeit R, Schneerson RS, Robbins JB (1985) Method for the serological typing of the capsular polysaccharides of Staphylococcus aureus. *J.Clin.Microbiol.* 22 (3): 445-447
- (73) Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. (2005) A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players. *N.Engl.J.Med.* 352 (5): 468-475
- (74) Kenner J, O'Connor T, Piantanida N, Fishbain J, Eberly B, Viscount H, et al. (2003) Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in an outpatient population. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 24 (6): 439-444
- (75) Kim T, Oh PI, Simor AE (2001) The economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Canadian hospitals. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 22 (2): 99-104
- (76) King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM (2006) Emergence of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann.Intern.Med.* 144 (5): 309-317
- (77) Kinsman OS, McKenna R, Noble WC (1983) Association between histocompatibility antigens (HLA) and nasal carriage of Staphylococcus aureus. *J.Med.Microbiol.* 16 (2): 215-220
- (78) Kirby WM (1944) Extraction of a Highly Potent Penicillin Inactivator from Penicillin Resistant Staphylococci. *Science* 99 (2579): 452-453

- (79) Kirmani N, Tuazon CU, Murray HW, Parrish AE, Sheagren JN (1978) Staphylococcus aureus carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. Arch.Intern.Med. 138 (11): 1657-1659
- (80) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin.Microbiol.Rev. 10 (3): 505-520
- (81) Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. (1995) Nasal carriage of Staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J.Infect.Dis. 171 (1): 216-219
- (82) Kluytmans JA, Manders MJ, van Bommel E, Verbrugh H (1996) Elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus in hemodialysis patients. Infect.Control Hosp.Epidemiol. 17 (12): 793-797
- (83) Knox R (1961) "Celbenin" - resistant Staphylococci. Br Med J (1): 126
- (84) Knox R (1960) A new penicillin (BRL 1241) active against penicillin-resistant staphylococci. Br.Med.J. 2 (5200): 690-693
- (85) Kock R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, et al. (2009) Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 28 (11): 1375-1382
- (86) Kollef MH, Micek ST (2006) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a new community-acquired pathogen? Curr.Opin.Infect.Dis. 19 (2): 161-168
- (87) Koning S, van Belkum A, Snijders S, van Leeuwen W, Verbrugh H, Nouwen J, et al. (2003) Severity of nonbullous Staphylococcus aureus impetigo in children is associated with strains harboring genetic markers for exfoliative toxin B, Panton-Valentine leukocidin, and the multidrug resistance plasmid pSK41. J.Clin.Microbiol. 41 (7): 3017-3021
- (88) Kresken M, Hafner D, Schmitz F-, Wichelhaus TA (2009) PEG-Resistenzstudie 2007 - Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach
- (89) Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (2004) Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2001. Int.J.Antimicrob.Agents 23 (6): 577-581
- (90) Kristian SA, Durr M, Van Strijp JA, Neumeister B, Peschel A (2003) MprF-mediated lysinylation of phospholipids in Staphylococcus aureus leads to protection against oxygen-independent neutrophil killing. Infect.Immun. 71 (1): 546-549

- (91) Krivan HC, Roberts DD, Ginsburg V (1988) Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNAc beta 1-4Gal found in some glycolipids. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 85 (16): 6157-6161
- (92) Krstić RV [Hrsg] (1991) Human microscopic anatomy. An atlas for students of medicine and biology. Springer, Berlin
- (93) Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. (2006) Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J.Infect.Dis.* 193 (2): 172-179
- (94) Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. (2007) *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 315 (5815): 1130-1133
- (95) Lappin E, Ferguson AJ (2009) Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect.Dis.* 9 (5): 281-290
- (96) Lebon A, Labout JA, Verbrugh HA, Jaddoe VW, Hofman A, van Wamel W, et al. (2008) Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in infancy: the Generation R Study. *J.Clin.Microbiol.* 46 (10): 3517-3521
- (97) Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P (1988) Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N.Engl.J.Med.* 319 (3): 157-161
- (98) Leedom JM, Kennedy RP, Lepper MH, Jackson GG, Dowling HF (1965) Observations of the staphylococcal nasal carrier state. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 128 (1): 381-403
- (99) Letertre C, Perelle S, Dilasser F, Fach P (2003) Identification of a new putative enterotoxin SEU encoded by the *egc* cluster of *Staphylococcus aureus*. *J.Appl.Microbiol.* 95 (1): 38-43
- (100) Lina G, Boutite F, Tristan A, Bes M, Etienne J, Vandenesch F (2003) Bacterial competition for human nasal cavity colonization: role of *Staphylococcal agr* alleles. *Appl.Environ.Microbiol.* 69 (1): 18-23
- (101) Llewelyn M, Cohen J (2002) Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect.Dis.* 2 (3): 156-162
- (102) Lowy FD (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N.Engl.J.Med.* 339 (8): 520-532
- (103) Revised Road Map to the Phylum Firmicutes (2009). Online im Internet: URL: http://www.bergeys.org/outlines/Bergeys_Vol_3_Outline.pdf
- (104) Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, et al. (1990) *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N.Engl.J.Med.* 322 (8): 505-509

- (105) Lye WC, Leong SO, van der Straaten J, Lee EJ (1994) Staphylococcus aureus CAPD-related infections are associated with nasal carriage. *Adv.Perit.Dial.* 10: 163-165
- (106) Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH (2005) Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin.Infect.Dis.* 40 (7): 1058-1060
- (107) Maxwell JG, Ford CR, Peterson DE, Mitchell CR (1969) Long-term study of nasal staphylococci among hospital personnel. *Am.J.Surg.* 118 (6): 849-854
- (108) Melles DC, Taylor KL, Fattom AI, van Belkum A (2008) Serotyping of Dutch Staphylococcus aureus strains from carriage and infection. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* 52 (2): 287-292
- (109) Melly MA, Duke LJ, Liao DF, Hash JH (1974) Biological properties of the encapsulated Staphylococcus aureus M. *Infect.Immun.* 10 (2): 389-397
- (110) Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S (2003) Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus more virulent than methicillin-susceptible S. aureus? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin.Infect.Dis.* 37 (11): 1453-1460
- (111) Miles AA, Williams REO, Clayton-Cooper B (1944) The carriage of staphylococcus (pyogenes) aureus in man and its relation to wound infection. *J Pathol Bacteriol* (56): 513-524
- (112) Mongodin E, Bajolet O, Cutrona J, Bonnet N, Dupuit F, Puchelle E, et al. (2002) Fibronectin-binding proteins of Staphylococcus aureus are involved in adherence to human airway epithelium. *Infect.Immun.* 70 (2): 620-630
- (113) Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, et al. (1991) Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann.Intern.Med.* 114 (2): 107-112
- (114) Navarre WW, Schneewind O (1999) Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol.Mol.Biol.Rev.* 63 (1): 174-229
- (115) Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP, Squier C, Arbeit RD, Singh N, et al. (1999) Nasal carriage of and infection with Staphylococcus aureus in HIV-infected patients. *Ann.Intern.Med.* 130 (3): 221-225
- (116) Niederman MS (2009) Community-acquired pneumonia: the U.S. perspective. *Semin.Respir.Crit.Care.Med.* 30 (2): 179-188
- (117) Noble WC, Williams RE, Jevons MP, Shooter RA (1964) Some Aspects of Nasal Carriage of Staphylococci. *J.Clin.Pathol.* 17: 79-83
- (118) Noble WC (1974) Carriage of Staphylococcus aureus and beta haemolytic streptococci in relation to race. *Acta Derm.Venereol.* 54 (5): 403-405

