

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

Staphylococcus aureus – Kolonisation bei Operateuren
und operierten Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Wallmeier, Nadine

aus Bochum

2009

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christof von Eiff

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Alexander W. Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Mikrobiologie
–Direktor: Univ.-Prof. Dr. med G. Peters–
Referent: Prof. Dr. med. Christof von Eiff
Koreferent: PD Dr. med. Alexander W. Friedrich

Zusammenfassung

Staphylococcus aureus – Kolonisation bei Operateuren
und operierten Patienten

Nadine Wallmeier

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) gilt als einer der wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Besiedelung des Nasenvorhofs mit diesem Pathogen ein Risiko für nachfolgende Infektionen darstellt. In der hier vorgestellten prospektiven Studie wurde die Inzidenz und Prävalenz von Kolonisation und Infektion in Abhängigkeit von der nasalen *S. aureus*-Besiedelung der Operateure erfasst. Über einen Zeitraum von 20 Monaten wurden 180 Nasenabstriche von 13 Operateuren und 1093 Nasen- und Wundabstriche von 430 Patienten entnommen und nachgewiesene *S. aureus*-Isolate mit Hilfe der Pulsfeld-Gelelektrophorese typisiert. Bei insgesamt elf der untersuchten Operateure lag eine nasale Kolonisation mit *S. aureus* vor. Jeder Operateur hatte einen individuellen, von den anderen Operateuren sich unterscheidenden *S. aureus*-Stamm, welcher über den ganzen Untersuchungszeitraum persistierend nachweisbar war. Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 298 Patienten operiert. Dokumentiert wurden bei Aufnahme der Patienten in 28% (n=82) der Fälle eine nasale Kolonisation, bei 5% (n=14) eine Wundinfektion mit *S. aureus*, ohne nasale Kolonisation, und bei 6% (n=17) eine Wundinfektion sowie eine nasale Kolonisation. Bei Aufnahme war bei 8% (n=25) kein *S. aureus* nachweisbar, jedoch eine spätere Kolonisation bzw. Infektion mit diesem Erreger. Postoperativ konnte in keinem Fall ein Stammwechsel (Austausch mit einem *S. aureus*-Stamm der Operateure) dokumentiert werden. Von den 430 Patienten infizierten sich 6% (n=16) endogen mit *S. aureus* (zuvor Nachweis des identischen Stammes in der Nase) und 10% (n=28) exogen mit *S. aureus*. Eine Wundinfektion ohne *S. aureus*-Nachweis hatten 10% (n=26). Die Analysen des Genotypen lassen den Schluss zu, dass es nicht zu einer Übertragung von *S. aureus*-Stämmen von Operateuren auf Patienten kam und während des Krankenhausaufenthaltes erworbene *S. aureus*-Kolonisation und -Infektion auf andere Quellen zurückzuführen sind.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Pathogene Bedeutung von <i>S. aureus</i>	1
1.2	Nasale Kolonisation von <i>S. aureus</i>	2
1.3	Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> (MRSA).....	4
1.4	Typisierungsmethoden.....	5
1.5	Nosokomiale Infektionen.....	7
1.6	Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation	8
2	Fragestellungen	10
2.1	Prospektive Untersuchung zur Inzidenz von <i>S. aureus</i> -bedingten nosokomialen Infektionen in Abhängigkeit von einer vorbestehenden Kolonisierung... ..	10
2.2	Prävalenz von MRSA bei Patienten aus der Technischen Orthopädie in Abhängigkeit spezifischer Risikofaktoren (wie DNOAP, pAVK), die zur operativen Versorgung hospitalisiert wurden	10
2.3	Prospektive Untersuchung zur Inzidenz und Prävalenz von Infektionen und Kolonisationen in Abhängigkeit einer nasalen <i>S. aureus</i> -Besiedelung des ärztlichen Personals	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Materialien	11
3.1.1	Patienten: Erfassung von Patienten- und Operationsdaten, Abstrichentnahme	11
3.1.2	Ärzte: Abstrichentnahme, Verschlüsselung der Daten	11
3.2	Methoden.....	12
3.2.1	Genotypisierung von <i>S. aureus</i> mit PFGE	12

3.2.2	Vergleichen mit Fingerprinting II™ von Bio-Rad.....	16
3.2.3	Bearbeitung der Daten mit Windows Access und Excel.....	18
3.2.3.1	Datenerfassung.....	18
3.2.3.2	Abfragen	19
4	Ergebnisse.....	20
4.1	Ergebnisse der Kolonisation der Operateure	20
4.1.1	Nasale Kolonisation der Operateure	20
4.1.2	Differenzierung der <i>S. aureus</i> -Isolate und Vergleiche der Isolate.....	21
4.2	Ergebnisse der Kolonisation der Patienten	25
4.2.1	Nasale Kolonisation der Patienten	25
4.2.2	Unspezifische Stammwechsel und Keimübertragung	33
4.2.3	MRSA in der Technischen Orthopädie.....	36
4.2.4	Endogene Infektionen.....	36
5	Diskussion	38
6	Literaturverzeichnis.....	42
7	Abkürzungsverzeichnis.....	55
8	Abbildungsverzeichnis	56
9	Lebenslauf	58
10	Danksagung.....	59

1 Einleitung

1.1 Pathogene Bedeutung von *S. aureus*

Die Gattung *Staphylococcus* weist eine Speziesvielfalt von über 30 Arten auf, wobei immer noch neue Spezies entdeckt werden (62, 144). *S. aureus* kann aufgrund mehrerer Virulenzfaktoren eindeutig identifiziert werden. Zu nennen sind die Fähigkeit, Plasmapkoagulase zu bilden, sowie der Clumping-Faktor auf der Zelloberfläche (32). Beides führt auf unterschiedlichem Weg zu einer Verklumpung von Plasma, zur Bildung eines Fibrinschutzwalles im umgebenden Gewebe und zur Erschwerung der Phagozytose (32, 32). Des Weiteren besitzt *S. aureus* das Protein A, ein Protein mit einem Molekulargewicht von 42 KDa, welches an den Fc-Anteil von Immunglobulinen binden kann. Auf diese Weise wirkt es antiphagozytär, da die so gebundenen Fc-Anteile nicht mehr für die Phagozytose zur Verfügung stehen (7). Ein weiterer zellständiger Virulenzfaktor ist es zum einen die Polysaccharidkapsel, bei der beim *S. aureus* bisher elf verschiedene Kapselpolysaccharide beschrieben sind (55, 109). Besondere Bedeutung wird den Kapselserotypen 5 und 8 zugewiesen, da sie für 75–80% aller *S. aureus*-Sepsis-Fälle verantwortlich sind (9, 33, 43, 120). 86% der methicillinresisten Stämme trugen nach einer Untersuchung von Fournier, Bouvet und Boutonnier den Kapseltyp 5 und 8% den Kapseltyp 8 (34). Zum anderen gibt es Proteine, die an extrazelluläre Matrix binden und sich besser im Gewebe festsetzen können wie das Fibronectinbindeprotein und das Kollagenbindeprotein. Von *S. aureus* werden neben der eben schon erwähnten Plasmapkoagulase noch weitere extrazelluläre Enzyme und Toxine sezerniert: Leukocidin schädigt Makrophagen durch Degranulierung in vivo und in vitro (28, 122). An Hamolysinen werden α -Toxin, β -Toxin, γ -Toxin und δ -Toxin gebildet. Wichtig ist das α -Toxin, ein hämolytisches Toxin, welches dermonekrotische, zytotoxische und letale Effekte besitzt (15, 28). Dies geschieht, indem es in die Membran von humanen Erythrozyten, Endothelzellen, Liposomen, Monozyten und Kreatinozyten eine integrierte amphiphatische Heptamerpore bildet und die Membran so lysiert. Zu den von *S. aureus* produzierten Toxinen kommen auch noch so genannte Superantigene. Diese stimulieren in Verbindung mit MHC-II-Molekülen viele verschiedene CD4⁺-T-Zellen, indem sie an den konstanten Teil der V- α - und V- β -Ketten binden.

Beim *S. aureus* kommen folgende Superantigene vor: Exfoliatine, welche für eine Epidermiolyse verantwortlich sind; zurzeit achtzehn unterscheidbare Enterotoxine der Serogruppen A–E, G-R und U (30, 52, 68, 71-73, 87-91, 146), welche zum Beispiel für die Lebensmittelvergiftungen verantwortlich sind; das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin 1 (TSST-1), welches als Superantigen fungiert und zusammen mit MHC II die T-Zell-Proliferation stimuliert und so das Toxic-Shock-Syndrom auslöst (3, 74, 98, 100).

Durch die beschriebenen Virulenzfaktoren ist *S. aureus* in der Lage, unterschiedliche Erkrankungen auszulösen.

- Invasive Infektionen, bei denen *S. aureus* durch die Haut oder Schleimhäute eindringt und dort lokale, eitrige Infektionen auslöst. Zu nennen sind vor allem Furunkel, Karbunkel, Wundinfekte, Sinusitis, Otitis media und Mastitis puerpuralis (111), aber auch die seltener auftretenden invasiven postoperativen oder posttraumatischen auftretenden Ostitis (113), Osteomyelitis, Endokarditis, Pneumonie und letztendlich die Sepsis bei immungeschwächten Patienten (46, 75).
- Fremdkörper-assoziierte Infektionen wie beim Einsatz von Kathetern oder Implantaten, da dort *S. aureus* in der Lage ist, einen Biofilm zu bilden, der dann als Streuherd fungieren kann (92, 112, 130, 133).
- Gemischte Infektion und Toxikosen können wie bei der Dermatitis exfoliativa, der Pemphigus neonatum und der bullösen Impetigo auftreten. Diese werden durch *S.-aureus*-Stämme ausgelöst, welche Exfoliatin produzieren (111). Das Toxic-Shock-Syndrom, ausgelöst durch TSST-1, wird klinisch sichtbar durch Hypotension, Fieber und ein scharlachartiges Exanthem. Es kann lebensbedrohlich in einem Multiorganversagen enden (28, 76, 78).

1.2 Nasale Kolonisation von *S. aureus*

Eine Besiedelung mit *S. aureus* führt nicht zwangsläufig zu einer Infektion, denn das Bakterium kommt auch in der normalen Mikroflora der Haut vor. Eine Besiedelung dort wird als Kolonisation bezeichnet. *S. aureus* kolonisiert bevorzugt an der Nasenschleimhaut, dem Perineum, im Rachenraum (12, 93, 94, 103, 104, 138, 145) und an weiteren Stellen des Körpers, an denen sich Haarfollikel oder Talgdrüsen befinden.

Eine besondere Bedeutung kommt der Nasenschleimhaut zu, da das Bakterium hier optimale Verhältnisse findet und zum Beispiel nicht durch Waschen dezimiert wird (40, 63).

Je nach Dauer der *S. aureus*-Kolonisation unterscheidet man nach Leedom (69) folgende *S. aureus*-Keimträgerklassen in der Nase:

- Persistierende oder Dauerkeimträger, bei denen 5–6 von sechs in wöchentlichem Abstand entnommenen Nasenabstrichen positiv sind und den gleichen *S. aureus*-Genotyp enthalten.
- Intermittierende oder transiente Keimträger, bei denen 2–4 von sechs Abstrichen positiv sind und der *S. aureus*-Genotyp meist wechselt.
- Nichtkeimträger, bei denen 0–1 von sechs Nasenabstrichen positiv sind und der Genotyp meist wechselt.

Verschiedene Studien zeigen, dass etwa 20% (12–30%) der Bevölkerung Dauerkeimträger, 30% (16–70%) intermittierende Träger und um die 50 % (16-69%) keine Träger von *S. aureus* sind (29, 50, 63, 82, 83). Um einen Nicht-Träger von einem intermittierenden Träger differenzieren zu können, sind sieben Abstriche nötig (83). Die große Schwankungsbreite der Ergebnisse kommt durch das unterschiedliche Studiendesign zustande.

Die Häufigkeit der Kolonisation schwankt in der Bevölkerung zwischen 15 und 40% (105). Seit 2000 liegt sie etwa bei 27% (8, 17, 25, 58, 70, 85, 96, 114, 139, 147). Menschen, die im Patientenkontakt arbeiten, erreichen Prozentsätze von 45–65% (20, 101). Bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I sind 76 % mit *S. aureus* kolonisiert (18, 63, 135). Patienten mit zellulär geschwächtem Immunsystem, dialysierte Patienten sowie Patienten mit kardio-vaskulären Erkrankungen haben erhöhte Kolonisationswerte. Ältere Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen und häufigen Krankenhausaufenthalten weisen besonders oft *S. aureus*-Kolonisationen auf (2, 12, 81, 129, 132).

Ein multifaktorieller Mechanismus ermöglicht es *S. aureus* sich in der Nase anzusiedeln:

- Die Nase muss in Kontakt mit *S. aureus* kommen.
- *S. aureus* braucht für die Adhäsion bestimmte Rezeptoren.
- *S. aureus* muss das körpereigene Abwehrsystem überwinden.
- *S. aureus* muss sich in der Nase vermehren.

Studien zeigen, dass *S. aureus* sich hauptsächlich durch die Hände im Vestibulum nasi, welches mit den Fingern zu erreichen ist, ansiedelt (118, 137). Die Übertragung durch die Luft ist als gering einzustufen (119). Menschen, die in engem Kontakt zu ihren Mitmenschen stehen wie es in einem Haushalt zwischen Mutter und Kind oder weiteren Familienmitgliedern der Fall ist, tragen, wenn sie mit *S. aureus* kolonisiert sind, mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 65% den gleichen Stamm (84).

In Studien wurde bisher besonders die Bindung betrachtet, die *S. aureus* mit der Schleimhaut eingeht (4, 5, 115). Der Bereich des vorderen Nasenabschnittes wird geprägt durch Plattenepithel mit apokrinen Schweißdrüsen, Talgdrüsen und Haarfollikel. Im hinteren Bereich der Nase finden sich Schleim produzierende Becherzellen (67). Die Bindung, die *S. aureus* mit Plattenepithelzellen eingeht, wird von D.J. Bibel demonstriert (16). Beide Faktoren müssen hier eine Rolle spielen. Verschiedene Experimente aus jüngster Zeit haben gezeigt, dass der Clumping-Faktor B und das *S. aureus*-Oberflächenprotein G am Nasenepithel binden (26, 86, 140). Es gibt auch Hinweise darauf, dass bestimmte genetische Faktoren des Wirtes wie das Antigen HLA-DR30, eine kurzkettige Fettsäure und Bakteriozine, ein antibiotisch wirkendes Stoffwechselprodukt, für das Keimträgertum auf der Schleimhaut verantwortlich sind (53, 56, 63). Verschiedene Studien belegen den engen Zusammenhang zwischen der Kolonisation und Infektion mit *S. aureus*. Etwa 90% der Patienten, die eine *S. aureus*-Infektion haben, sind kolonisiert, egal ob die Infektion nosokomial oder extern erworben wurde (44, 63, 117). Studien belegen auch, dass 82% der *S. aureus*-Sepsen endogen ausgelöste Infektionen sind (131, 139).