- (119) Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H (2004) Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect.Immun.* 72 (11): 6685-6688
- (120) Nouwen J, Schouten J, Schneebergen P, Snijders S, Maaskant J, Koolen M, et al. (2006) *Staphylococcus aureus* carriage patterns and the risk of infections associated with continuous peritoneal dialysis. *J.Clin.Microbiol.* 44 (6): 2233-2236
- (121) Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, Boelens HA, Hofman A, van Belkum A, et al. (2004) Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin.Infect.Dis.* 39 (6): 806-811
- (122) Nouwen JL, Fieren MW, Snijders S, Verbrugh HA, van Belkum A (2005) Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int.* 67 (3): 1084-1092
- (123) O'Brien LM, Walsh EJ, Massey RC, Peacock SJ, Foster TJ (2002) *Staphylococcus aureus* clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cyokeratin 10: implications for nasal colonization. *Cell.Microbiol.* 4 (11): 759-770
- (124) Omoe K, Hu DL, Takahashi-Omoe H, Nakane A, Shinagawa K (2003) Identification and characterization of a new staphylococcal enterotoxin-related putative toxin encoded by two kinds of plasmids. *Infect.Immun.* 71 (10): 6088-6094
- (125) O'Riordan K, Lee JC (2004) *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin.Microbiol.Rev.* 17 (1): 218-234
- (126) Orwin PM, Leung DY, Donahue HL, Novick RP, Schlievert PM (2001) Biochemical and biological properties of *Staphylococcal* enterotoxin K. *Infect.Immun.* 69 (1): 360-366
- (127) Orwin PM, Fitzgerald JR, Leung DY, Gutierrez JA, Bohach GA, Schlievert PM (2003) Characterization of *Staphylococcus aureus* enterotoxin L. *Infect.Immun.* 71 (5): 2916-2919
- (128) Pantucek R, Doskar J, Ruzickova V, Kasperek P, Oracova E, Kvardova V, et al. (2004) Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. *Arch.Virol.* 149 (9): 1689-1703
- (129) Patron RL, Climo MW, Goldstein BP, Archer GL (1999) Lysostaphin treatment of experimental aortic valve endocarditis caused by a *Staphylococcus aureus* isolate with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 43 (7): 1754-1755
- (130) Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, et al. (2003) Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J.Clin.Microbiol.* 41 (12): 5718-5725
- (131) Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. (2002) Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N.Engl.J.Med.* 346 (24): 1871-1877

- (132) Peschel A, Jack RW, Otto M, Collins LV, Staubitz P, Nicholson G, et al. (2001) Staphylococcus aureus resistance to human defensins and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with l-lysine. *J.Exp.Med.* 193 (9): 1067-1076
- (133) Peschel A (2002) How do bacteria resist human antimicrobial peptides? *Trends Microbiol.* 10 (4): 179-186
- (134) Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. (2006) Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat.Rev.Microbiol.* 4 (4): 295-305
- (135) Proft T, Fraser JD (2003) Bacterial superantigens. *Clin.Exp.Immunol.* 133 (3): 299-306
- (136) Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. (1996) Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am.J.Med.* 100 (5): 509-516
- (137) Resch A, Wilke M, Fink C (2009) The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in German hospitals. *Eur.J.Health.Econ.* 10 (3): 287-297
- (138) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit.Care Med.* 27 (5): 887-892
- (139) Ridley M (1959) Perineal carriage of Staph. aureus. *Br.Med.J.* 1 (5117): 270-273
- (140) Rimland D, Roberson B (1986) Gastrointestinal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J.Clin.Microbiol.* 24 (1): 137-138
- (141) Robert-Koch-Institut (aktualisierte Fassung Sept. 2009) Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA, RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte.
- (142) Roche FM, Meehan M, Foster TJ (2003) The Staphylococcus aureus surface protein SasG and its homologues promote bacterial adherence to human desquamated nasal epithelial cells. *Microbiology* 149 (Pt 10): 2759-2767
- (143) Rolinson GN (1961) "Celbenin" - resistant Staphylococci. *Br Med J* (1): 125-126
- (144) Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A (1999) The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals. *Emerg.Infect.Dis.* 5 (1): 9-17
- (145) Ruef C, Fanconi S, Nadal D (1996) Sternal wound infection after heart operations in pediatric patients associated with nasal carriage of Staphylococcus aureus. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 112 (3): 681-686

- (146) Schaffer AC, Lee JC (2008) Vaccination and passive immunisation against *Staphylococcus aureus*. *Int.J.Antimicrob.Agents* 32 Suppl 1: S71-8
- (147) Schneewind O, Model P, Fischetti VA (1992) Sorting of protein A to the staphylococcal cell wall. *Cell* 70 (2): 267-281
- (148) Schwartz DC, Cantor CR (1984) Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell* 37 (1): 67-75
- (149) Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B (2001) "Cloud" health-care workers. *Emerg.Infect.Dis.* 7 (2): 241-244
- (150) Shinefield HR, Boris M, Ribble JC, Cale EF, Eichenwald HF (1963) Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with *Staphylococcus aureus*. III. The Georgia epidemic. *Am.J.Dis.Child.* 105: 663-673
- (151) Shinefield HR, Wilsey JD, Ribble JC, Boris M, Eichenwald HF, Dittmar CI (1966) Interactions of staphylococcal colonization. Influence of normal nasal flora and antimicrobials on inoculated *Staphylococcus aureus* strain 502A. *Am.J.Dis.Child.* 111 (1): 11-21
- (152) Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, et al. (2000) Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J.Infect.Dis.* 182 (1): 359-362
- (153) Shuter J, Hatcher VB, Lowy FD (1996) *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. *Infect.Immun.* 64 (1): 310-318
- (154) Sissolak D, Geusau A, Heinze G, Witte W, Rotter ML (2002) Risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in infectious disease patients, including patients infected with HIV, and molecular typing of colonizing strains. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 21 (2): 88-96
- (155) Smith IM, Vickers AB (1960) Natural history of 338 treated and untreated patients with staphylococcal septicaemia (1936-1955). *Lancet* 1 (7138): 1318-1322
- (156) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. (1999) Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N.Engl.J.Med.* 340 (7): 493-501
- (157) Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO (1996) Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin.Infect.Dis.* 23 (2): 255-259
- (158) Stewart GT, Holt RJ (1963) Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *Br.Med.J.* 1 (5326): 308-311

- (159) Supersac G, Prevost G, Piemont Y (1993) Sequencing of leucocidin R from *Staphylococcus aureus* P83 suggests that staphylococcal leucocidins and gamma-hemolysin are members of a single, two-component family of toxins. *Infect.Immun.* 61 (2): 580-587
- (160) Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J.Clin.Microbiol.* 33 (9): 2233-2239
- (161) Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, Sheagren JN (1975) *Staphylococcus aureus* among insulin-injecting diabetic patients. An increased carrier rate. *JAMA* 231 (12): 1272
- (162) Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C, et al. (2010) *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J.Infect.Dis.* 202 (7): 1031-1040
- (163) Tuchscher L, Medina E, Hussain M, Volker W, Heitmann V, Niemann S, et al. (2011) *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *EMBO Mol.Med.* 3 (3): 129-141
- (164) Ubukata K, Nonoguchi R, Matsushashi M, Konno M (1989) Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J.Bacteriol.* 171 (5): 2882-2885
- (165) Uehara Y, Nakama H, Agematsu K, Uchida M, Kawakami Y, Abdul Fattah AS, et al. (2000) Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *J.Hosp.Infect.* 44 (2): 127-133
- (166) Uhlen M, Guss B, Nilsson B, Gatenbeck S, Philipson L, Lindberg M (1984) Complete sequence of the staphylococcal gene encoding protein A. A gene evolved through multiple duplications. *J.Biol.Chem.* 259 (3): 1695-1702
- (167) Van Belkum A, Riewarts Eriksen NH, Sijmons M, Van Leeuwen W, Van den Bergh M, Kluytmans J, et al. (1997) Coagulase and protein A polymorphisms do not contribute to persistence of nasal colonisation by *Staphylococcus aureus*. *J.Med.Microbiol.* 46 (3): 222-232
- (168) van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. (2009) Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *J.Infect.Dis.* 199 (12): 1820-1826
- (169) VandenBergh MF, Yzerman EP, van Belkum A, Boelens HA, Sijmons M, Verbrugh HA (1999) Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. *J.Clin.Microbiol.* 37 (10): 3133-3140

- (170) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. (2003) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg.Infect.Dis.* 9 (8): 978-984
- (171) Verdier I, Durand G, Bes M, Taylor KL, Lina G, Vandenesch F, et al. (2007) Identification of the capsular polysaccharides in *Staphylococcus aureus* clinical isolates by PCR and agglutination tests. *J.Clin.Microbiol.* 45 (3): 725-729
- (172) Verhoef J, Schmitz F- (1999) *Staphylococci and Other Micrococcaceae*. In: Armstrong D, Cohen J (Hrsg) *Infectious Diseases*. Mosby, London, Bd. 2, 1. Aufl., S. 13.1-13.12
- (173) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit.Care Med.* 34 (2): 344-353
- (174) von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, Rolauffs B, Lindner N, Winkelmann W, et al. (1997) Recovery of small colony variants of *Staphylococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin.Infect.Dis.* 25 (5): 1250-1251
- (175) von Eiff C, Kipp F, Peters G (2000) Pathogenesis, diagnosis and prevention of implant-associated infection. *Internist (Berl)* 41 (11): 1180-2, 1184-8
- (176) von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N.Engl.J.Med.* 344 (1): 11-16
- (177) von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, Becker K (2004) Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 49 (3): 157-162
- (178) von Eiff C, Becker K (2008) *Staphylococcus-aureus-Infektionen*. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M (Hrsg) *Klinische Infektiologie*. Elsevier, Urban&Fischer, München, 2. Aufl., S. 751-762
- (179) Waldvogel FA (2000) *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, Bd. 2, 5. Aufl., S. 2069-2092
- (180) Wanten GJ, van Oost P, Schneeberger PM, Koolen MI (1996) Nasal carriage and peritonitis by *Staphylococcus aureus* in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *Perit.Dial.Int.* 16 (4): 352-356
- (181) Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, et al. (2004) Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat.Med.* 10 (3): 243-245

- (182) Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, Pohle HD (1992) Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 11 (11): 985-989
- (183) Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH, et al. (2004) Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J.Hosp.Infect.* 56 (4): 321-325
- (184) Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. (2004) Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 364 (9435): 703-705
- (185) Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect.Dis.* 5 (12): 751-762
- (186) Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W (2006) Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 27 (8): 863-867
- (187) Wertheim HF, Walsh E, Choudhury R, Melles DC, Boelens HA, Miajlovic H, et al. (2008) Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans. *PLoS Med.* 5 (1): e17
- (188) Williams RE (1963) Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol.Rev.* 27: 56-71
- (189) Witte W (2008) Zum Auftreten von caMRSA "USA-300" bei MSM in Deutschland. *Epid. Bull.* (11): 88-89
- (190) Witte W (2008) MRSA: Sekundäre Linezolidresistenz bei einem Patienten mit Beatmungspneumonie. *Epid. Bull.* (9): 73-74
- (191) Witte W (2008) *Staphylococcus ssp.* In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Infektiologie Freiburg (Hrsg) GERMAP 2008 Antibiotikaresistenz und -Verbrauch - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH
- (192) Witte W (2009) Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2008. *Epid. Bull.* (17): 155-160
- (193) Wos-Oxley ML, Plumeier I, von Eiff C, Taudien S, Platzer M, Vilchez-Vargas R, et al. (2010) A poke into the diversity and associations within human anterior nares microbial communities. *ISME J.* 4 (7): 839-851

(194) Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. (1986) Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. N.Engl.J.Med. 315 (2): 91-96

(195) Zierdt CH (1982) Long-term Staphylococcus aureus carrier state in hospital patients. J.Clin.Microbiol. 16 (3): 517-520

(196) Zimakoff J, Bangsgaard Pedersen F, Bergen L, Baago-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, et al. (1996) Staphylococcus aureus carriage and infections among patients in four haemo- and peritoneal-dialysis centres in Denmark. The Danish Study Group of Peritonitis in Dialysis (DASPID). J.Hosp.Infect. 33 (4): 289-300

6 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Becker für die Überlassung des Themas sowie die konstruktiven Ratschläge bei der Verfassung der Dissertation.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. C. von Eiff für seine Unterstützung und Begleitung der Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. J. Seggewiß danke ich für die theoretische Hilfe bei der Durchführung der praktischen Arbeit.

Angela Eggemann, die stets ein offenes Ohr und Zeit hatte, danke ich herzlich für die sehr hilfreiche Einführung in die Labortätigkeit und die vielen guten Ratschläge.

Darüber hinaus möchte ich allen übrigen medizinisch-technischen Assistentinnen am Institut danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die die Durchführung und Fertigstellung der Arbeit immer mit Interesse verfolgt und mich motivierend und mit Ratschlägen unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei meinem Mann für die konstruktiven Gespräche, sein Verständnis sowie die moralische Unterstützung.

7 Lebenslauf

8 Anhang

8.1 Ergebnisse der biochemischen Testungen

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AMY	APPA	LeuA	AlaA	dRIB	NOVO	dRAF	OPTO	PIPLC
1	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
1	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

2	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
2	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

3	a	n	n	n	p	n	p	n	n	p	n
3	y	n	n	n	p	n	p	n	n	p	n

4	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
4	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

5	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
5	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

6	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
6	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
6	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
6	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
6	z	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

7	a (1)	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
7	2w (2)	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AMY	APPA	LeuA	AlaA	dRIB	NOVO	dRAF	OPTO	PIPLC
8	2w + 5	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	2w + 6	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	3w	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	6w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	6w + 5	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	7w	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	8w + 5	r	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	9w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
8	9w	t	n	n	n	n	n	n	n	p	n

9	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
9	a	n	n	n	n	n	p	n	n	p	n
9	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

10	a (1)	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	2w + 3 (2)	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	2w + 3 (2)	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	4w (2)	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	4w (2)	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	4w + 6 (2)	st	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	4w + 6 (2)	g	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	11w + 1 (2)	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	11w + 1 (2)	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	21w (2)	st	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	21w (2)	st	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	21w (2)	st	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	22w (2)	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
10	22w + 5 (2)	g	n	n	n	n	n	n	n	p	n