1.3 Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA)

Mit der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Fleming (31) kommt 1944 erstmals ein Antibiotikum auf den Markt, mit dem die bislang in über 90% letal verlaufende *S. aureus*-Sepsis behandelt werden kann (116). Doch der Erfolg des neu entdeckten Therapeutikums hielt leider nicht lange an, denn schon 1950 sind 80% der *S. aureus*-Isolate in den Krankenhäusern in der Lage, Penicillinase zu bilden (10, 60). Dieses extrazelluläre Enzym zerstört hydrolytisch den Betalaktamring des Antibiotikums und macht es wirkungslos. Mitte der 50er Jahre werden dann die Tetracycline und Makrolide entdeckt, doch auch hier tauchen nach kurzer Zeit resistente *S. aureus*-Isolate auf (39). Als 1961 das Breitspektrumantibiotikum Methicillin (BRL 1241) als

Beta-Laktamase-festes Penicillin eingeführt wird, besteht wieder Hoffnung auf eine dauerhaft wirksame Therapie von *S. aureus*-Infektionen (11, 65, 107), doch schon nach kurzer Zeit gibt es in Großbritannien und Australien die ersten MRSA-Epidemien (108).

Die klassische Methicillinresistenz in *Staphylococccen* wird durch das chromosomale *mecA*-Gen, das für ein zusätzliches Penicillin-bindendes Protein 2a, kurz PBP2a, kodiert. Dies ist ein Protein mit niedriger Affinität zu Betalaktamen, das die katalytische Funktion der Mureinsynthese aufrecht hält, wenn die anderen PBPs bereits durch ein Betalaktam inaktiviert sind (14, 22, 23, 80, 102). MRSA kann anfänglich durch den Einsatz von Aminoglykosiden wie Gentamycin therapiert werden (45), doch auch hier treten Ende der 70er Jahre weltweit Gentamycin-resistente-*S. aureus*-Isolate auf (110). Bis vor kurzem standen mit Vancomycin und Teicoplanin sehr wirksame Glycopeptide zur Verfügung (132, 134). Seitdem jedoch 1997 in Japan und der USA die ersten Vancomycin intermediär resistenten *S. aureus*-Isolate aufgetreten sind (19, 42), drohen nun erneut unkontrollierte Ausbreitungen dieser Stämme.

Der Anteil von MRSA an *S. aureus* aus Infektionen in Krankenhäusern stieg von 1998 bis 2004 von 15% auf über 20% (66).

Daher ergibt sich die Notwendigkeit, Ausbreitungswege zu erforschen, um die Übertragungen und Kolonisationen von *S. aureus*-Stämmen zu vermeiden und Infektionen mit resistenten Stämmen zu verhindern.

1.4 Typisierungsmethoden

Typisierungsmethoden basieren darauf, dass verwandte Bakterienisolate sich bestimmte Merkmale teilen und sich von nicht verwandten Bakterienisolaten unterscheiden (9). Zur Typisierung stehen viele Methoden aus der Immunologie, Biochemie und Genetik zur Verfügung. Diese Methoden werden generell in phänotypische und genotypische Typisierungsmethoden differenziert. Bei den phänotypischen Methoden werden Eigenschaften detektiert, die von dem Bakterium durch Oberflächenstrukturen exprimiert werden. Die genotypischen Methoden untersuchen chromosomale und extrachromosomale Elemente. Eine gute Typisierungsmethode muss die wichtigen Kriterien Reproduzierbarkeit und Diskriminierungsfähigkeit aufweisen (9, 38, 77, 79, 121, 124, 143).

Bei Versuchswiederholungen unter identischen Bedingungen soll immer dasselbe Isolat das gleiche Ergebnis liefern und nicht verwandte Isolate müssen sich differenzieren lassen, um falsch positive oder falsch negative Fehler minimieren zu können.

Zu den phänotypischen Typisierungsmethoden zählen:

- Biotypisierung aufgrund bestimmter Stoffwechseleigenschaften.
- Serotypisierung anhand von Oberflächen-Antigen-Strukturen.
- Lysotypie durch Bakteriophagen-Typisierung.
- Antibiotika-Resistenztestung.
- Elektrophoretische Proteintypisierung.
- Immunblotting durch Zugabe von markierten Antikörpern.
- Multilokusenzymelektrophorese, die bestimmte Laufverhalten von metabolischen Enzymen darstellt (9, 121).

Diese Methoden haben den Nachteil, dass sie unzureichend zwischen nicht verwandten Bakterienisolaten unterscheiden können und phänotypische Unterschiede bei Isolaten eines Stammes falsch zuordnen. Diese Methoden sind zudem oft sehr aufwändig und manche Bakterien stellen sich als nicht typisierbar heraus, da die zu testenden Merkmale nicht nachweisbar sind.

Aus diesen Gründen werden heutzutage immer mehr genotypische Methoden angewandt.

Zu den genotypischen Methoden zählen:

- Plasmid-Profil-Analyse (eine Analyse der extrachromosomalen DNA).
- Restriktionsenzymanalyse von Plasmiden.
- Chromosomale DNA-Analyse mit Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP).
- Southern-Blot-Analyse von RFLPs mit DNA Sonden.
- Ribotypisierung, bei der ribosomale Operons sondiert werden.
- Polymerase Kettenreaktion (PCR), bei der verschiedene Gensequenzen vervielfältigt und identifiziert werden.

und der so genannte „Gold Standard“ (99) die

- Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE), eine Makrorestriktionsanalyse mit selten schneidenden Enzymen (143).

Die PFGE erlaubt, durch den häufig alternierenden Richtungswechsel im multidirektionalen Spannungsfeld, eine Auftrennung von DNA-Molekülen unterschiedlicher Größe bis zu 1000 Kilobasen (kb). Die Vorteile der PFGE sind vor allem das exzellente Diskriminierungspotential, die Anwendbarkeit auf alle Stämme, die gute Reproduzierbarkeit und die einfache Interpretation. Die Nachteile sind der hohe Aufwand und die Kostenintensität (142).

1.5 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen stellen heutzutage ein großes Problem in der stationären Behandlung dar. Sie beeinträchtigen stark das Befinden des Patienten und be- oder verhindern seine Heilung. Dies hat längere Liegezeiten und ausufernde Behandlungskosten zur Folge. Die CDC-Definition nosokomialer Infektionen sagt aus, dass eine Infektion nur dann als nosokomial gilt, wenn keine Hinweise bestehen, dass diese Infektion bereits vor Aufnahme in das Krankenhaus vorhanden war oder sich in der Inkubationsphase befand. Die Infektion kann durch endogene oder exogene Erreger erworben werden. Wenn eine Infektion, die während des Krankenhausaufenthaltes erworben wurde, erst nach Entlassung symptomatisch wird, gilt diese ebenfalls als nosokomial. Ist schon eine Infektion vorhanden, so führen ein Erregerwechsel oder das Auftreten neuer Symptome nicht gleich dazu, dass die Infektion als nosokomial gilt. Sollte das gleiche Organsystem betroffen sein, so wird zusätzlich ein klinisch freies Intervall gefordert. Eine Kolonisation ist keine Infektion. Entzündungen nicht infektiöser Genese werden nicht erfasst. Vermeidbarkeit bzw. Unvermeidbarkeit hat auf die Diagnostik nosokomialer Infektionen keinen Einfluss. Diese Definitionen gelten bei allen Patienten, unabhängig vom Lebensalter (106).

Die postoperativen Wundinfektionen werden nach der CDC in drei Gruppen eingeteilt:

- A1: Oberflächliche Wundinfektionen
- A2: Tiefe Wundinfektionen
- A3: Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

Als nosokomial gelten Infektionen, wenn postoperativ innerhalb von 30 Tagen eine Infektion im Operationsgebiet auftritt und es scheint, dass diese mit der Operation in Verbindung steht. Bei Implantaten, die in situ belassen werden, sind dies Infektionen innerhalb eines Jahres (106).

Etwa 20 % der Patienten, die operiert werden, bekommen eine nosokomiale Infektion mit steigender Morbidität, Mortalität, Liegedauer und steigenden Kosten (1, 6, 27, 37, 61, 123, 136, 141). Die nasale Kolonisation mit *S. aureus* stellt einen Risikofaktor für eine nosokomiale Infektion dar (64, 97, 127). Dies kann man auf die allgemeine Krankenhauspopulation beziehen oder auf bestimmte Patientenkollektive wie chirurgische Patienten (95), Patienten, die eine Dialyse erhalten, Patienten mit Leberzirrhose und Transplantation, HIV-infizierte Patienten und Patienten auf Intensivstationen (51). 2004 zeigen Studien für nicht chirurgische Patienten, die *S. aureus* in der Nase tragen, ein dreifach erhöhtes Risiko, eine nosokomiale Infektion zu bekommen (139).

1.6 Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation

Die Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation bietet aufgrund der besonderen Risikosituation der Patienten ein interessantes Patientenkollektiv für die in dieser Arbeit behandelte Problematik. Die Ursachen sind einerseits in einer erhöhten Infektionsanfälligkeit durch vorbestehende Grunderkrankungen zu sehen, andererseits in der hohen Verlegefrequenz aus bzw. in Einrichtungen mit hoher Prävalenz nosokomialer Erreger. Oft werden Patienten erst nach lang andauernden Vorbehandlungen im ambulanten und stationären Bereich in die entsprechenden universitären Fachabteilungen überwiesen (48, 49). Die Beschaffenheit der physiologischen Barrieren für nosokomiale Erreger ist oftmals durch vorbestehende morphologische Schäden, wie zum Beispiel offene Wunden, geschwächt. Des Weiteren ist häufig die Immunabwehr durch angeborene oder erworbene Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Polyneuropathie (PNP), diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie (DNOAP), Nephropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) eingeschränkt. Insbesondere bei der Mangeldurchblutung der Extremitäten kann schon das Auftreten niedriger Keimzahlen zu einer Infektion führen. So entstehen leicht gute Voraussetzungen für schwere Infektionen von Weichteilen und Knochen. Das Patientenkollektiv der Technischen Orthopädie hat damit ein vergleichsweise hohes Risiko für nosokomiale Infektionen. 2001 lag die Gesamtinzidenz für nosokomiale Infektionen in der Technischen Orthopädie

und Rehabilitation in Münster bei 5,9%. Führend waren bei den Infektionen die postoperativen Wundinfektionen mit 58%, gefolgt von den Infektionen vorbestehender Wunden mit 24% und den Harnwegsinfektionen mit 19%. Bei den Wundinfektionen überwogen die Infektionen mit *S. aureus*, der 33% der Wundinfektionen verursachte, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, der in 21% der Wundinfektionen zu finden war (47). Mit den Mitteln der Infektionsüberwachung und der Krankenhaushygiene wird versucht, dieser besonderen Problemkonstellation von Patienten und Erregern in der Technischen Orthopädie entgegenzutreten. Im Januar 1997 wurde in der Klinik für Technische Orthopädie ein Infektionsüberwachungssystem zur ständigen Dokumentation, Auswertung und Interpretation von Krankenhausinfektionen eingeführt (59, 106). Ein wesentlicher Grund, warum diese Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation in Münster durchgeführt wurde, ist die Besonderheit, dass jeder Patient der Technischen Orthopädie in Münster vor Aufnahme auf das Vorliegen einer nasalen *S. aureus*- oder MRSA-Kolonisation gescreent wird. Ein kleiner Kreis von Operateuren operiert die Patienten, welche zu den eben beschriebenen Risikopatienten gehören. Auch die Arten der Operationen ähneln sich, denn es handelt sich hierbei hauptsächlich um Operationen der unteren Extremitäten.

2 Fragestellungen

2.1 Prospektive Untersuchung zur Inzidenz von *S. aureus*-bedingten nosokomialen Infektionen in Abhängigkeit von einer vorbestehenden Kolonisierung

Hat eine vorbestehende nasale oder kutane Kolonisation Einfluss auf die Infektionshäufigkeit mit *S. aureus*? Können durch eine Eradikation einer nasalen oder kutanen Besiedelung mit *S. aureus* die Infektionen von Wunden vermieden werden?

2.2 Prävalenz von MRSA bei Patienten aus der Technischen Orthopädie in Abhängigkeit spezifischer Risikofaktoren (wie DNOAP, pAVK), die zur operativen Versorgung hospitalisiert wurden

Sind Patienten mit spezifischen Risikofaktoren besonders anfällig für eine MRSA-Besiedelung? Welche Faktoren sind besonders risikoreich für eine Infektion?

Das Patientenkollektiv der Technischen Orthopädie besteht aus vielen multimorbiden Patienten, die eine Reihe von Risikofaktoren aufweisen. Stellt dieses Kollektiv eine erhöhte Prävalenz von MRSA dar?

2.3 Prospektive Untersuchung zur Inzidenz und Prävalenz von Infektionen und Kolonisationen in Abhängigkeit einer nasalen *S. aureus*-Besiedelung des ärztlichen Personals

Besteht ein Zusammenhang zwischen einer nasalen Kolonisation der operativ tätigen Ärzte und später auftretenden Wundinfektionen, nasalen oder kutanen Besiedelungen mit *S. aureus*?

Sind die bisher eingesetzten Hygienemaßnahmen ausreichend, um eine Übertragung und Infektion zu verhindern?

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Patienten: Erfassung von Patienten- und Operationsdaten, Abstrichentnahme

Im Zeitraum von 20 Monaten wurde jeder Patient nach Einwilligung, der ambulant oder stationär in der Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation behandelt wurde, in diese Studie aufgenommen. So erhielten wir ein Patientenkollektiv von 430 Personen.

Von den Patienten wurden Name, Alter, Geschlecht, ID-Nummer, Häufigkeit und Dauer von stationären Aufenthalten und Verlegungen tabellarisch erfasst. Zusätzlich wurden bei operierten Patienten die Operationsdaten wie Art und Dauer der Operation, ausführende Operateure und Assistenten erfasst.

Von jedem Patienten wurden Abstriche von der Nase und vorbestehenden Wunden gewonnen. Diese Prozedur erfolgte vor Aufnahme bei der Vorstellung, bei Aufnahme, direkt nach der Operation und bei Entlassung. Bei Patienten, die einen längeren Krankenhausaufenthalt hatten, wurden wöchentlich erneut Abstriche entnommen. Insgesamt wurden so 1085 Abstriche von Patienten gewonnen.

Jeder Abstrich mit einem positiven *S. aureus*-Nachweis erhielt einen Code, bestehend aus der Nummer des Patienten (1–275), P für Patient und der Nummer des Abstriches (1–457). Also hat jeder positive *S. aureus*-Abstrich dieser Studie einen Code von 1P1 bis 275P457.

3.1.2 Ärzte: Abstrichentnahme, Verschlüsselung der Daten

In dem Untersuchungszeitraum waren 13 Ärzte operativ an der Technischen Orthopädie tätig, von denen jeder zur Verschlüsselung der Identität ein Synonym von „Asterix und Obelix“ zugewiesen bekam. Zu Beginn der Studie wurden wöchentlich und im weiteren Verlauf dann monatlich Nasenabstriche genommen. So erhielt man für diesen

Zeitraum 180 Nasenabstriche von denen, die einen positiven *S. aureus*-Nachweis hatten. Diese wurden von 1–87 durchnummeriert und mit dem ersten Buchstaben des Synonyms versehen.

3.2 Methoden

3.2.1 Genotypisierung von *S. aureus* mit PFGE

Von den Abstrichen der Patienten und der Ärzte wurden die *S. aureus*-Bakterien isoliert und eingefroren. Die zu untersuchenden *S. aureus*-Stämme wurden im CRYO-BANK™ System von MAST DIAGNOSTIKA, einem Stammhaltungssystem zur Langzeitlagerung von Mikroorganismen, im Temperaturbereich von -20 °C bis -70 °C aufbewahrt.