11	a	n	n	n	n	n	p	n	n	p	n
11	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
11	1w	n	n	n	n	n	p	n	n	p	n
11	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
11	2w	n	n	n	n	n	p	n	n	p	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AMY	APPA	LeuA	AlaA	dRIB	NOVO	dRAF	OPTO	PIPLC
12	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
12	a + 3	r	n	n	n	n	n	n	n	p	n
12	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
12	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

13	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
13	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
13	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
13	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
13	1w	w	n	n	n	n	n	n	n	p	n
13	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

14	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
14	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
14	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
14	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
14	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
14	z	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

15	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
15	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
15	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

16	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
16	2w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

17	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
17	1w	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
17	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
17	z	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

18	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
18	z	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AMY	APPA	LeuA	AlaA	dRIB	NOVO	dRAF	OPTO	PIPLC
19	a	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n
19	y	n	n	n	n	n	n	n	n	p	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	CDEX	ProA	TyrA	ILATk	NC6.5	O129R	dXYL	AspA	BGURr
1	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
1	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

2	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
2	2w	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n

3	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
3	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

4	a	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
4	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

5	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
5	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

6	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
6	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
6	1w	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
6	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
6	z	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

7	a (1)	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
7	2w (2)	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

8	2w + 5	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	2w + 6	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	3w	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	6w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	6w + 5	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	7w	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	8w + 5	r	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	9w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
8	9w	t	n	n	n	p	p	p	n	n	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	CDEX	ProA	TyrA	ILATk	NC6.5	O129R	dXYL	AspA	BGURr
9	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
9	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
9	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

10	a (1)	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
10	2w + 3 (2)	w	n	n	n	p	p	p	n	n	n
10	2w + 3 (2)	w	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	4w (2)	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	4w (2)	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	4w + 6 (2)	st	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	4w + 6 (2)	g	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	11w + 1 (2)	w	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	11w + 1 (2)	w	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	21w (2)	st	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	21w (2)	st	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	21w (2)	st	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	22w (2)	w	n	n	n	p	p	n	n	n	n
10	22w + 5 (2)	g	n	n	n	p	p	n	n	n	n

11	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
11	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
11	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
11	2w	n	n	n	n	n	p	n	n	n	n
11	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

12	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
12	a + 3	r	n	n	n	p	p	p	n	n	n
12	1w	n	n	n	n	n	p	p	n	n	n
12	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

13	a	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
13	a	n	n	n	n	p	p	n	n	n	n
13	a	n	n	n	n	n	p	p	n	n	n
13	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
13	1w	w	n	n	n	p	p	p	n	n	n
13	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	CDEX	ProA	TyrA	ILATk	NC6.5	O129R	dXYL	AspA	BGURr
14	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
14	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
14	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
14	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
14	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
14	z	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

15	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
15	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
15	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

16	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
16	2w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

17	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
17	1w	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
17	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
17	z	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

18	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
18	z	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

19	a	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n
19	y	n	n	n	n	p	p	p	n	n	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dSOR	LAC	dMAN	SAL	ADH1	BGAR	AGAL	URE	NAG
1	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
1	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

2	a	n	n	n	n	n	p	n	n	n	p
2	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

3	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
3	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

4	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
4	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

5	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	n
5	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

6	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
6	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
6	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
6	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
6	z	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

7	a (1)	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
7	2w (2)	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

8	2w + 5	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	2w + 6	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	3w	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	6w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	6w + 5	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	7w	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	8w + 5	r	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	9w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
8	9w	t	n	n	p	n	p	n	n	n	p

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dSOR	LAC	dMAN	SAL	ADH1	BGAR	AGAL	URE	NAG
9	a	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
9	a	n	n	n	n	n	p	n	n	n	p
9	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

10	a (1)	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	2w + 3 (2)	w	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	2w + 3 (2)	w	n	n	p	n	p	n	n	n	n
10	4w (2)	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	4w (2)	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	4w + 6 (2)	st	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	4w + 6 (2)	g	n	n	p	n	p	n	n	n	n
10	11w + 1 (2)	w	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	11w + 1 (2)	w	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	21w (2)	st	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	21w (2)	st	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	21w (2)	st	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	22w (2)	w	n	n	p	n	p	n	n	n	p
10	22w + 5 (2)	g	n	n	p	n	p	n	n	n	p

11	a	n	n	n	n	n	p	n	n	n	p
11	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
11	1w	n	n	n	n	n	p	n	n	n	p
11	2w	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
11	2w	n	n	n	n	n	p	n	n	n	p

12	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
12	a + 3	r	n	n	p	n	p	n	n	n	p
12	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
12	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	n

13	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
13	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
13	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
13	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
13	1w	w	n	n	p	n	p	n	n	n	p
13	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dSOR	LAC	dMAN	SAL	ADH1	BGAR	AGAL	URE	NAG
14	a	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
14	a	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
14	1w	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
14	y	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
14	y	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p
14	z	n	n	p	p	n	p	n	n	n	p

15	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
15	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
15	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

16	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
16	2w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

17	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
17	1w	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
17	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
17	z	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

18	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	n
18	z	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

19	a	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p
19	y	n	n	n	p	n	p	n	n	n	p

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dMNE	SAC	BGAL	AMAN	PyrA	POLYB	dMAL	MBdG	dTRE
1	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
1	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

2	a	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
2	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

3	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
3	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

4	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
4	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

5	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
5	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

6	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
6	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
6	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
6	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
6	z	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

7	a (1)	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
7	2w (2)	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

8	2w + 5	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	2w + 6	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	3w	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	6w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	6w + 5	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	7w	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	8w + 5	r	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	9w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
8	9w	t	p	p	n	n	p	p	p	p	p

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dMNE	SAC	BGAL	AMAN	PyrA	POLYB	dMAL	MBdG	dTRE
9	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
9	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
9	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

10	a (1)	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
10	2w + 3 (2)	w	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	2w + 3 (2)	w	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	4w (2)	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	4w (2)	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	4w + 6 (2)	st	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	4w + 6 (2)	g	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	11w + 1 (2)	w	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	11w + 1 (2)	w	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	21w (2)	st	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	21w (2)	st	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	21w (2)	st	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	22w (2)	w	p	p	n	n	p	p	p	p	p
10	22w + 5 (2)	g	p	p	n	n	p	p	p	p	p

11	a	n	n	p	n	n	p	p	p	p	n
11	a	n	p	p	n	n	p	p	p	n	p
11	1w	n	n	p	n	n	p	p	p	p	n
11	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
11	2w	n	n	p	n	n	p	p	p	p	n

12	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
12	a + 3	r	p	p	n	n	n	p	p	p	p
12	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
12	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	dMNE	SAC	BGAL	AMAN	PyrA	POLYB	dMAL	MBdG	dTRE
13	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
13	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
13	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
13	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
13	1w	w	p	p	n	n	n	p	p	p	p
13	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

14	a	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
14	a	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
14	1w	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
14	y	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
14	y	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p
14	z	n	p	p	p	n	p	p	p	p	p

15	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
15	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
15	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

16	a	n	p	p	n	n	p	p	p	n	p
16	2w	n	p	p	n	n	p	p	p	n	p

17	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
17	1w	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
17	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
17	z	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p

18	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	p
18	z	n	p	p	n	n	p	p	p	p	n

19	a	n	p	p	n	n	p	p	p	p	n
19	y	n	p	p	n	n	p	p	p	p	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AGLU	PHOS	BGUR	dGAL	BACI	PUL	ADH2s
1	a	n	p	p	n	p	p	n	n
1	2w	n	p	p	n	p	p	n	n