Die mit den *S. aureus*-Stämmen versehenen Röhrchen wurden verschlossen und vorsichtig geschüttelt, um den Organismus möglichst gut im Kryomedium zu verteilen. Dieses haftet an den Glaskügelchen im Kryoröhrchen. Nach ein paar Minuten wurde mit einer Pipette so viel Kryomedium wie möglich abgezogen und das Röhrchen bei -20 °C in einem Gefrierschrank gelagert.

Zur Rekultivierung eines Stammes wurde aus dem Röhrchen mit einer sterilen Öse ein Glaskügelchen entnommen und auf Blutagarplatten ausgestrichen.

Das weitere Vorgehen wird in dem nachfolgenden Protokoll beschrieben, das leicht modifiziert dem Verfahren von Dr. Richard von Goering (1995) entspricht.

Verwendete Lösungen und Reagenzien:

TEN-Puffer 500 ml :

Tris base (Serva)	100 mM	(6,05 g)
NaCl (Merck)	150 mM	(4,35 g)
Na-EDTA (Serva)	100 mM	(18,6 g)

Ca. 500 ml Aqua bidestillata hinzufügen und den pH mit konzentriertem NaOH auf 7,5 einstellen.

EC-Puffer 500 ml :

Tris HCL (Sigma)	6 mM	(0,473 g)
NaCl (Merck)	1 M	(29,22 g)
Na-EDTA (Serva)	100 mM	(18,6 g)
Brij-58 (Serva)	0,5%	(2,50 g)
Na-desoxycholat (Merck)	0,2%	(1 g)
N-Lauroylsarcosine (Sigma)	0,5%	(2,50 g)

Ca. 500 ml Aqua bidest. hinzufügen und den pH mit konzentriertem NaOH auf 7,5 einstellen.

TE – Puffer :

Stammlösungen für TE-Puffer:

1 M Tris – HCL – Stammlösung : 15,76 g Tris – HCL (Sigma) auf 100 ml Aqua bidest.; pH auf 7,6 einstellen

0,5 M Na – EDTA – Stammlösung: 18,6 g EDTA (Serva) auf 100 ml Aqua bidest.; pH auf 8,0 einstellen

Gebrauchslösung TE – Puffer:

5 ml Tris – HCL- Stammlösung	(10 mM)
1 ml Na – EDTA Stammlösung	(1 mM)
494 ml Aqua bidest.	

Lysereagenzien:

Lysostaphin (Ambicin L recomb. Lysostaphin, Applied Microbiology/ WAK-Chemie, c = 2 mg/ml)

RNase (Invitro Gen, c = 10 mg/ml)

Proteinase K (Q biogene, c = 20 mg/ml)

Restriktions Reagenzien:

Puffer A 10 x (Boehr Mannh.)

RE Sma I (Roche)

Alle Reagenzien werden aliquotiert bei -20°C aufbewahrt.

Waschpuffer SMA I 10 x (Roche):

Der Puffer muss vor Gebrauch mit sterilem Aqua bidest. 1:10 verdünnt werden. Benötigte Menge pro Keim $4 \times 500 \mu\text{l} = 2000 \mu\text{l}$

Stop – Mix 50 ml:

Bromphenolblau (Serva)	0,25%	(0,125 g)
SDS (Sigma)	0,1%	(0,05 g)
Aqua bidest.	ca. 50 ml	

TBE – 10x – Puffer 1000ml:

Tris base (Serva)	900 mM	(108 g)
Na – EDTA (Serva)	25 mM	(9,31 g)
Borsäure (Merck)	900 mM	(55,65 g)
Aqua bidest.	ca. 1000 ml, pH auf 8,0 einstellen	

ETB – Bad:

Stammlösung: 1 ETB Tablette (Sigma) in 1 l sterilem H₂O auflösen (100 mg/l)

Die Gebrauchslösung ist eine stark verdünnte Stammlösung.

Durchführung:

1. Tag: 1. Abstrich

Entnahme eines Glaskügelchens aus dem Kryoröhrchen mit einer sterilen Öse und Anfertigung eines 3-Ösen Ausstriches auf einer Blutagarplatte. Die Blutagarplatte wurde zur Bebrütung über Nacht bei 37 °C in den Brutschrank gestellt.

2. Tag: 2. Abstrich

Zwei bis drei Kolonien wurden mit einer sterilen Öse von der bebrüteten Blutagarplatte entnommen und zur besseren Reaktivierung im 3-Ösenaustrich auf eine neue Blutagarplatte verteilt und nochmals über Nacht bei 37 °C bebrütet.

3. Tag: Boullionbeimpfung

Morgens wurden die Blutagarplatten aus dem Brutschrank genommen. Am Nachmittag wurde eine Kolonie von der Blutagarplatte in eine Brain-Heart-

Infusion-Boullion geimpft und die Röhrrchen wurden wieder über Nacht im Brutschrank bei 37°C bebrütet.

4. Tag: Gießen der Blöcke

1000 µl der bebrüteten Brain-Heart-Infusion-Boullion wurden in ein 2-ml-Eppendorf-Einmal-Gefäß zum Verschließen abpipettiert und bei Raumtemperatur 1 Minute bei 13000 rpm in einer Biofuge 13 (Heraeus) zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert, verworfen und das Pellet mit 500 µl TEN- Puffer zentrifugiert. Die Suspension wurde erneut bei Raumtemperatur 1 Minute bei 13000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde nochmals verworfen und das Pellet mit 500 µl EC-Puffer suspensiert und in den auf 55 °C geheizten Heizer gestellt. Die Gießstände zum Gießen der Agarose-Blöckchen wurden vorbereitet. Jetzt wurden nacheinander die Blöckchen gegossen. Dazu gab man 25 µl Lysostaphin in die erhitzten Gefäße, zentrifugierte diese kurz, gab 500 µl auf 50 °C erhitzte 2%ige PFGE Agarose (SeaPlaque Agarose, FMC/Biozym) dazu, zentrifugierte erneut und pipettierte diese Suspension in die Gießformen. Dieses machte man nacheinander mit allen Proben. Die gegossenen Blöcke kühlten bei Raumtemperatur ab und wurden nach 10-15 Minuten aus der Form gelöst und in jeweils sechs 5 x 5 mm Blöcke geschnitten. Diese zu einer Probe gehörigen Blöckchen gab man jeweils in ein Röhrrchen mit 4 ml EC-Puffer und 15 µl RNase. Die Röhrrchen wurden nun zwei Stunden bei 37 °C im Brutschrank bebrütet. Nach den zwei Stunden wurde der Puffer abgegossen und die Röhrrchen mit 4 ml TE-Puffer und 20 µl Proteinase K aufgefüllt. Diese Gefäße wurden nun über Nacht in ein 50 °C warmes Wasserbad gestellt.

5. Tag: Waschen der Blöcke

Die Gefäße wurden am Morgen aus dem Wasserbad genommen und 2-3 Blöckchen aus jedem Gefäß mit einer sterilen Öse in ein 2-ml-Eppendorf-Röhrrchen gelegt, das mit 500 µl einfach konzentriertem Sma I Waschpuffer gefüllt war. Die Röhrrchen wurden eine halbe Stunde in den Kühlschrank gestellt und danach wurde der Waschpuffer abpipettiert und durch frischen Waschpuffer ersetzt. Dieses wurde dreimal wiederholt. Nach dem letzten Hinzufügen des frischen Waschpuffers Sma I wurden die Röhrrchen über Nacht in den Kühlschrank gestellt.

6. Tag: Restriktion und Gellauf

Aus jedem Röhrchen wurden die 500 µl Sma I Waschpuffer abpipettiert, verworfen und durch je 1 µl Sma I-Restriktionsendonuklease und 200 µl einfach konzentriertem Puffer A ersetzt. Dieses ließ man bei 25 °C vier Stunden stehen. In der Zwischenzeit stellte man das Laufgel her. Dazu wurden 100 ml 0,5%iger TEN-Puffer mit 1 g Agarose (SeaKem HGT Agarose, FCM/Biozym) erhitzt und in den Rahmen für das Gel gegossen und abgekühlt. Nach den vier Stunden Restriktion gab man je Röhrchen 20 µl Stop Mix PFGE hinzu, um die Restriktion zu stoppen. Jetzt setzte man je ein Blöckchen in die dafür vorgesehenen Stellen im Gel ein. Bei uns waren dies 15 Plätze, wobei an Stelle 1 und 15 jeweils ein Vergleichs-Maker K5631 zur späteren Normalisierung gesetzt wurde. Dieses so vorbereitete Gel wurde nun mit 100 ml 10-fach konzentriertem TBE-Puffer und 2 l Aqua dest. in das PFGE-Gerät (Chef-DR II, Bio-Rad) eingesetzt. Die Temperatur stellte man auf 14 °C (Mini-Chiller, Bio-Rad), die Switch time auf initial 5 sec. und final 50 sec. (Pulsewave 760 Bio-Rad) ein, die Voltangabe auf 180 Volt und die Run time auf 23,5 Stunden (Drive Module 200/2.0 Power Supply, Bio-Rad).

7. Tag: Fotografieren, einscannen und weitere Bearbeitung mit Fingerprinting II™

Nach 23,5 Stunden entnahm man das Gel mit den aufgetrennten Restriktionsfragmenten, legte es 15 Minuten in ein Ethidiumbromid-Bad, damit die Fragmente mit Hilfe eines UV-Transluminators sichtbar gemacht wurden, so fotografiert und mit dem Quantity One Geldoc Programm von Dr. Bonnie Baxter (2000) in den Computer eingescannt werden konnten. Das resultierende Bandenmuster der DNA-Fragmente wurde nun in das Programm Fingerprinting II™ von Bio-Rad eingefügt, normiert und die DNA-Fragmente der Proben verglichen wie im nächsten Abschnitt beschrieben ist.

3.2.2 Vergleichen mit Fingerprinting II™ von Bio-Rad

Das Fingerprinting II™ Programm besteht aus zwei Teilen:

1. Dem Startup-Programm, welches die Datenbank verwaltet und Ordner erstellt.

2. Dem Analyse-Programm, mit dem die Inhalte der Datenbank, bestehend aus den PFGE-Bandenmustern, bearbeitet werden.

In diesem Analyse-Programm gibt man an wie viele Proben pro Gel gelaufen sind, man bestimmt die Breite der Banden und richtet sie aus. Weiterhin kann der Kontrast und die Helligkeit bearbeitet und der Hintergrund subtrahiert werden, um auch schwache Banden sichtbar werden zu lassen.

Eine zum Vergleichen der Proben sehr wichtige Funktion ist die Normierung. Hier definiert man einen Marker, in dieser Studie einen Laborstamm K5631, an dem sich die anderen Banden orientieren. Lässt man diesen Marker nun immer an der ersten und letzten Stelle in jedem Gel laufen, können so Laufunregelmäßigkeiten ausgeglichen werden und alle Gele auf eine optimale Vergleichsebene gebracht werden. Eine weitere Funktion in diesem Programm ist die automatische Bandenerkennung, so dass man nicht jede einzelne Bande selbst markieren muss, sondern die aussagekräftigsten Banden automatisch markiert werden. Aussagekräftige Banden kann man mit Hilfe einer Dichteintensitätskurve erkennen und so auch dicht nebeneinander liegende Banden an einem zweigipfeligen Peak unterscheiden.

Für unsere Studie sind zwei Datenbanken erstellt worden. Die eine enthielt die Bandenmuster der Gele aus den Abstrichen der Ärzte, die andere die entsprechenden Bandenmuster der Abstriche der Patienten, so dass man am Ende beide Datenbanken miteinander vergleichen konnte.

Bei der Datenbank der Ärzte wurde jedem Bandenmuster das Pseudonym des Arztes, das Abnahmedatum und die Probennummer hinzugefügt. So konnten z. B. alle Bandenmuster mit dem Synonym Asterix miteinander verglichen werden, aber auch die der verschiedenen Ärzte untereinander.

Bei der Datenbank der Patienten wurde jedem Bandenmuster die Patientenummer, das Abnahmedatum, der Abnahmeort und ob der Abstrich prä- oder postoperativ abgenommen wurde, hinzugefügt. So verglich man alle Bandenmuster eines Patienten und erkannte, ob es zu einem Stammwechsel gekommen war, ob dieser Stammwechsel prä- oder postoperativ vorkam und ob eine Entnahmestelle eine Quelle für den jeweiligen Stamm darstellt. Zugleich konnte man diese Bandenmuster jeweils mit den Bandenmustern der Ärzte vergleichen und so Übereinstimmungen erkennen. Zum Vergleich können die Isolate nach Goering (125) in Bezug auf genetische und epidemiologische Beziehungen in vier Gruppen aufgeteilt werden:

1. nicht zu unterscheiden
2. eng miteinander verwandt
3. möglicherweise verwandt
4. unterschiedlich.

In dieser Arbeit wurden die Proben nach dem 1. und 4. Kriterium in „nicht zu unterscheiden“ und „unterschiedlich“ eingeteilt.

3.2.3 Bearbeitung der Daten mit Windows Access und Excel

3.2.3.1 Datenerfassung

Die gesamten Daten der Patienten wurden dann zur weiteren Bearbeitung in eine relationale Datenbank übertragen.

Die einzelnen Abstriche wurden erfasst mit den Datenfeldern:

- Entnahmestelle
- Datum
- Stamm
- Vergleich
- Wechsel.

In der Spalte Stamm wurde x als Merkmal eingetragen, wenn es in diesem Abstrich keinen *S. aureus*-Nachweis gab oder der für diesen Abstrich spezifische Code bei positivem Befund. In der Spalte Vergleich wurde das Synonym des Arztes eingetragen, dessen Stamm übereinstimmt. Die Angabe des Wechsels eines Stammes war ein ja-/nein-Feld, ob es einen Stammwechsel gab.

Pro Patient wurden bis zu 28 Abstrichdaten und bis zu 6 Operationsdaten erfasst und es wurden 430 Patienten eingetragen. Zur graphischen Veranschaulichung und weiteren Auswertung wurden Datenbankauszüge zusätzlich in eine Tabellenkalkulation exportiert.

Auch die Datenbank mit den Ergebnissen der Ärzte wurde zur graphischen Darstellung der Ergebnisse in eine Tabellenkalkulation exportiert.

3.2.3.2 Abfragen

Mit der relationalen Datenbank wurden verschiedene Abfragen zur statistischen Auswertung erzeugt:

- Wie viele Patienten mit einem Nachweis von *S. aureus* in der Nase wurden aufgenommen?
- Wie viele Patienten mit positivem Befund wurden operiert?
- Gab es Stammwechsel zu einem Stamm der Operateure nach der Operation?
- Wie viele Stammwechsel kamen vor?
- War der *S. aureus*-Stamm in der Nase identisch mit dem Stamm der Wundinfektion?
- Gab es an einem Patienten unterschiedliche *S. aureus*-Stämme?

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Kolonisation der Operateure

4.1.1 Nasale Kolonisation der Operateure

87 (48%) der entnommen 180 Nasenabstriche ergaben einen Nachweis von *S. aureus*. Von den 13 Ärzten hatten 84% (n = 11) einen *S. aureus*-Stamm in der Nase.

▪ Majestix hatte	29 von	32
▪ Willnix hatte	5 von	5
▪ Asterix hatte	22 von	24
▪ Obelix hatte	15 von	18
▪ Caesar hatte	6 von	30
▪ Allesodernix hatte	1 von	21
▪ Fünfuhrteefix hatte	1 von	1
▪ Spülfix hatte	4 von	23
▪ Hinkelstein 5 hatte	1 von	1
▪ Hinkelstein 6 hatte	2 von	2
▪ Reservix hatte	1 von	3
▪ Fortwienix hatte	0 von	9
▪ Verleihnix hatte	0 von	11

Nasenabstriche positiv.