2	a	n	p	p	n	p	p	n	n
2	2w	n	p	p	n	p	p	n	n

3	a	n	p	p	n	n	p	n	p
3	y	n	p	p	n	n	p	n	p

4	a	n	n	p	n	p	p	n	n
4	1w	n	n	p	n	p	p	n	n

5	a	n	p	p	n	p	p	n	n
5	1w	n	n	p	n	p	p	n	n

6	a	n	n	p	n	p	p	n	n
6	a	n	n	p	n	p	p	n	n
6	1w	n	n	p	n	p	p	n	p
6	2w	n	n	p	n	p	p	n	n
6	z	n	n	p	n	p	p	n	n

7	a (1)	n	p	p	n	p	p	n	n
7	2w (2)	n	p	p	n	n	p	n	n

8	2w + 5	t	n	p	n	p	p	n	n
8	2w + 6	t	p	p	n	p	p	n	n
8	3w	t	p	p	n	p	p	n	n
8	6w	n	p	p	n	p	p	n	n
8	6w + 5	t	p	p	n	p	p	n	n
8	7w	t	p	p	n	p	p	n	n
8	8w + 5	r	p	p	n	p	p	n	n
8	9w	n	p	p	n	p	p	n	n
8	9w	t	p	p	n	p	p	n	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AGLU	PHOS	BGUR	dGAL	BACI	PUL	ADH2s
9	a	n	p	p	n	p	p	n	n
9	a	n	p	p	n	p	p	n	p
9	2w	n	p	p	n	p	p	n	n

10	a (1)	n	p	p	n	p	p	n	n
10	2w + 3 (2)	w	n	p	n	p	p	n	n
10	2w + 3 (2)	w	n	p	n	n	p	n	n
10	4w (2)	n	p	p	n	p	p	n	n
10	4w (2)	n	p	p	n	p	p	n	n
10	4w + 6 (2)	st	p	p	n	p	p	n	n
10	4w + 6 (2)	g	p	p	n	p	p	n	n
10	11w + 1 (2)	w	p	p	n	p	p	n	n
10	11w + 1 (2)	w	n	p	n	p	p	n	n
10	21w (2)	st	n	p	n	p	p	n	n
10	21w (2)	st	p	p	n	n	p	n	n
10	21w (2)	st	p	p	n	n	p	n	n
10	22w (2)	w	p	p	n	p	p	n	n
10	22w + 5 (2)	g	p	p	n	p	p	n	n

11	a	n	n	p	n	p	p	n	p
11	a	n	p	p	n	n	p	n	n
11	1w	n	n	p	n	p	p	n	p
11	2w	n	p	p	n	p	p	n	n
11	2w	n	n	p	n	p	p	n	p

12	a	n	n	p	n	p	p	n	n
12	a + 3	r	p	p	n	p	p	n	n
12	1w	n	p	p	n	p	p	n	n
12	y	n	n	p	n	p	p	n	n

13	a	n	n	p	n	p	p	n	n
13	a	n	n	p	n	p	p	n	n
13	a	n	p	p	n	n	p	n	n
13	1w	n	p	p	n	p	p	n	n
13	1w	w	p	p	n	p	p	n	n
13	2w	n	p	p	n	p	p	n	n

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	AGLU	PHOS	BGUR	dGAL	BACI	PUL	ADH2s
14	a	n	p	p	n	p	p	n	n
14	a	n	p	p	n	p	p	n	n
14	1w	n	p	p	n	p	p	n	n
14	y	n	p	p	n	p	p	n	n
14	y	n	p	p	n	p	p	n	n
14	z	n	p	p	n	p	p	n	n

15	a	n	p	p	n	p	p	n	n
15	1w	n	p	p	n	p	p	n	n
15	y	n	p	p	n	p	p	n	n

16	a	n	p	p	n	n	p	n	n
16	2w	n	p	p	n	n	p	n	n

17	a	n	p	p	n	p	n	n	n
17	1w	n	p	p	n	p	n	n	n
17	y	n	p	p	n	p	n	n	n
17	z	n	p	p	n	p	n	n	n

18	y	n	p	p	n	n	n	n	n
18	z	n	p	p	n	n	p	n	n

19	a	n	n	p	n	p	p	n	n
19	y	n	n	p	n	p	p	n	n

Abkürzungen:

a	Aufnahme
w	Woche
y	2 Wochen nach Entlassung
z	2 Monate nach Entlassung
()	Anzahl der Aufnahmen bei mehrfacher Aufnahme
n	Nase
t	Trachea
r	Rachen
w	Wunde
st	Sternum
g	Gewebe
p	positiv
n	negativ
AMY	D-Amygdalin
APPA	Ala-Phe-Pro-Arylamidase
LeuA	Leucin-Arylamidase
AlaA	Alanin-Arylamidase
dRIB	D-Ribose
NOVO	Novobiocin-Resistenz
dRAF	D-Raffinose
OPTO	Optochin-Resistenz
PIPLC	Phosphatidylinositol-Phospholipase C
CDEX	Cyclodextrin
ProA	L-Prolin-Arylamidase
TyrA	Tyrosin Arylamidase
ILATk	L-Laktat-Alkalisierung
NC6.5	Kultur in 6,5% NaCl
dXYL	D-Xylose
AspA	L-Aspartat-Arylamidase
BGURr	Beta-Glucuronidase
dSOR	D-Sorbit
LAC	Lactose
dMAN	D-Mannitol
SAL	Salicin

ADH1	Arginin-Dihydrolase 1
BGAR	Beta-Galactopyranosidase
AGAL	Alpha-Galctosidase
URE	Urease
NAG	N-Acetyl-D-Glucosamin
dMNE	D-Mannose
SAC	Saccharose/ Sucrose
AMAN	Alpha-Mannosidase
PyrA	L-Pyrrolidonyl-Arylamidase
POLYB	Polymyxin-B-Resistenz
dMAL	D-Maltose
MBdG	Methyl-B-D-Glucopyranosid
dTRE	D-Trehalose
AGLU	Alpha-Glucosidase
PHOS	Phosphatase
BGUR	Beta-Glucoronidase
dGAL	D-Galactose
BACI	Bacitracin-Resistenz
PUL	Pullulan
ADH2s	Arginin-Dihydrolase 2

8.2 Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestungen

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Penicillin-G	Oxacillin	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Amoxycilin/ CA
1	a	n	R	S	R	S	S
1	2w	n	R	S	R	S	S

2	a	n	S	S	S	S	S
2	2w	n	R	S	R	S	S

3	a	n	R	S	R	S	S
3	y	n	R	S	R	S	S

4	a	n	R	S	R	S	S
4	1w	n	R	S	R	S	S

5	a	n	R	S	R	S	S
5	1w	n	R	S	R	S	S

6	a	n	R	S	R	S	S
6	a	n	R	S	R	S	S
6	1w	n	R	S	R	S	S
6	2w	n	R	S	R	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	R	S	R	S	S
7	2w (2)	n	R	S	R	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Penicillin-G	Oxacillin	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Amoxycilin/ CA
8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