Majestix, Asterix und Obelix sind dauerhafte *S. aureus*-Träger (n = 3). Caesar, Allesodernix, Spülfix sind intermittierende *S. aureus*-Träger (n = 3). Fortwienix und Verleihnix sind keine *S. aureus*-Träger (n = 2). Von Willnix, Fünfuhrteefix, Hinkelstein 5, Hinkelstein 6 und Reservix sind zu wenig Abstriche abgenommen worden, um sie einer Gruppe zuzuordnen (n = 5). In den 180 Nasenabstrichen der Operateure gab es keinen Nachweis von MRSA. Abbildung 1 visualisiert die Verteilung der Abstriche bei den Operateuren. Es wird in jeweils einem Balken zuerst die Anzahl der insgesamt entnommen Abstriche (dunkelgrau), dann folgend die Anzahl der *S. aureus*-Nachweise in diesen Abstrichen (hellgrau) und als dritter Balken die Abstriche ohne *S. aureus*-Nachweis (grau) dargestellt.

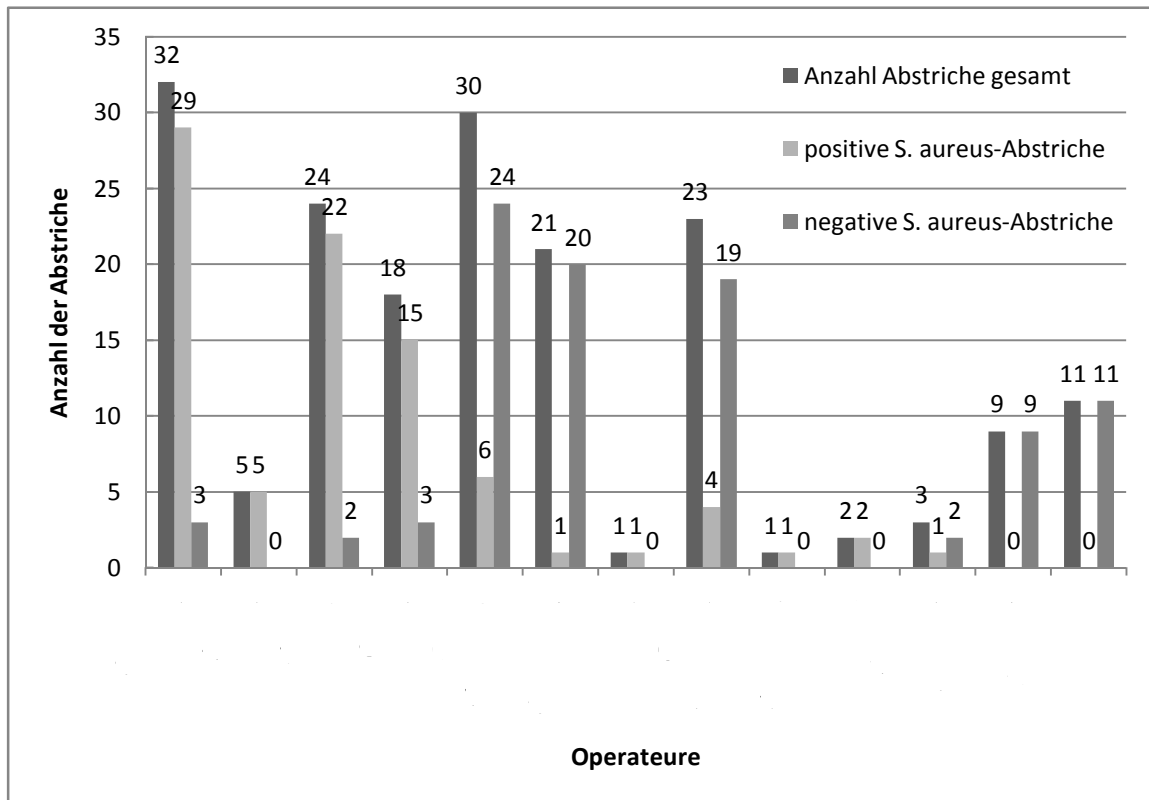


Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Nasenabstriche der Operateure und Nachweise von *S. aureus*

4.1.2 Differenzierung der *S. aureus*-Isolate und Vergleiche der Isolate

Nach Auftrennung der *S. aureus*-Stämme mittels PFGE und Vergleich der Isolate durch Fingerprinting II wurden die Isolate nach dem 1. und 4. Kriterium nach Goering (125) verglichen.

Bei dieser Auswertung wurde Folgendes herausgefunden:

1. Jeder Operateur besitzt sein individuelles, durch dieses Verfahren eindeutig von den Isolaten der anderen Probanden zu unterscheidendes, *S. aureus*-Isolat. (siehe Abbildung 2)
2. Das individuelle *S. aureus*-Isolat konnte während des gesamten Untersuchungszeitraumes durchgehend in der Nase des Operateurs nachgewiesen werden, es hat kein Stammwechsel stattgefunden. (siehe Abbildung 3-7)

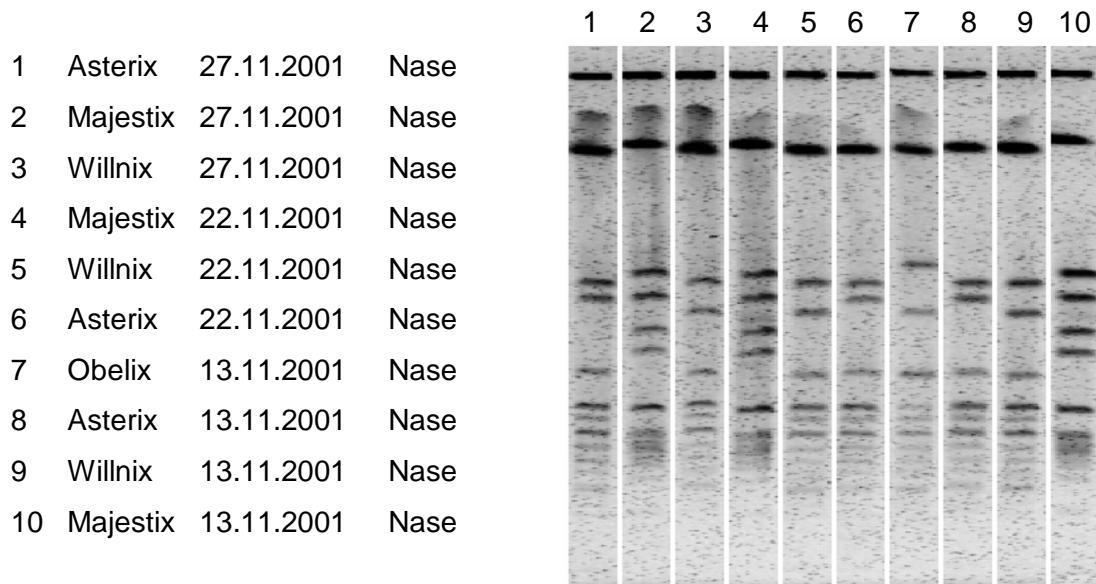


Abbildung 2: Unterschiedliche Isolate der Operateure

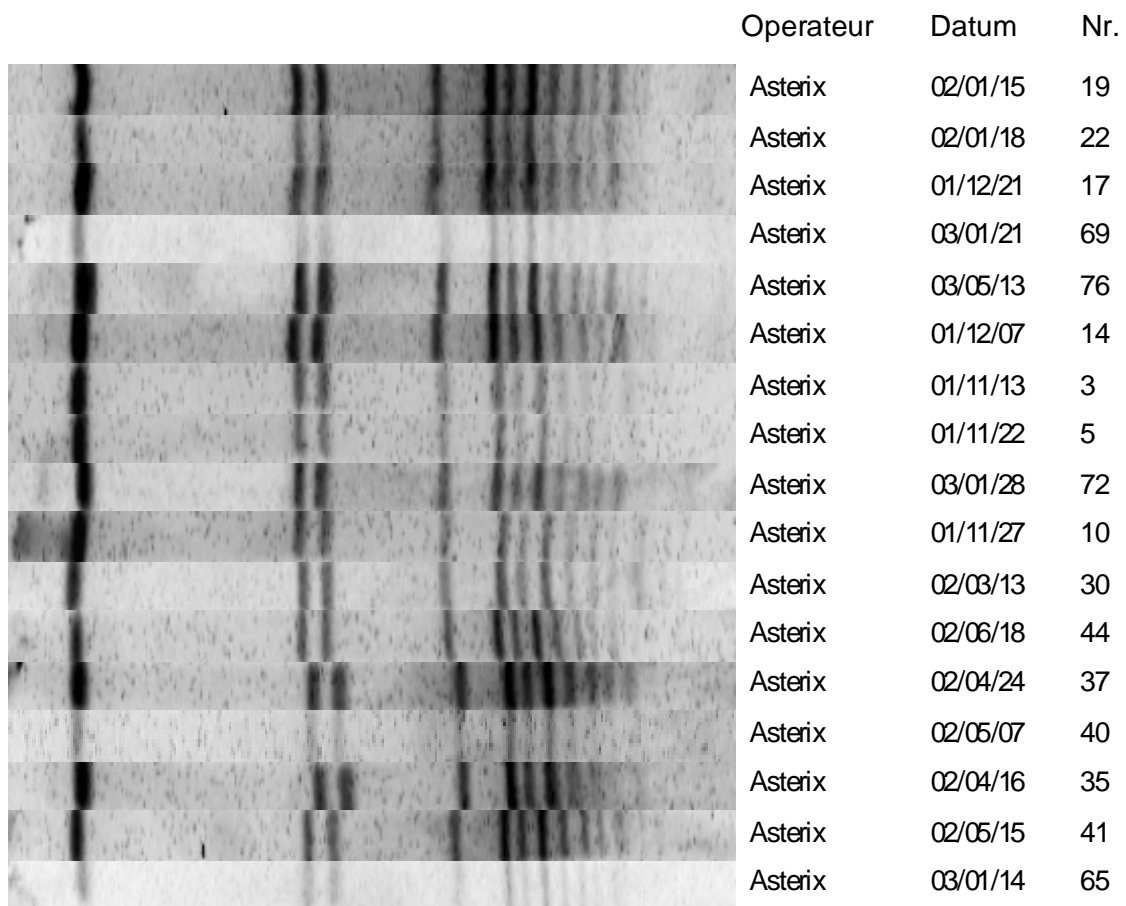


Abbildung 3: Isolate von Asterix

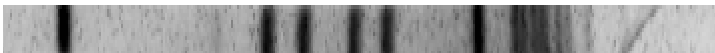











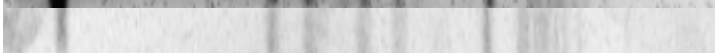






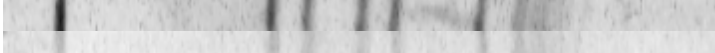



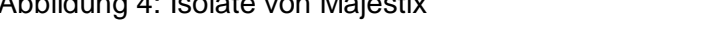
	Operateur	Datum	Nr.
	Majestix	01/12/20	15
	Majestix	02/01/18	21
	Majestix	02/01/15	20
	Majestix	01/12/06	13
	Majestix	02/04/24	36
	Majestix	02/05/07	39
	Majestix	02/02/07	26
	Majestix	02/02/26	27
	Majestix	02/01/29	24
	Majestix	02/05/15	42
	Majestix	02/03/19	32
	Majestix	02/04/16	34
	Majestix	01/11/22	7
	Majestix	03/01/14	67
	Majestix	02/12/05	59
	Majestix	02/10/25	58
	Majestix	01/11/13	1
	Majestix	03/01/28	73
	Majestix	01/11/27	9
	Majestix	02/12/17	62
	Majestix	03/06/04	81
	Majestix	03/01/21	68
	Majestix	03/05/13	77
	Majestix	02/06/18	45

Abbildung 4: Isolate von Majestix






	Operateur	Datum	Nr.
	Obelix	01/11/13	4
	Obelix	03/04/30	75
	Obelix	02/02/26	28
	Obelix	01/12/03	11
	Obelix	01/12/03	12

Abbildung 5: Isolate von Obelix





	. Caesar	02/12/03	61
	. Caesar	03/01/28	74
	. Caesar	03/01/21	71
	. Caesar	02/12/17	63

Abbildung 6: Isolate von Caesar





	Willnix	01/11/22	6
	Willnix	01/11/27	8
	Willnix	01/11/13	2
	Willnix	01/12/20	16

Abbildung 7: Isolate von Willnix

Insgesamt haben die Operateure zusammen 964 mal an einer Operation teilgenommen und hatten in unterschiedlicher Häufigkeit die Möglichkeit ihr *S. aureus*-Isolat an einen Patienten weiterzugeben. Majestix hat 338 mal an einer Operation teilgenommen, Willnix 14 mal, Asterix 65 mal, Obelix 107 mal, Caesar 101 mal, Allesodernix 108 mal, Spülfix 145 mal, Reservix 32 mal, Fortwienix 25 mal, Verleihnix 29 mal.

Fünfuhrteefix, Hinkelstein 5 und Hinkelstein 6 haben nicht an Operationen in diesem Zeitraum teilgenommen.

In Abbildung 8 ist die Häufigkeit, mit der die Operateure an Operationen teilgenommen haben, in einem Balkendiagramm dargestellt.

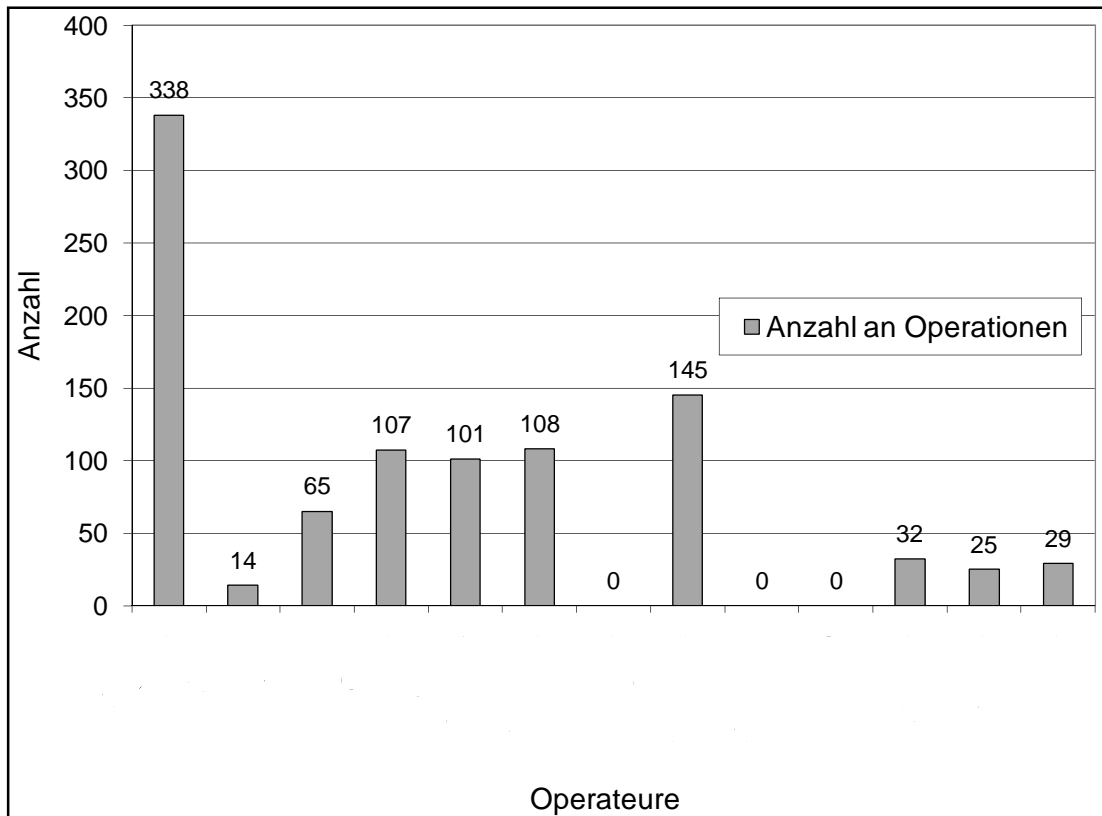


Abbildung 8: Häufigkeit mit der die Operateure an Operationen im Untersuchungszeitraum teilgenommen haben.