9	a	n	R	S	R	S	S
9	a	n	R	S	R	S	S
9	2w	n	R	S	R	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	R	R
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	R	R
10	4w (2)	n	R	R	R	R	R
10	4w (2)	n	R	R	R	R	R
10	4w + 6 (2)	st	R	R	R	R	R
10	4w + 6 (2)	g	R	R	R	R	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	R	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	22w (2)	w	R	R	R	R	R
10	22w + 5 (2)	g	R	R	R	R	R

11	a	n	R	S	R	S	S
11	a	n	R	S	R	S	S
11	1w	n	R	S	R	S	S
11	2w	n	R	S	R	S	S
11	2w	n	R	S	R	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Penicillin-G	Oxacillin	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Amoxycillin/ CA
12	a	n	R	S	R	S	S
12	a + 3	r	R	S	R	S	S
12	1w	n	R	S	R	S	S
12	y	n	R	S	R	S	S

13	a	n	R	S	R	S	S
13	a	n	R	S	R	S	S
13	a	n	R	S	R	S	S
13	1w	n	R	S	R	S	S
13	1w	w	R	S	R	S	S
13	2w	n	R	S	R	S	S

14	a	n	R	S	R	S	S
14	a	n	R	S	R	S	S
14	1w	n	R	S	R	S	S
14	y	n	R	S	R	S	S
14	y	n	R	S	R	S	S
14	z	n	R	S	R	S	S

15	a	n	R	S	R	S	S
15	1w	n	R	S	R	S	S
15	y	n	R	S	R	S	S

16	a	n	R	S	R	S	S
16	2w	n	R	S	R	S	S

17	a	n	R	S	R	S	S
17	1w	n	R	S	R	S	S
17	y	n	R	S	R	S	S
17	z	n	R	S	R	S	S

18	y	n	R	S	R	S	S
18	z	n	R	S	R	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Penicillin-G	Oxacillin	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Amoxicillin/ CA
19	a	n	R	S	R	S	S
19	y	n	R	S	R	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Cefuroxime-Natrium	Cefaclor	Cefotaxime	Ceftriaxone	Imipenem
1	a	n	S	S	S	S	S
1	2w	n	S	S	S	S	S

2	a	n	S	S	S	S	S
2	2w	n	S	S	S	S	S

3	a	n	S	S	S	S	S
3	y	n	S	S	S	S	S

4	a	n	S	S	S	S	S
4	1w	n	S	S	S	S	S

5	a	n	S	S	S	S	S
5	1w	n	S	S	S	S	S

6	a	n	S	S	S	S	S
6	a	n	S	S	S	S	S
6	1w	n	S	S	S	S	S
6	2w	n	S	S	S	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	S	S	S	S	S
7	2w (2)	n	S	S	S	S	S

8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Cefuroxime-Sodium	Cefaclor	Cefotaxime	Ceftriaxone	Imipenem
9	a	n	S	S	S	S	S
9	a	n	S	S	S	S	S
9	2w	n	S	S	S	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	R	R
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	R	R
10	4w (2)	n	R	R	R	R	R
10	4w (2)	n	R	R	R	R	R
10	4w + 6 (2)	st	R	R	R	R	R
10	4w + 6 (2)	g	R	R	R	R	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	R	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	21w (2)	st	R	R	R	R	R
10	22w (2)	w	R	R	R	R	R
10	22w + 5 (2)	g	R	R	R	R	R

11	a	n	S	S	S	S	S
11	a	n	S	S	S	S	S
11	1w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S

12	a	n	S	S	S	S	S
12	a + 3	r	S	S	S	S	S
12	1w	n	S	S	S	S	S
12	y	n	S	S	S	S	S

13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	1w	n	S	S	S	S	S
13	1w	w	S	S	S	S	S
13	2w	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Cefuroxime-Sodium	Cefaclor	Cefotaxime	Ceftriaxone	Imipenem
14	a	n	S	S	S	S	S
14	a	n	S	S	S	S	S
14	1w	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	z	n	S	S	S	S	S

15	a	n	S	S	S	S	S
15	1w	n	S	S	S	S	S
15	y	n	S	S	S	S	S

16	a	n	S	S	S	S	S
16	2w	n	S	S	S	S	S

17	a	n	S	S	S	S	S
17	1w	n	S	S	S	S	S
17	y	n	S	S	S	S	S
17	z	n	S	S	S	S	S

18	y	n	S	S	S	S	S
18	z	n	S	S	S	S	S

19	a	n	S	S	S	S	S
19	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Erythromycin	Clindamycin	Tetracycline	Gentamycin	Tobramycin
1	a	n	S	S	S	S	S
1	2w	n	S	S	S	S	S

2	a	n	S	S	S	S	S
2	2w	n	S	S	S	S	S

3	a	n	S	S	S	S	S
3	y	n	S	S	S	S	S

4	a	n	S	S	R	S	S
4	1w	n	S	S	S	S	S

5	a	n	S	S	S	S	S
5	1w	n	S	S	S	S	S

6	a	n	S	S	S	S	S
6	a	n	S	S	S	S	S
6	1w	n	S	S	S	S	S
6	2w	n	S	S	S	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	S	S	S	S	S
7	2w (2)	n	S	S	S	S	S

8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Erythromycin	Clindamycin	Tetracycline	Gentamycin	Tobramycin
9	a	n	S	S	S	S	S
9	a	n	S	S	S	S	S
9	2w	n	S	S	S	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	S	S	R
10	2w + 3 (2)	w	R	R	S	S	R
10	4w (2)	n	R	R	S	S	R
10	4w (2)	n	R	R	S	S	R
10	4w + 6 (2)	st	R	R	S	S	R
10	4w + 6 (2)	g	R	R	S	S	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	S	S	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	S	S	R
10	21w (2)	st	R	R	S	S	R
10	21w (2)	st	R	R	S	S	R
10	21w (2)	st	R	R	S	S	R
10	22w (2)	w	R	R	S	S	R
10	22w + 5 (2)	g	R	R	S	S	R

11	a	n	S	S	S	S	S
11	a	n	S	S	S	S	S
11	1w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	R	R	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S

12	a	n	S	S	S	S	S
12	a + 3	r	S	S	S	S	S
12	1w	n	S	S	S	S	S
12	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Erythromycin	Clindamycin	Tetracycline	Gentamycin	Tobramycin
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	1w	n	S	S	S	S	S
13	1w	w	S	S	S	S	S
13	2w	n	S	S	S	S	S

14	a	n	S	S	S	S	S
14	a	n	S	S	S	S	S
14	1w	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	z	n	S	S	S	S	S

15	a	n	S	S	S	S	S
15	1w	n	S	S	S	S	S
15	y	n	S	S	S	S	S

16	a	n	S	S	S	S	S
16	2w	n	S	S	S	S	S

17	a	n	S	S	S	S	S
17	1w	n	S	S	S	S	S
17	y	n	S	S	S	S	S
17	z	n	S	S	S	S	S

18	y	n	S	S	R	S	S
18	z	n	S	S	R	S	S

19	a	n	S	S	S	S	S
19	y	n	S	S	S	R	R

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Norfloxacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/ Sulfa	Rifampicin
1	a	n	S	S	S	S	S
1	2w	n	S	S	S	S	S

2	a	n	I	S	S	S	S
2	2w	n	S	S	S	S	S

3	a	n	S	S	S	S	S
3	y	n	S	S	S	S	S

4	a	n	S	S	S	S	S
4	1w	n	S	S	S	S	S

5	a	n	S	S	S	S	S
5	1w	n	S	S	S	S	S

6	a	n	S	S	S	S	S
6	a	n	S	S	S	S	S
6	1w	n	S	S	S	S	S
6	2w	n	S	S	S	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	S	S	S	S	S
7	2w (2)	n	S	S	S	S	S