4.2 Ergebnisse der Kolonisation der Patienten

4.2.1 Nasale Kolonisation der Patienten

430 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum 1093 Abstriche entnommen.

Die Anzahl der Abstriche pro Patient verteilt sich wie folgt:

- 170 Patienten mit 1 Abstrich
- 86 Patienten mit 2 Abstrichen
- 46 Patienten mit 3 Abstrichen
- 29 Patienten mit 4 Abstrichen
- 23 Patienten mit 5 Abstrichen
- 16 Patienten mit 6 Abstrichen
- 12 Patienten mit 7 Abstrichen
- 9 Patienten mit 8 Abstrichen

- 3 Patienten mit 9 Abstrichen
- 3 Patienten mit 10 Abstrichen
- 1 Patient mit 12 Abstrichen
- 1 Patient mit 13 Abstrichen
- 1 Patient mit 14 Abstrichen
- 2 Patienten mit 17 Abstrichen

Von 28 Patienten sind keine Abstriche entnommen worden, obwohl sie in diesem Zeitraum aufgenommen bzw. operiert wurden.

275 der 430 Patienten hatten einen Nachweis von *S. aureus* in einem der Abstriche.

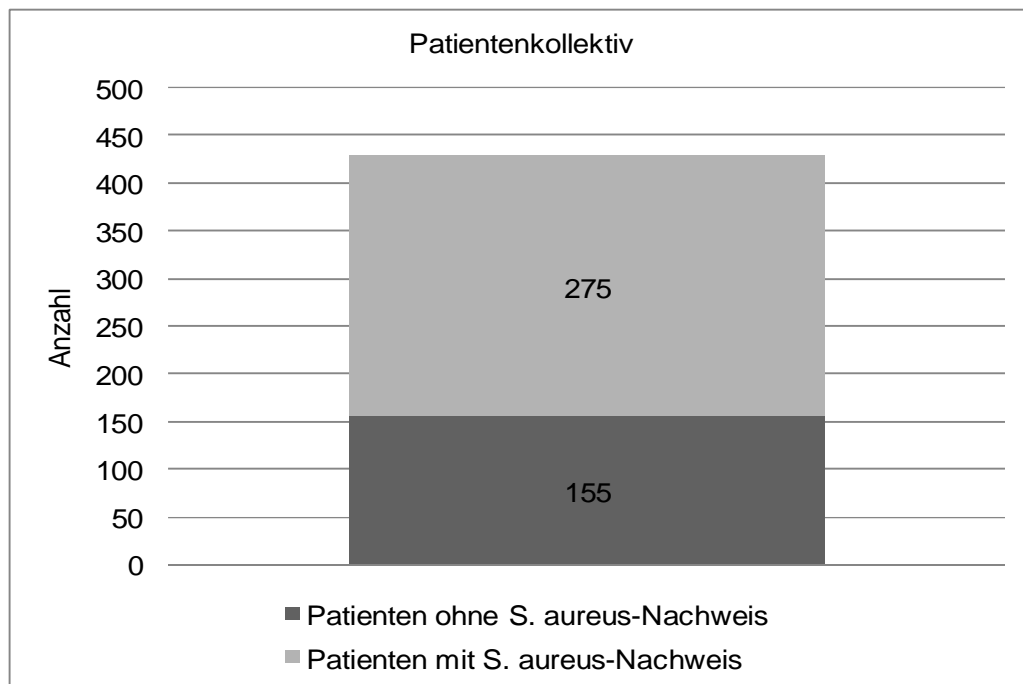


Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv

Von den 430 Patienten wurden 298 Patienten im Untersuchungszeitraum operiert. Betrachtet wurde die Verteilung von *S. aureus*-Isolaten prä- und postoperativ.

138 Patienten hatten einen Nachweis von *S. aureus* in mindestens einem Abstrich, die anderen 160 Patienten hatten in diesem Zeitraum keinen *S. aureus*-Nachweis und wurden nicht weiter untersucht.

113 Patienten hatten den *S. aureus*-Nachweis schon bei ihrer Aufnahme. Davon hatten 82 Patienten diesen Nachweis nur in der Nase.

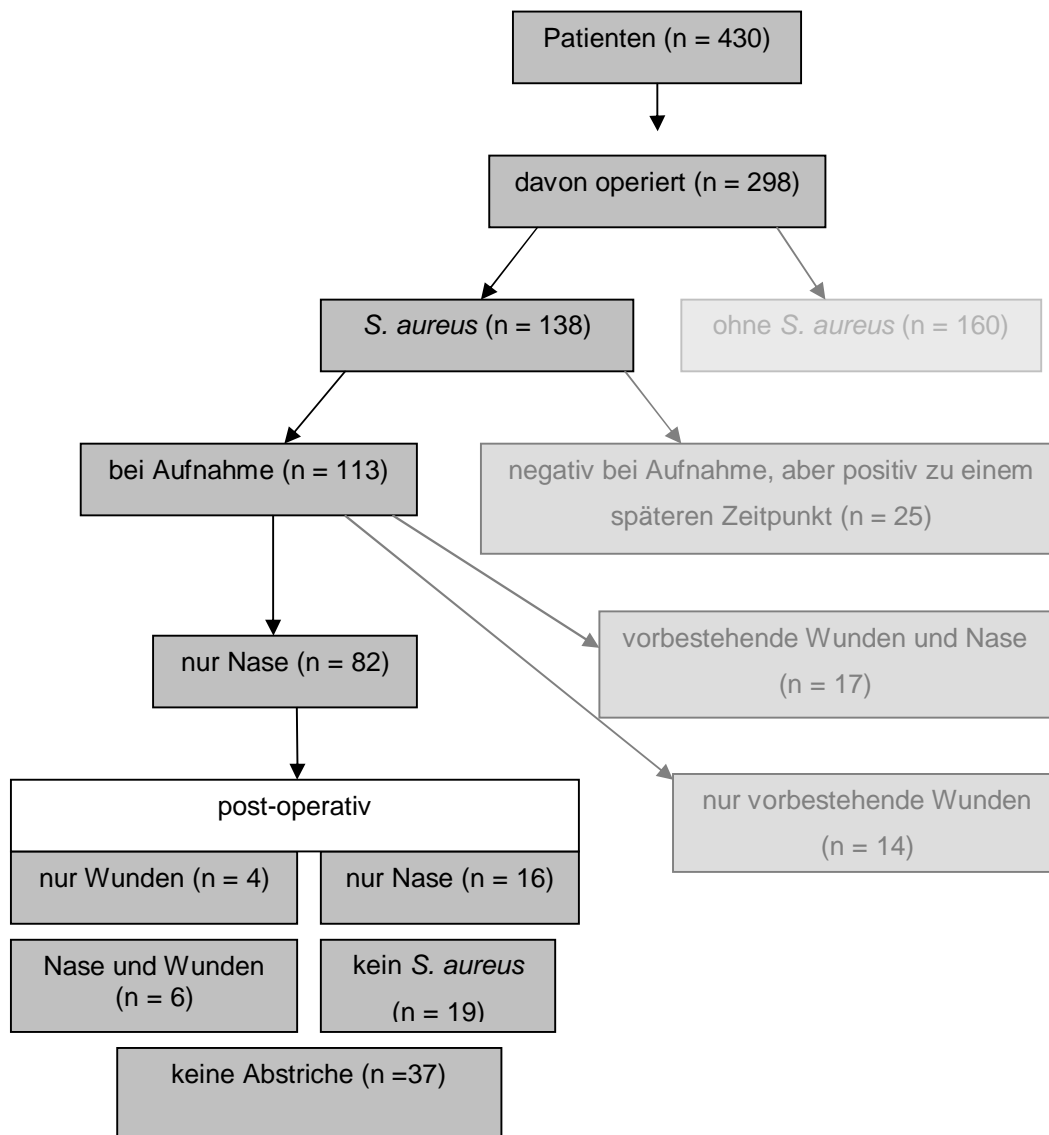


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in Nase und Wunden

Post-operativ hatten von den 82 Patienten, die bei Aufnahme einen positiven *S. aureus*-Nachweis in der Nase hatten, 22 Patienten immer noch einen *S. aureus*-Nachweis in der Nase ($n = 16 + 6$), wobei bei 6 Patienten zusätzlich ein positiver *S. aureus*-Wundabstrich dazukommt. 4 Patienten haben nur in der Wunde einen positiven *S. aureus*-Nachweis und bei 19 Patienten hat man in den Abstrichen keinen *S. aureus*-

Nachweis. Von 37 dieser 82 Patienten sind nach der Operation keine Abstriche entnommen worden.

Von den 14 Patienten, die bei Aufnahme einen positiven *S. aureus*-Wundabstrich in vorbestehenden Wunden hatten, waren nach der Operation bei 6 Patienten nur die Wundabstriche positiv, 3 hatten einen *S. aureus*-Nachweis nur in der Nase, bei 3 Patienten gab es keinen positiven *S. aureus*-Nachweis und zwei Patienten wurden nach der Operation keine Abstriche entnommen.

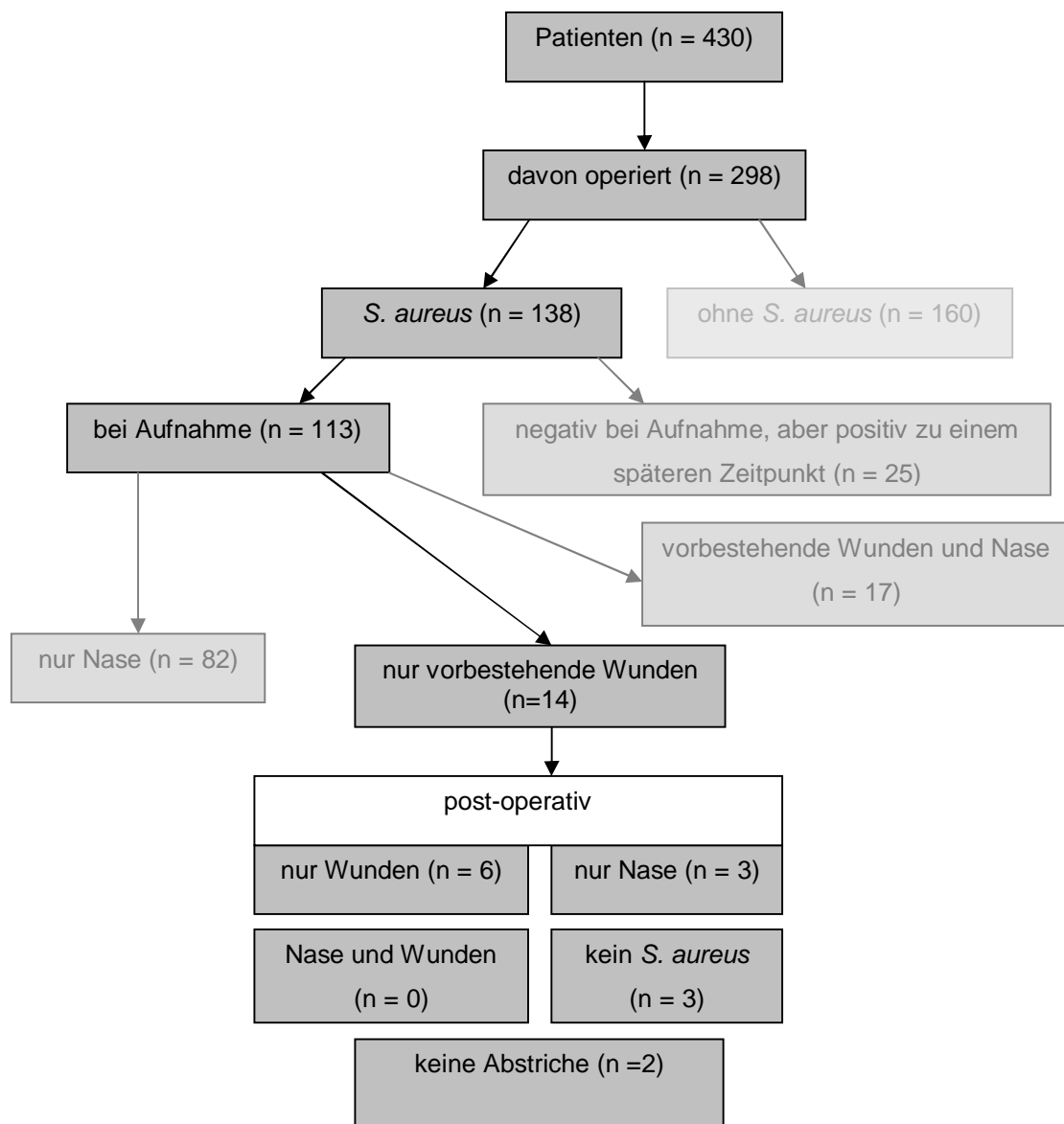


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in Nase und Wunden

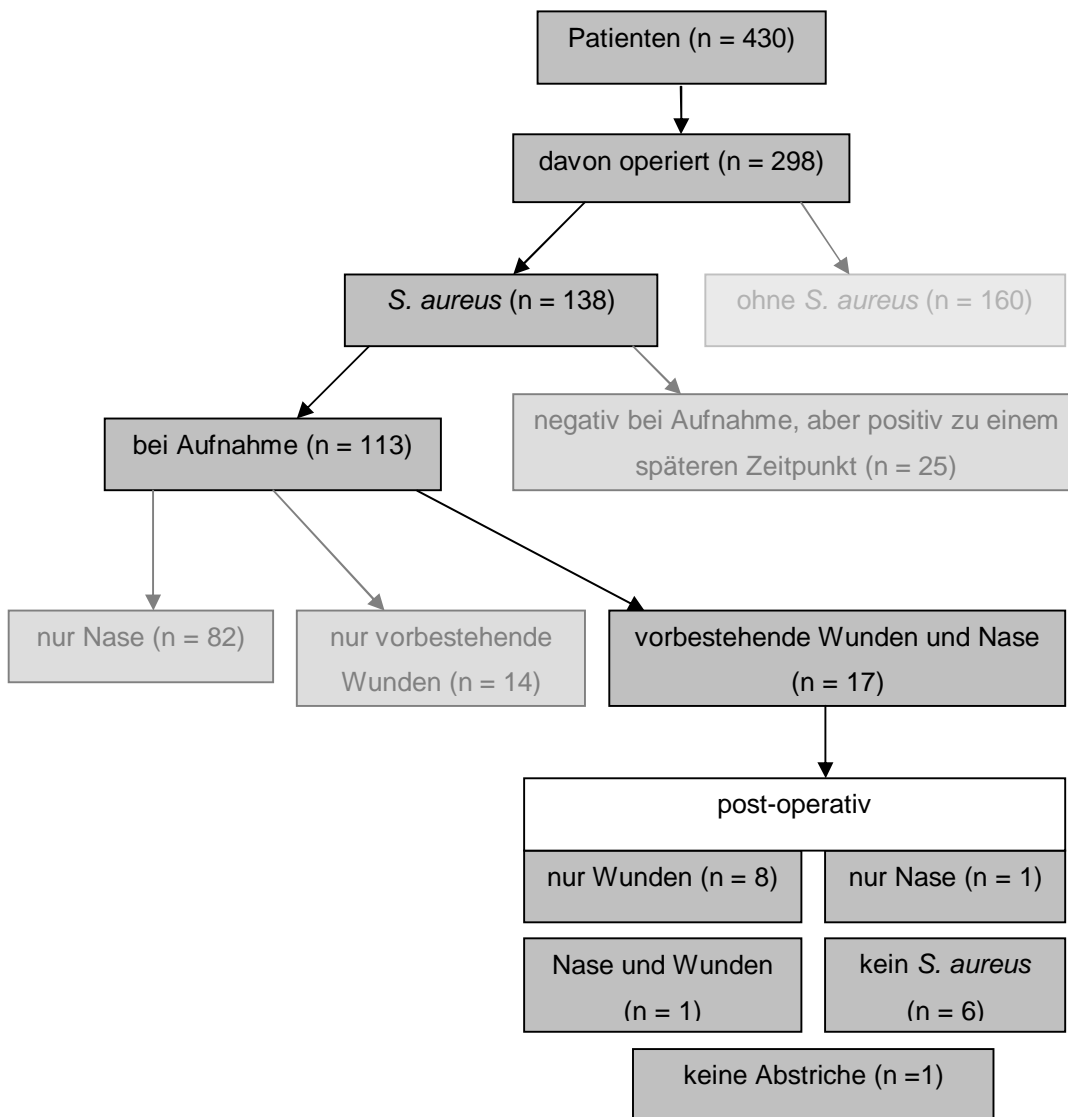


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in Nase und Wunden

17 Patienten hatten einen *S. aureus*-Nachweis bei Aufnahme in vorbestehenden Wunden und in der Nase. Post-operativ hat man *S. aureus* bei 8 Patienten nur noch in der Wunde nachgewiesen, 2 Patienten hatten einen positiven Nasenabstrich ($n = 1 + 1$), wobei bei einem auch noch der Wundabstrich positiv war. Bei 6 Patienten hat man keinen *S. aureus* mehr gefunden und von einem Patienten gab es postoperativ keinen Abstrich.

25 Patienten hatten keinen *S. aureus*-Nachweis bei Aufnahme, aber waren entweder in der weiteren stationären Behandlung oder bei Wiederaufnahme positiv auf *S. aureus* in einem der Abstriche.

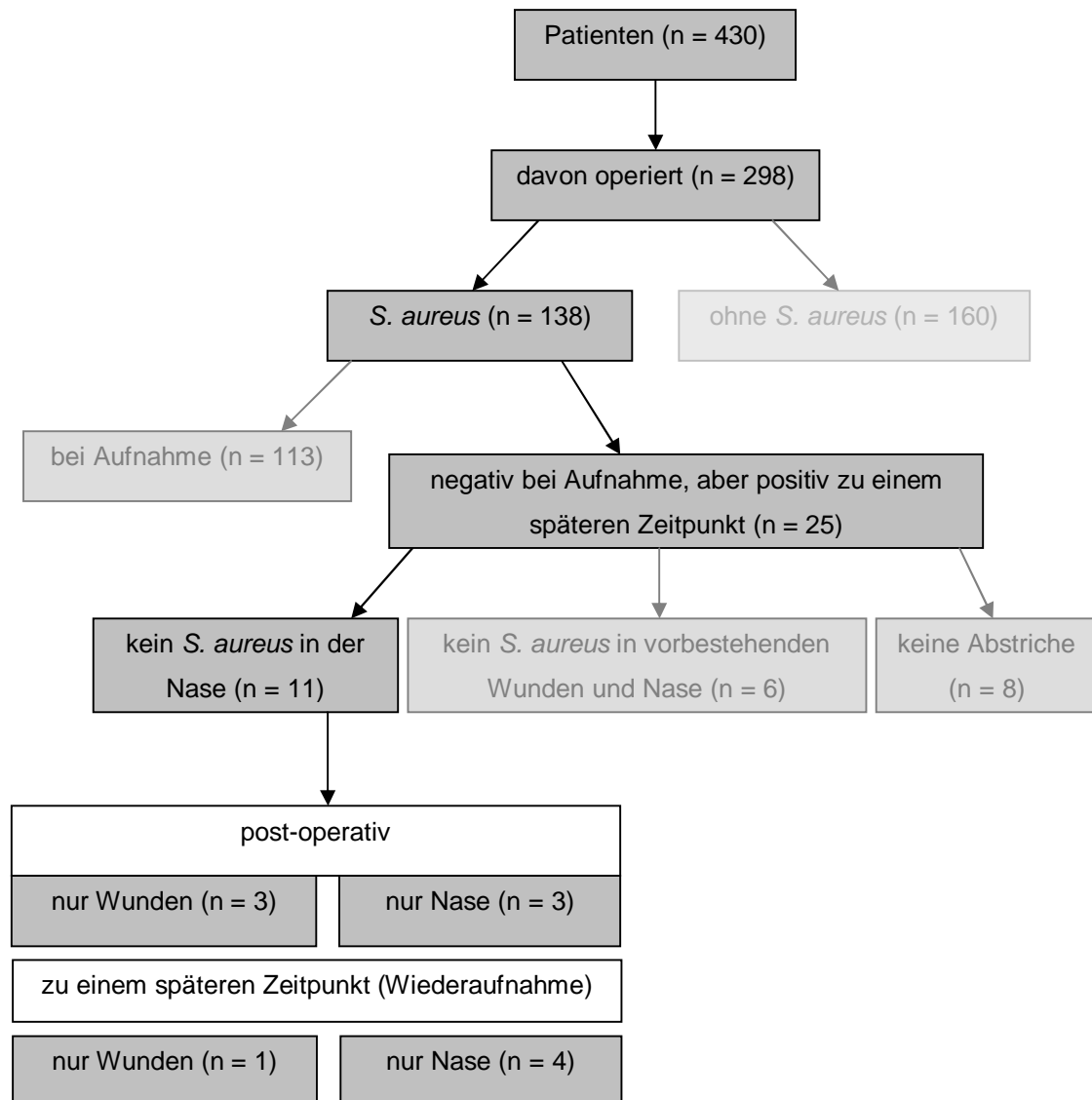


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in der Nase und Wunden

Von 11 Patienten, die einen negativen *S. aureus*-Nasenabstrich vor der Operation hatten, war direkt nach der Operation bei 3 Patienten der Wundabstrich positiv und bei 3 weiteren Patienten der Nasenabstrich.

Nach einem längeren Zeitraum bzw. bei Wiederaufnahme hatten 4 dieser 11 Patienten einen positiven Nasenabstrich und ein Patient hatte einen *S. aureus*-Nachweis in der Wunde.

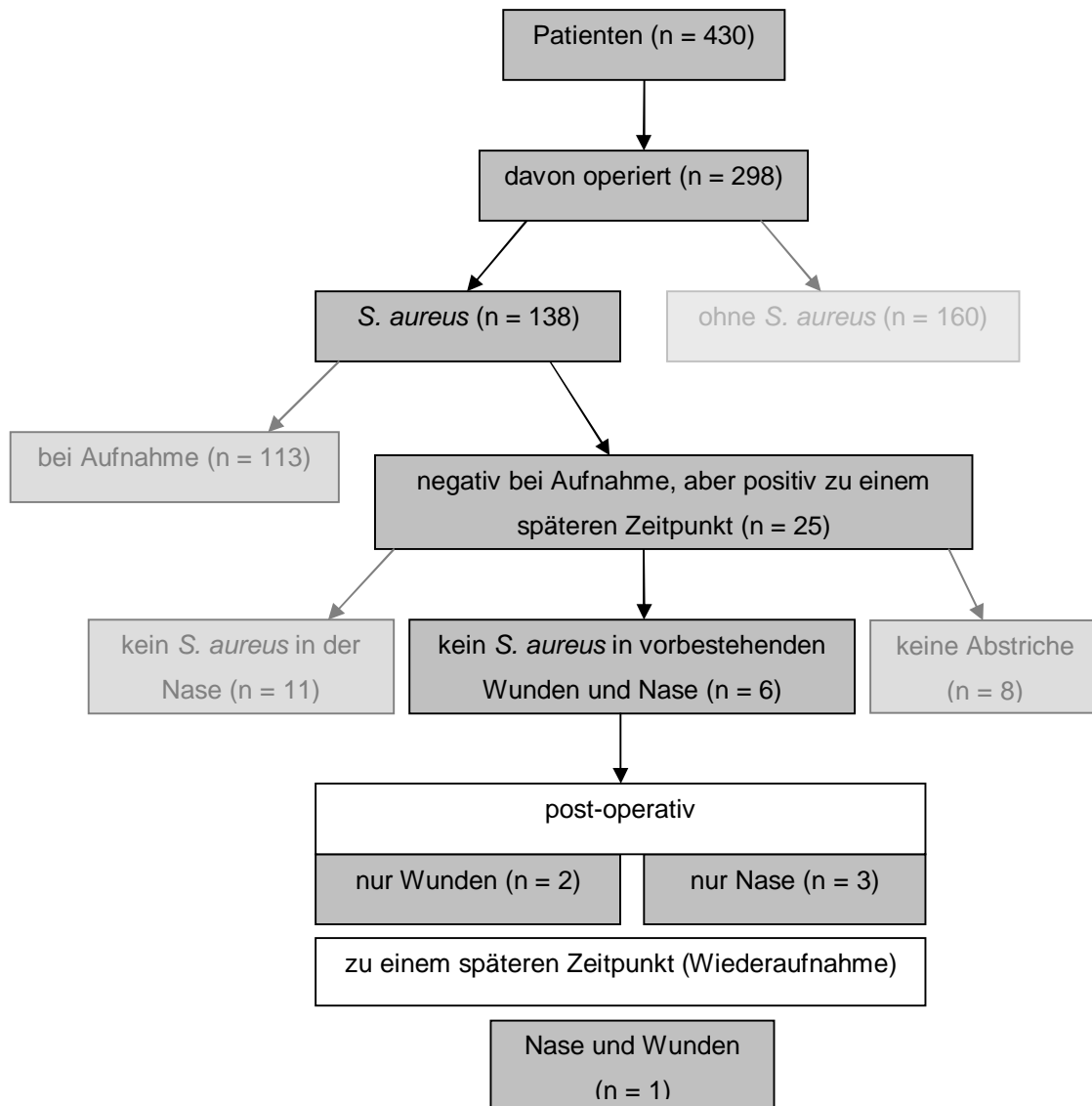


Abbildung 14: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in Nase und Wunden

6 Patienten hatten bei Aufnahme weder einen *S. aureus*-Nachweis in der Nase, noch einen in der vorbestehenden Wunde, 11 hatten keinen *S. aureus*-Nachweis in der Nase und bei 8 Patienten gab es keine Abstriche vor der Operation.

Postoperativ hatten von den 6 Patienten zwei von ihnen einen *S. aureus*-Nachweis in der Wunde, 3 einen positiven *S. aureus*-Nasenabstrich und einer hatte einen positiven *S. aureus*-Nachweis nach einem längeren Zeitraum bzw. bei Wiederaufnahme.

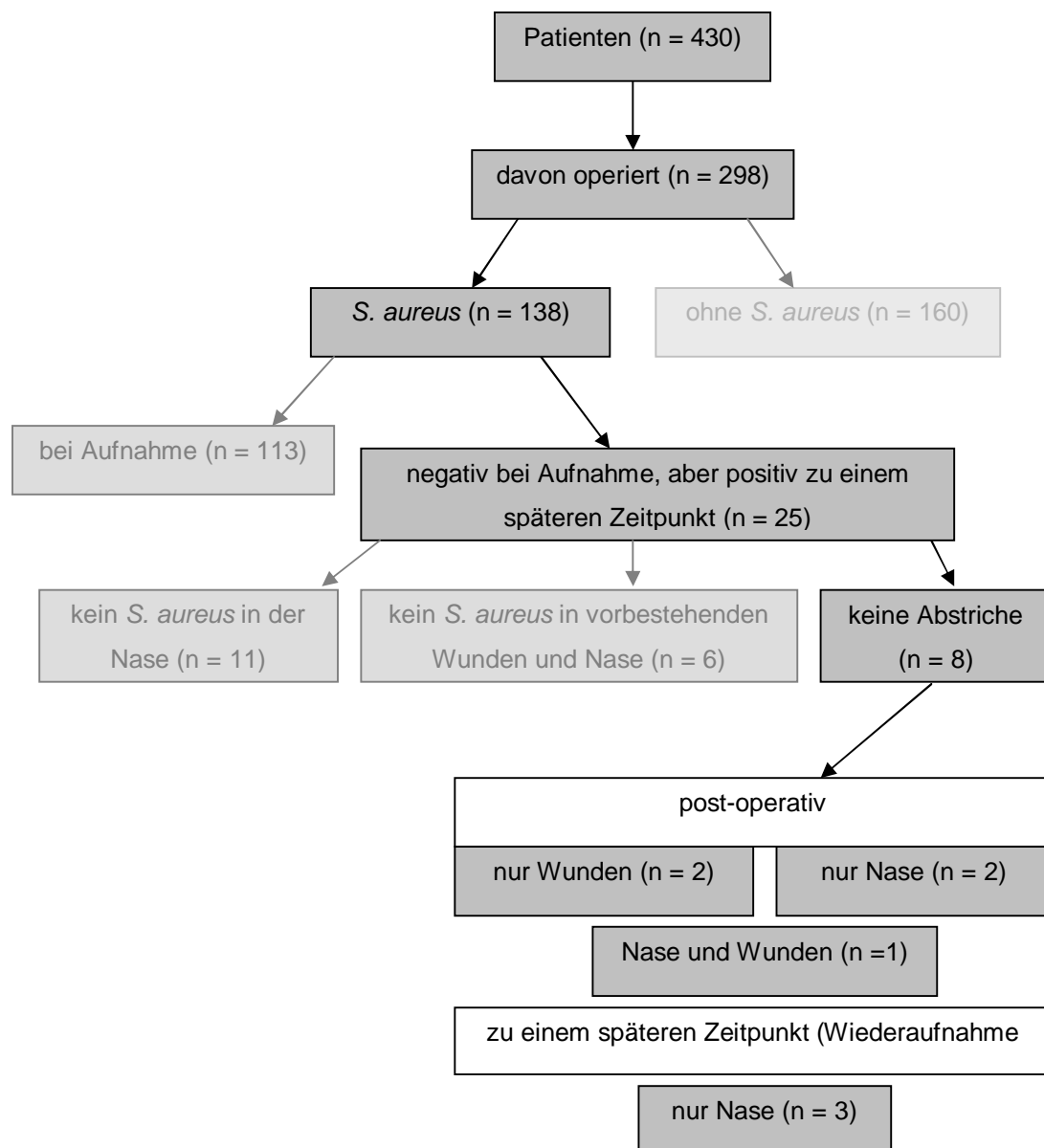


Abbildung 15: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen *S. aureus*-Kolonisation in Nase und Wunden

Von den 8 Patienten ohne prä-operative Abstriche war direkt nach der Operation bei 2 Patienten der Wundabstrich positiv, bei 2 Patienten der Nasenabstrich und bei einem

die Wund- und Nasenabstriche. Bei 3 Patienten war nach einem längerem Zeitraum bzw. der Wiederaufnahme der Nasenabstrich positiv.