8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Norfloxacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/ Sulfa	Rifampicin
9	a	n	S	S	S	S	S
9	a	n	S	S	S	S	S
9	2w	n	l	S	S	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	S	R
10	2w + 3 (2)	w	R	R	R	S	R
10	4w (2)	n	R	R	R	S	R
10	4w (2)	n	R	R	R	S	R
10	4w + 6 (2)	st	R	R	R	S	R
10	4w + 6 (2)	g	R	R	R	S	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	S	R
10	11w + 1 (2)	w	R	R	R	S	R
10	21w (2)	st	R	R	R	S	R
10	21w (2)	st	R	R	R	S	R
10	21w (2)	st	R	R	R	S	R
10	22w (2)	w	R	R	R	S	R
10	22w + 5 (2)	g	R	R	R	S	R

11	a	n	S	S	S	S	S
11	a	n	S	S	S	S	S
11	1w	n	l	S	S	S	S
11	2w	n	l	S	S	S	S
11	2w	n	l	S	S	S	S

12	a	n	S	S	S	S	S
12	a + 3	r	S	S	S	S	S
12	1w	n	l	S	S	S	S
12	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Norfloxacin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Trimethoprim/ Sulfa	Rifampicin
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	1w	n	S	S	S	S	S
13	1w	w	S	S	S	S	S
13	2w	n	l	S	S	S	S

14	a	n	S	S	S	S	S
14	a	n	S	S	S	S	S
14	1w	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	z	n	S	S	S	S	S

15	a	n	R	R	R	S	S
15	1w	n	R	R	R	S	S
15	y	n	R	R	R	S	S

16	a	n	S	S	S	S	S
16	2w	n	S	S	S	S	S

17	a	n	S	S	S	S	S
17	1w	n	S	S	S	S	S
17	y	n	S	S	S	S	S
17	z	n	S	S	S	S	S

18	y	n	S	S	S	S	S
18	z	n	S	S	S	S	S

19	a	n	S	S	S	S	S
19	y	n	l	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomycin	Fusidic Acid	Nitrofurantoin
1	a	n	S	S	S	S	S
1	2w	n	S	S	S	S	S

2	a	n	S	S	S	S	S
2	2w	n	S	S	S	S	S

3	a	n	S	S	S	S	S
3	y	n	S	S	S	S	S

4	a	n	S	S	S	S	S
4	1w	n	S	S	S	S	S

5	a	n	S	S	S	S	S
5	1w	n	S	S	S	S	S

6	a	n	S	S	S	S	S
6	a	n	S	S	S	S	S
6	1w	n	S	S	S	S	S
6	2w	n	S	S	S	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	S	S	S	S	S
7	2w (2)	n	S	S	S	S	S

8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomycin	Fusidic Acid	Nitrofurantoin
9	a	n	S	S	S	S	S
9	a	n	S	S	S	S	S
9	2w	n	S	S	S	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	S	S	S	S	S
10	4w (2)	n	S	S	S	S	S
10	4w (2)	n	S	S	S	S	S
10	4w + 6 (2)	st	S	S	S	S	S
10	4w + 6 (2)	g	S	S	S	S	S
10	11w + 1 (2)	w	S	S	S	S	S
10	11w + 1 (2)	w	S	S	S	S	S
10	21w (2)	st	S	S	S	S	S
10	21w (2)	st	S	S	S	S	S
10	21w (2)	st	S	S	S	S	S
10	22w (2)	w	S	S	S	S	S
10	22w + 5 (2)	g	S	S	S	S	S

11	a	n	S	S	S	S	S
11	a	n	S	S	S	S	S
11	1w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S

12	a	n	S	S	S	S	S
12	a + 3	r	S	S	S	S	S
12	1w	n	S	S	S	S	S
12	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomycin	Fusidic Acid	Nitrofurantoin
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	1w	n	S	S	S	S	S
13	1w	w	S	S	S	S	S
13	2w	n	S	S	S	S	S

14	a	n	S	S	S	S	S
14	a	n	S	S	S	S	S
14	1w	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	z	n	S	S	S	S	S

15	a	n	S	S	S	S	S
15	1w	n	S	S	S	S	S
15	y	n	S	S	S	S	S

16	a	n	S	S	S	S	S
16	2w	n	S	S	S	S	S

17	a	n	S	S	S	S	S
17	1w	n	S	S	S	S	S
17	y	n	S	S	S	S	S
17	z	n	S	S	S	S	S

18	y	n	S	S	S	S	S
18	z	n	S	S	S	S	S

19	a	n	S	S	S	S	S
19	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Azithromycin	Clarithromycin	Linezolid	Moxifloxacin	Mupirocin
1	a	n	S	S	S	S	S
1	2w	n	S	S	S	S	S

2	a	n	S	S	S	S	S
2	2w	n	S	S	S	S	S

3	a	n	S	S	S	S	S
3	y	n	S	S	S	S	S

4	a	n	S	S	S	S	S
4	1w	n	S	S	S	S	S

5	a	n	S	S	S	S	S
5	1w	n	S	S	S	S	S

6	a	n	S	S	S	S	S
6	a	n	S	S	S	S	S
6	1w	n	S	S	S	S	S
6	2w	n	S	S	S	S	S
6	z	n	S	S	S	S	S

7	a (1)	n	S	S	S	S	S
7	2w (2)	n	S	S	S	S	S

8	2w + 5	t	S	S	S	S	S
8	2w + 6	t	S	S	S	S	S
8	3w	t	S	S	S	S	S
8	6w	n	S	S	S	S	S
8	6w + 5	t	S	S	S	S	S
8	7w	t	S	S	S	S	S
8	8w + 5	r	S	S	S	S	S
8	9w	n	S	S	S	S	S
8	9w	t	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Azithromycin	Clarithromycin	Linezolid	Moxifloxacin	Mupirocin
9	a	n	S	S	S	S	S
9	a	n	S	S	S	S	S
9	2w	n	S	S	S	S	S

10	a (1)	n	S	S	S	S	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	S	R	S
10	2w + 3 (2)	w	R	R	S	R	S
10	4w (2)	n	R	R	S	R	S
10	4w (2)	n	R	R	S	R	S
10	4w + 6 (2)	st	R	R	S	R	S
10	4w + 6 (2)	g	R	R	S	R	S
10	11w + 1 (2)	w	R	R	S	R	S
10	11w + 1 (2)	w	R	R	S	R	S
10	21w (2)	st	R	R	S	R	S
10	21w (2)	st	R	R	S	R	S
10	21w (2)	st	R	R	S	R	S
10	22w (2)	w	R	R	S	R	S
10	22w + 5 (2)	g	R	R	S	R	S

11	a	n	S	S	S	S	S
11	a	n	S	S	S	S	S
11	1w	n	S	S	S	S	S
11	2w	n	R	R	S	S	S
11	2w	n	S	S	S	S	S

12	a	n	S	S	S	S	S
12	a + 3	r	S	S	S	S	S
12	1w	n	S	S	S	S	S
12	y	n	S	S	S	S	S

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Azithromycin	Clarithromycin	Linezolid	Moxifloxacin	Mupirocin
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	a	n	S	S	S	S	S
13	1w	n	S	S	S	S	S
13	1w	w	S	S	S	S	S
13	2w	n	S	S	S	S	S

14	a	n	S	S	S	S	S
14	a	n	S	S	S	S	S
14	1w	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	y	n	S	S	S	S	S
14	z	n	S	S	S	S	S

15	a	n	S	S	S	S	S
15	1w	n	S	S	S	S	S
15	y	n	S	S	S	S	S

16	a	n	S	S	S	S	S
16	2w	n	S	S	S	S	S

17	a	n	S	S	S	S	S
17	1w	n	S	S	S	S	S
17	y	n	S	S	S	S	S
17	z	n	S	S	S	S	S

18	y	n	S	S	S	S	S
18	z	n	S	S	S	S	S

19	a	n	S	S	S	S	S
19	y	n	S	S	S	S	S

Abkürzungen:

a	Aufnahme
w	Woche
y	2 Wochen nach Entlassung
z	2 Monate nach Entlassung
()	Anzahl der Aufnahmen bei mehrfacher Aufnahme
n	Nase
t	Trachea
r	Rachen
w	Wunde
st	Sternum
g	Gewebe
S	sensibel
R	resistent
I	intermediär
CA	Clavulansäure
Sulfa	Sulfamethoxazol

8.3 Ergebnisse der Phagen-PCR

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Phagen
1	a	n	kein
1	2w	n	kein

2	a	n	kein
2	2w	n	11

3	a	n	77 SG Fa
3	y	n	77 SG Fa, 11

4	a	n	77 SG Fa + Fb, 11
4	1w	n	3A

5	a	n	77 SG Fa + Fb
5	1w	n	77 SG Fa + Fb

6	a	n	77 SG Fa
6	a	n	kein
6	1w	n	kein
6	2w	n	kein
6	z	n	kein

7	a (1)	n	77 SG Fa
7	2w (2)	n	77 SG Fa

8	2w + 5	t	77 SG Fa
8	2w + 6	t	77 SG Fa
8	3w	t	77 SG Fa
8	6w	n	77 SG Fa
8	6w + 5	t	77 SG Fa
8	7w	t	77 SG Fa
8	8w + 5	r	77 SG Fa
8	9w	n	77 SG Fa
8	9w	t	77 SG Fa

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Phagen
9	a	n	77 SG Fa
9	a	n	77 SG Fa
9	2w	n	77 SG Fa

10	a (1)	n	3A
10	2w + 3 (2)	w	kein
10	2w + 3 (2)	w	77 SG Fa
10	4w (2)	n	kein
10	4w (2)	n	77 SG Fa
10	4w + 6 (2)	st	77 SG Fa
10	4w + 6 (2)	g	77 SG Fa
10	11w + 1 (2)	w	kein
10	11w + 1 (2)	w	77 SG Fa
10	21w (2)	st	77 SG Fa
10	21w (2)	st	kein
10	21w (2)	st	77 SG Fa
10	22w (2)	w	77 SG Fa
10	22w + 5 (2)	g	77 SG Fa

11	a	n	77 SG Fa
11	a	n	3A, 11
11	1w	n	77 SG Fa
11	2w	n	77 SG Fa, 3A
11	2w	n	77 SG Fa

12	a	n	11, 77 SG Fa
12	a + 3	r	11, 77 SG Fa
12	1w	n	11, 77 SG Fa
12	y	n	11, 77 SG Fa

13	a	n	77 SG Fa, 11
13	a	n	77 SG Fa, 11
13	a	n	kein
13	1w	n	kein
13	1w	w	kein
13	2w	n	kein

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	Phagen
14	a	n	kein
14	a	n	11, 77 SG Fa
14	1w	n	11, 77 SG Fa
14	y	n	kein
14	y	n	11, 77 SG Fa
14	z	n	11, 77 SG Fa

15	a	n	77 SG Fa
15	1w	n	77 SG Fa
15	y	n	77 SG Fa

16	a	n	3A, 11
16	2w	n	3A, 11

17	a	n	77 SG Fb
17	1w	n	77 SG Fb
17	y	n	77 SG Fb
17	z	n	77 SG Fb

18	y	n	11
18	z	n	77 SG Fa

19	a	n	kein
19	y	n	77 SG Fa, 3A

Abkürzungen:

a	Aufnahme
w	Woche
y	2 Wochen nach Entlassung
z	2 Monate nach Entlassung
()	Anzahl der Aufnahmen bei mehrfacher Aufnahme
n	Nase
t	Trachea
r	Rachen
w	Wunde
st	Sternum
g	Gewebe
SG	Subgroup

8.4 Ergebnisse der spa-Typisierung

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	spa-Typ
1	a	n	t 267
1	2w	n	t 267

2	a	n	t 710
2	2w	n	t 008

3	a	n	t 015
3	y	n	t 015

4	a	n	Kein Amplifikat
4	1w	n	t 078

5	a	n	t 2909
5	1w	n	t 2909

6	a	n	t 509
6	a	n	t 509
6	1w	n	t 509
6	2w	n	t 509
6	z	n	t 509

7	a (1)	n	t 015
7	2w (2)	n	t 008

8	2w + 5	t	t 548
8	2w + 6	t	t 548
8	3w	t	t 548
8	6w	n	t 548
8	6w + 5	t	t 548
8	7w	t	t 548
8	8w + 5	r	t 548
8	9w	n	t 548
8	9w	t	t 548

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	spa-Typ
9	a	n	t018
9	a	n	t018
9	2w	n	t018

10	a (1)	n	t 026
10	2w + 3 (2)	w	t 003
10	2w + 3 (2)	w	t 003
10	4w (2)	n	t 003
10	4w (2)	n	t 003
10	4w + 6 (2)	st	t 003
10	4w + 6 (2)	g	t 003
10	11w + 1 (2)	w	t 003
10	11w + 1 (2)	w	t 003
10	21w (2)	st	t 003
10	21w (2)	st	t 003
10	21w (2)	st	t 003
10	22w (2)	w	t 003
10	22w + 5 (2)	g	t 003

11	a	n	t 3021
11	a	n	t 605
11	1w	n	t 3021
11	2w	n	t 012
11	2w	n	t 3021

12	a	n	t 018
12	a + 3	r	t 0178
12	1w	n	t 018
12	y	n	t 018

13	a	n	t 1081
13	a	n	t 1081
13	a	n	t 100
13	1w	n	t 100
13	1w	w	t 100
13	2w	n	t 100

Pat.-Nr.	Zeitpunkt	Material	spa-Typ
14	a	n	t 015
14	a	n	t 015
14	1w	n	t 015
14	y	n	t 015
14	y	n	t 015
14	z	n	t 015

15	a	n	t 002
15	1w	n	t 002
15	y	n	t 002

16	a	n	t 491
16	2w	n	t 491

17	a	n	t 2909
17	1w	n	t 2909
17	y	n	t 2909
17	z	n	t 2909

18	y	n	t 084
18	z	n	t 008

19	a	n	t 012
19	y	n	t 012

Abkürzungen:

a	Aufnahme
w	Woche
y	2 Wochen nach Entlassung
z	2 Monate nach Entlassung
()	Anzahl der Aufnahmen bei mehrfacher Aufnahme
n	Nase
t	Trachea
r	Rachen
w	Wunde
st	Sternum
g	Gewebe