4.2.2 Unspezifische Stammwechsel und Keimübertragung

Der Vergleich der *S. aureus*-Stämme mit Fingerprinting II™ ergibt folgendes Ergebnis: Kein Patient hatte zum gleichen Zeitpunkt unterschiedliche *S. aureus*-Isolate in der Nase und/oder der Wunde, siehe Abbildung 16.
















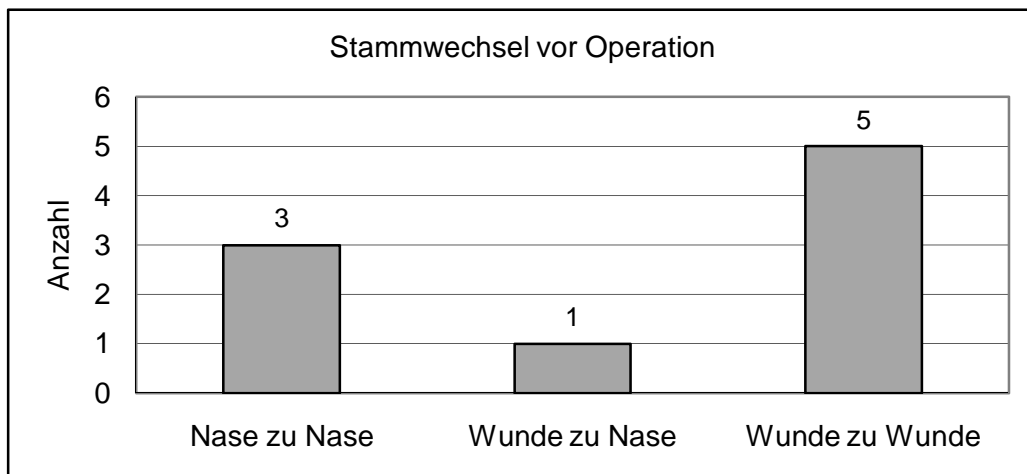
	Isolat	Datum	Nr.	Abstrichort
	.Allesodemix	02/02/26	29	
	.Caesar	03/01/14	66	
	.Reservix	03/01/21	70	
	.	02/01/31	35P73	Abstrich
	.	02/01/31	35P74	Nase
	.	02/02/1	35P75	Nase
	.	02/05/28	35P76	Nase
	.Spülfix	03/06/04	80	
	.K5631			
	.K5631			
	.Majestix	01/11/13	1	
	.Fünfuhrteefix	02/03/19	31	
	.Willnix	01/11/13	2	
	.Asterix	01/11/13	3	
	.Obelix	01/11/13	4	

Abbildung 16: Patient 35, der bei Aufnahme den gleichen *S. aureus*-Stamm in Nase und Wunde hatte. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.

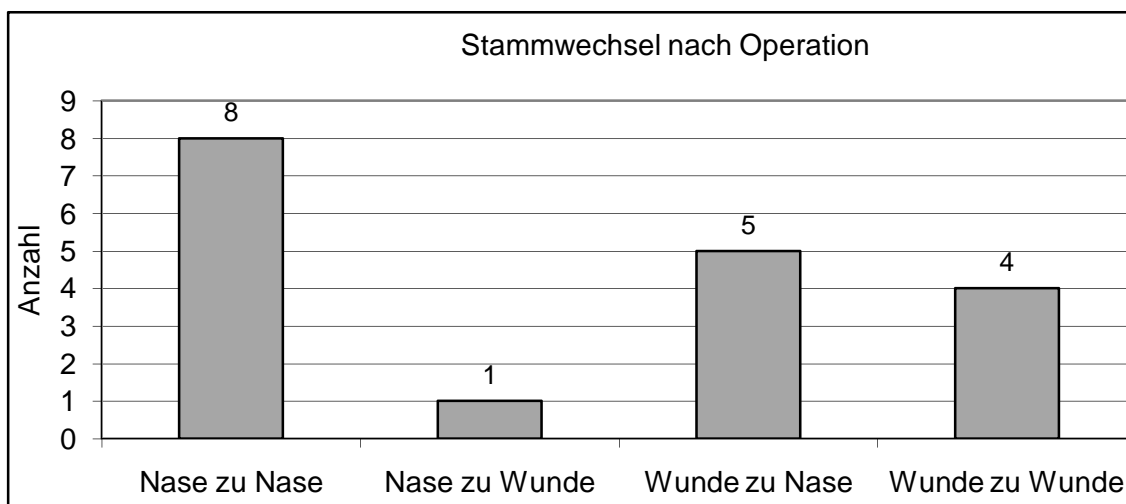
Wenn in dem Zeitraum mehr als 3 Tage ein zu unterscheidendes *S. aureus*-Isolat gefunden wurde, wurde dies als Stammwechsel beschrieben. Bei 9,8% (n = 27) der Patienten gab es einen *S. aureus*-Stammwechsel.

9 Patienten hatten diesen Stammwechsel schon vor der Operation. 3 dieser Wechsel waren innerhalb der Nase, 5 innerhalb der Wunde und ein Patient hatte erst einen Stamm in der Wunde und einige Zeit später einen anderen Stamm in der Nase. Siehe Abbildung 17.

Abbildung 17: *S. aureus* Stammwechsel vor Operation

Bei 15 Patienten gab es einen Stammwechsel kurz nach der Operation und bei weiteren 3 Patienten wechselte der Stamm nach einem längeren Zeitraum, bzw. bei Wiederaufnahme.

8 dieser Wechsel waren innerhalb der Nase, 4 innerhalb der Wunde, 5 von der Wunde zur Nase und einer von der Nase zur Wunde. Siehe Abbildung 18.

Abbildung 18: Wechsel der *S. aureus*-Stämme nach der Operation














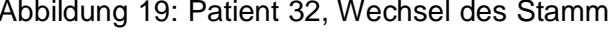
	Isolat	Datum	Nr.	Abstrichort
	.	02/01/22	32P67	Nase
	.	02/05/15	32P68	Nase
	.	02/08/7	32P69	Nase
	.Majestix	01/11/13	1	
	.Willnix	01/11/13	2	
	.Asterix	01/11/13	3	
	.Obelix	01/11/13	4	
	.K5631			
	.K5631			
	.Fünfuhrteefix	02/03/19	31	
	.Allesodernix	02/02/26	29	
	.Caesar	03/01/14	66	
	.Reservix	03/01/21	70	
	.Spülfix	03/06/04	80	

Abbildung 19: Patient 32, Wechsel des Stammes in der Nase nach Operation. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.

Keiner dieser Wechsel weder der Stammwechsel vor noch der Stammwechsel nach der Operation war ein Wechsel zu einem Stamm der Operateure.

Durch das Programm Fingerprinting II™ konnte jeder *S. aureus*-Patientenstamm mit allen Isolaten der Operateuren verglichen werden, so kann man mit Sicherheit sagen, dass es zu keinem Stammaustausch zwischen Operateuren und Patienten im Untersuchungszeitraum gekommen ist.

So weit es zu beurteilen war, gab es keinen Austausch der Patientenstämme untereinander bei Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt in der Technischen Orthopädie waren. Siehe Abbildung 20.

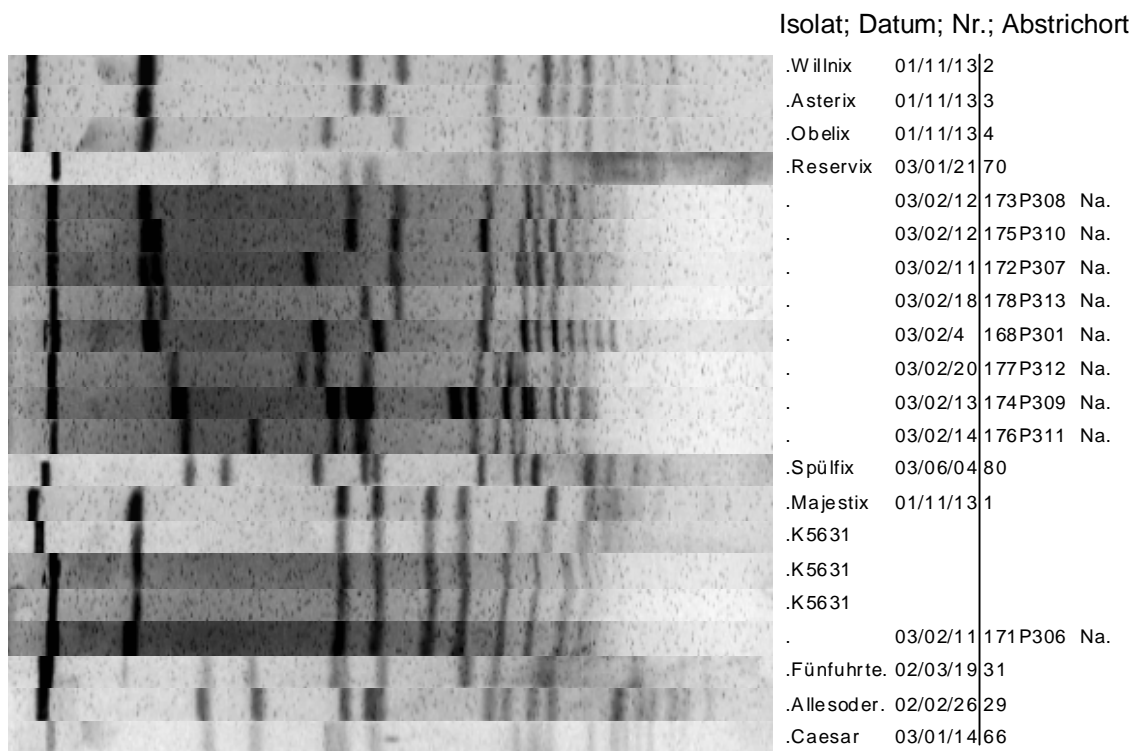


Abbildung 20: 9 Patienten, die mit unterschiedlichen *S. aureus*-Stämmen in der Nase im Februar 2003 aufgenommen wurden. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.

4.2.3 MRSA in der Technischen Orthopädie

Von den 430 Patienten, die im Untersuchungszeitraum aufgenommen wurden, hatten 8 Patienten schon bei Aufnahme einen MRSA-Nachweis. Hier lag keine nosokomiale Infektion vor. Sie wurden nicht weiter beobachtet, weil sie eine dementsprechende Therapie bekamen.

4.2.4 Endogene Infektionen

Bei den 430 Patienten wurde beobachtet, dass sich eine *S. aureus*-Kolonisation, die sich erst auf ein Gebiet, wie zum Beispiel die Nase, beschränkte, auf weitere Bereiche des Körpers ausdehnt und dort auch zu Infektionen führen kann.

Bei 5,8 % (n = 16) der Patienten war eine vorbestehende nasale Kolonisation die Quelle der Infektion. Es bestand hier also eine endogene Infektion. Siehe Abbildung 21.

10,18 % (n = 28) hatten eine Wundinfektion und die Nasenabstriche waren durchgehend negativ. Es kam hier also nicht zu endogenen Infektionen.

Bei 6,9 % (n = 19) der Patienten waren Nasenabstriche und Wundabstriche zum gleichen Zeitpunkt, hier meist bei Aufnahme, positiv, so dass die Quelle nicht mehr zu ermitteln war.

9,45 % (n = 26) der Patienten hatten einen *S. aureus*-Keimnachweis in der Nase, der aber nicht zu einer endogenen Infektion führte. Die Wundabstriche dieser Patienten hatten keinen *S. aureus*-Nachweis.

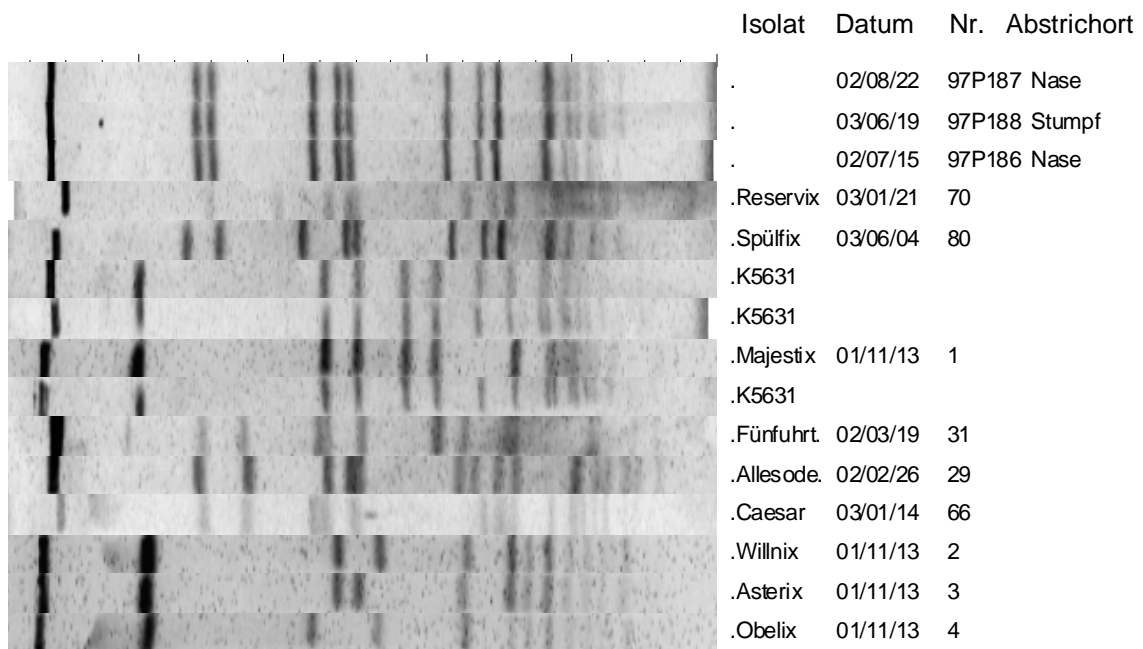


Abbildung 21: Patient 97 mit endogener Infektion, bei vorbestehender nasaler Kolonisation. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.

5 Diskussion

S. aureus ist ein häufiges Problem bei Infektionen in der allgemeinen Bevölkerung und besonders in dem Mikrokosmos Krankenhaus. Weltweit steigt die Resistenzenbildung, so dass häufig nur noch wenige Antibiotika wie Vancomycin zur Verfügung stehen. In verschiedenen Studien zeigte sich bereits, dass ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der nasalen Kolonisation mit *S. aureus* und der Wahrscheinlichkeit, eine spätere Infektion zu bekommen, besteht.

Eine wichtige Erkenntnis in diesem Zusammenhang ist, dass nach vorhergehender Kolonisation eine spätere Infektion mit dem gleichen Stamm stattfand (21, 131). Des Weiteren führte eine Eradikation von *S. aureus* in der Nase zu einer Dekolonisation von *S. aureus* an anderen Stellen des Körpers, welches Infektionen vorbeugt. In dieser Arbeit kam es in 6% der Fälle zu einer Infektion bei vorbestehender nasaler Kolonisation. Ein weiterer interessanter Faktor wurde von Kazakova in einer prospektiven Studie beschrieben. Er fand, dass 42% der Probanden, die eine MRSA-Hautinfektion hatten, eine nasale Kolonisation mit *S. aureus* aufwiesen. Eine nasale Besiedelung mit MRSA wurde bei diesen Probanden nicht gefunden (57). Die Frage, warum gerade die Nase die ökologische Nische für *S. aureus* ist, wurde bisher noch nicht vollständig aufgeklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine nasale Kolonisation der Ärzte mit *S. aureus* zu einer Übertragung auf die Patienten führt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, die in der Technischen Orthopädie in Münster entweder stationär aufgenommen und operiert, ambulant behandelt oder stationär behandelt wurden. Eine häufige Komplikation bei diesen Patienten sind chronische Wunden, die infiziert sind und schlecht heilen, was zu einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung der Patienten, zu Verlängerung der Liegezeiten und zur Erhöhung des Behandlungsaufwandes und der daraus entstehenden Kosten führt. In 33% der Fälle ist eine Infektion mit *S. aureus* der Grund für diese Komplikationen (47).

In dieser Studie ist mit 84% (n = 11) nasaler Kolonisation ein recht hoher Prozentsatz der Ärzte mit *S. aureus* besiedelt. Als dauerhafte *S. aureus*-Träger konnten 3 Operateure identifiziert werden. Mit diesen 27% liegt dieser Wert im oberen Bereich der anderen Studien, die Ergebnisse von 12-30% bei den Dauerträgern haben (29, 50, 63, 83). Der tatsächliche Prozentsatz könnte hier noch höher liegen, da bei 5 Operateuren

die erforderlichen 7 Abstriche fehlen, um sie sicher in eine Gruppe der Dauerträger oder intermittierenden Träger einordnen zu können. Mit 27% ($n = 3$) der intermittierenden Träger liegt der beobachtete Wert im unteren Bereich von 16-70%, obwohl dieser Prozentwert ziemlich schwanken kann, je nach dem, wie viele Abstriche in der jeweiligen Studie genommen wurden, um eine Person als intermittierenden Träger einzustufen.

Durch die PFGE konnten die *S. aureus*-Stämme der Operateure aufgetrennt und mit Fingerprinting II™ von Biorad der genaue Vergleich der *S. aureus*-Isolate durchgeführt werden.

Da es sich herausstellte, dass jeder Operateur eigene, clonal identische Isolate aufwies, konnten so die *S. aureus*-Isolate der Patienten von denen der Ärzte unterschieden werden. Obwohl in 964 Operationen die Möglichkeit bestand, dass die Operateure ihr *S. aureus*-Isolat an den Patienten weitergeben konnten, erfolgte dieses nicht. Durch die in den Abbildungen 1 und 8 dargestellten Ergebnisse war zu erkennen, dass Majestix mit seinem, den ganzen Untersuchungszeitraum persistierenden Stamm die größte Möglichkeit hatte, diesen Stamm an Patienten intraoperativ weiterzugeben.

Die Übertragung durch die Luft ist auch schon in vorangegangenen Studien immer als gering eingestuft worden (36) und in Kombination mit einem Mundschutz fast völlig auszuschließen.

Die Übertragung durch die Hände, welche die häufigste Übertragung darstellt (137), ist hier durch hygienische und chirurgische Händedesinfektion des ärztlichen Personals erfolgreich vermieden worden.

Betrachtet man den Anteil der Patienten mit nasaler Kolonisation von *S. aureus* in dieser Studie, so ist festzustellen, dass dieser Wert in der Technischen Orthopädie Münster mit 53% ($n = 230$) deutlich über der nasalen Kolonisation der Gesamtbevölkerung mit durchschnittlich 27% seit 2000 (8, 17, 25, 58, 70, 85, 96, 114, 139, 147) liegt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Patientenkollektiv in der Technischen Orthopädie mit Erkrankungen wie Diabetes und pAVK zu den Risikopatienten für eine Kolonisation mit *S. aureus* gehört (13). Zudem werden in diesem Bereich vermehrt mehrfache Antibiotikatherapien eingesetzt, welche mit der Zeit zu Resistenzbildungen führen können.

In dieser Arbeit wurde besonders auf die *S. aureus*-Verteilung bei den Patienten geachtet, die operiert wurden ($n = 298$), da diese Patienten in engem Kontakt zu den

Operateuren standen und eine Übertragung von *S. aureus* von den Operateuren auf die Patienten so überprüft werden konnte. Bei diesen Patienten betrug die nasale Kolonisation bei Aufnahme 27% (n = 82) und über den ganzen stationären Aufenthalt gesehen lag sie bei 34% (n = 102). Bei den Patienten wurde nicht mehr in dauerhafte Träger und intermittierende Träger von *S. aureus* unterschieden, da nur von 32 Patienten sieben oder mehr Abstriche abgenommen wurden (29).

Bei 9 der operierten Patienten trat vor der Operation ein Wechsel des *S. aureus*-Stammes auf. Diese neuen *S. aureus*-Stämme sind aber nicht identisch mit den Stämmen der Operateure, sondern müssen einen anderen Ursprung haben. Bei 18 Patienten gab es nach der Operation einen Wechsel des *S. aureus*-Stammes in Wunde oder Nase, welcher nicht clonal identisch zu einem *S. aureus*-Isolat der Operateure war. Die Wechsel in der Nase könnten auf einen intermittierenden nasalen *S. aureus*-Träger hinweisen, da bei diesen Trägern die Persistenz des *S. aureus*-Stammes in der Nase nicht so hoch ist und die Stämme häufiger wechseln (50, 83, 128).

Die unterschiedliche Verteilung der *S. aureus*-Isolate vor und nach den Operationen kann auf intermittierende Träger, endogene Infektionen, Infektionen mit einem fremden *S. aureus*-Stamm oder auf fehlende Abstriche zurückzuführen sein.

In 6% der Patienten konnte eine Wundinfektion bei vorheriger nasaler Kolonisation mit dem clonalen *S. aureus*-Isolat nachgewiesen werden. Diese Zahl könnte so niedrig sein, weil zum einen 7% der Patienten schon mit positiven Wund und Nasenabstrichen aufgenommen wurden und zum anderen, weil immer nur ein Abstrich an der entsprechenden Stelle entnommen wurde und so die Möglichkeit von falsch negativen Abstrichen besteht. Andere Studien haben gezeigt, dass 80% der nosokomialen Infektionen mit *S. aureus* endogen durch schon vorbestehende Kolonisation der Haut oder Schleimhaut bedingt sind (124, 138).

10% der Patienten hatten trotz nachgewiesener Wundinfektion mit einem *S. aureus* keinen Keimnachweis in der Nase. Bei 9% bestand eine nasale Kolonisation mit *S. aureus* und es kam zu einer Wundinfektion, doch weder der nasale Keim noch ein anderes *S. aureus*-Isolat konnte in der Wunde nachgewiesen werden. Von den drei Hauptmöglichkeiten zur Vermeidung einer postoperativen Infektion, 1. Isolation des Patienten, 2. Prophylaktische Gabe von Vancomycin und 3. Lokale prophylaktische Eradikation der Nase mit Mupirocin, zeigte die letzte die besten Ergebnisse (127). Eine Reduktion des Infektionsrisikos durch eine präoperative Eradikation mit Mupirocin zeigte in älteren und neueren Studien einen Rückgang der nosokomialen Infektionsrate um

fast die Hälfte (24, 35, 41, 126, 127). Kontrollierte randomisierte Studien zeigen allerdings keinen signifikanten Rückgang durch diese Eradikation (54, 95, 96). Durch Perl wurde bei chirurgischen Patienten eine 48%ige Risikoreduktion einer nosokomialen Infektion mit *S. aureus* aufgezeigt. In dieser Studie bekamen 53% Nicht-*S. aureus*-Träger in der Nase eine Infektion nach der Operation mit einem *S. aureus*-Stamm und weitere 15% wurden mit einem *S. aureus*-Stamm infiziert, der nicht identisch mit ihrem endogenen Stamm war (96). Für diese Anzahl an Infektionen muss es also andere Ursprünge wie medizinisches und pflegerisches Personal, die Krankenhausumgebung oder Besucher der Patienten geben.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass es seitens der Operateure oder auch der nicht operierenden Ärzte nicht zu Keimübertragungen gekommen ist. Dieser Übertragungsfaktor kann hier also ausgeschlossen werden. Die hohe nasale Kolonisationsrate der ambulanten Patienten lässt jedoch auf eine außerklinische Quelle wie z. B. den eigenen Haushalt schließen.

6 Literaturverzeichnis

1. M.A.Abramson and D.J.Sexton. "Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs?" *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 20, no. 6(June 1999):408-11.
2. S.Albert, T.A.Wichelhaus, and V.Schafer. "[Significance of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in geriatrics--epidemiology, therapy and management]." *Z.Gerontol.Geriatr.* 33, no. 5(October 2000):367-73.
3. J.E.Alouf and H.Muller-Alouf. "Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects." *Int.J.Med.Microbiol.* 292, no. 7-8(February 2003):429-40.
4. R.Aly and S.Levit. "Adherence of *Staphylococcus aureus* to squamous epithelium: role of fibronectin and teichoic acid." *Rev.Infect.Dis.* 9 Suppl 4,(July 1987):S341-S350.
5. R.Aly, H.I.Shinefield, W.G.Strauss, and H.I.Maibach. "Bacterial adherence to nasal mucosal cells." *Infect.Immun.* 17, no. 3(September 1977):546-49.
6. D.J.Anderson, K.B.Kirkland, K.S.Kaye, P.A.Thacker, Z.A.Kanafani, G.Auten, and D.J.Sexton. "Underresourced hospital infection control and prevention programs: penny wise, pound foolish?" *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 28, no. 7(July 2007):767-73.
7. B.F.Anthony and H.R.Hill. "Gram-positive bacteria: an overview and summary of session." *Rev.Infect.Dis.* 10 Suppl 2,(July 1988):S345-S350.
8. M.S.Anwar, G.Jaffery, K.U.Rehman Bhatti, M.Tayyib, and S.R.Bokhari. "Staphylococcus aureus and MRSA nasal carriage in general population." *J.Coll.Physicians Surg.Pak.* 14, no. 11(November 2004):661-64.
9. R.D.Arbeit, W.W.Karakawa, W.F.Vann, and J.B.Robbins. "Predominance of two newly described capsular polysaccharide types among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*." *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 2, no. 2(April 1984):85-91.
10. M.Barber, F.G.HAYHOE, and J.E.WHITEHEAD. "Penicillin-resistant staphylococcal infection in a maternity hospital." *Lancet* 2, no. 6590(December 1949):1120-25.
11. F.R.Batchelor, F.P.DOYLE, J.H.NAYLER, and G.N.ROLINSON. "Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations." *Nature* 183, no. 4656(January 1959):257-58.
12. K.Becker, I.Pagnier, B.Schuhen, F.Wenzelburger, A.W.Friedrich, F.Kipp, G.Peters, and E.C.von. "Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains occur frequently enough to represent a

- risk of false-positive methicillin-resistant *S. aureus* determinations by molecular methods?" *J.Clin.Microbiol.* 44, no. 1(January 2006):229-31.
13. A.R.Berendt, E.J.Peters, K.Bakker, J.M.Embil, M.Eneroth, R.J.Hinchliffe, W.J.Jeffcoate, B.A.Lipsky, E.Senneville, J.Teh, and G.D.Valk. "Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment." *Diabetes Metab Res.Rev.* 24 Suppl 1,(May 2008):S145-S161.
 14. B.Berger-Bachi, A.Strassle, J.E.Gustafson, and F.H.Kayser. "Mapping and characterization of multiple chromosomal factors involved in methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*." *Antimicrob.Agents Chemother.* 36, no. 7(July 1992):1367-73.
 15. S.Bhakdi and J.Tranum-Jensen. "Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*." *Microbiol.Rev.* 55, no. 4(December 1991):733-51.
 16. D.J.Bibel, R.Aly, H.R.Shinefield, H.I.Maibach, and W.G.Strauss. "Importance of the keratinized epithelial cell in bacterial adherence." *J.Invest Dermatol.* 79, no. 4(October 1982):250-53.
 17. W.E.Bischoff, M.L.Wallis, K.B.Tucker, B.A.Reboussin, and R.J.Sherertz. "*Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: prevalence, clonal relationships, and risk factors." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25, no. 6(June 2004):485-91.
 18. E.J.Boyko, B.A.Lipsky, R.Sandoval, E.M.Keane, J.S.Monahan, R.E.Pecoraro, and R.F.Hamman. "NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization. San Luis Valley Diabetes Study." *Diabetes Care* 12, no. 3(March 1989):189-92.
 19. Centers of Disease Control. "*Staphylococcus aureus* with reduced Susceptibility to Vancomycin." No. 46 (33), Centers of Disease Control, United States, 1997.
 20. C.Cespedes, M.Miller, B.Quagliarello, P.Vavagiakis, R.S.Klein, and F.D.Lowy. "Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel." *J.Clin.Microbiol.* 40, no. 7(July 2002):2594-97.
 21. C.Cespedes, B.Said-Salim, M.Miller, S.H.Lo, B.N.Kreiswirth, R.J.Gordon, P.Vavagiakis, R.S.Klein, and F.D.Lowy. "The clonality of *Staphylococcus aureus* nasal carriage." *J Infect.Dis.* 191, no. 3(February 2005):444-52.
 22. H.F.Chambers. "Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications." *Clin.Microbiol.Rev.* 10, no. 4(October 1997):781-91.
 23. H.F.Chambers and M.Sachdeva. "Binding of beta-lactam antibiotics to penicillin-binding proteins in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *J Infect.Dis.* 161, no. 6(June 1990):1170-76.

24. G.E.Cimochowski, M.D.Harostock, R.Brown, M.Bernardi, N.Alonzo, and K.Coyle. "Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics." *Ann.Thorac.Surg.* 71, no. 5(May 2001):1572-78.
25. A.M.Cole, S.Tahk, A.Oren, D.Yoshioka, Y.H.Kim, A.Park, and T.Ganz. "Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage." *Clin.Diagn.Lab Immunol.* 8, no. 6(November 2001):1064-69.
26. R.M.Corrigan, D.Rigby, P.Handley, and T.J.Foster. "The role of *Staphylococcus aureus* surface protein SasG in adherence and biofilm formation." *Microbiology* 153, no. Pt 8(August 2007):2435-46.
27. R.Diller, A.K.Sonntag, A.Mellmann, K.Grevener, N.Senninger, F.Kipp, and A.W.Friedrich. "Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery." *Int.J Hyg. Environ. Health* 211, no. 1-2(March 2008):205-12.
28. M.M.Dinges, P.M.Orwin, and P.M.Schlievert. "Exotoxins of *Staphylococcus aureus*." *Clin.Microbiol.Rev.* 13, no. 1(January 2000):16-34, table.
29. N.H.Eriksen, F.Espersen, V.T.Rosdahl, and K.Jensen. "Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period." *Epidemiol.Infect.* 115, no. 1(August 1995):51-60.
30. J.R.Fitzgerald, S.R.Monday, T.J.Foster, G.A.Bohach, P.J.Hartigan, W.J.Meaney, and C.J.Smyth. "Characterization of a putative pathogenicity island from bovine *Staphylococcus aureus* encoding multiple superantigens." *J.Bacteriol.* 183, no. 1(January 2001):63-70.
31. A.Fleming. "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special references to their use of *B. influenzae*." *Brit J Exp Path* 10,(1929):226-36.
32. T.J.Foster, M.O'Reilly, A.H.Patel, and A.J.Bramley. "Genetic studies of *Staphylococcus aureus* virulence factors." *Antonie Van Leeuwenhoek* 54, no. 5(1988):475-82.
33. J.M.Fournier. "Capsular polysaccharides of *staphylococcus aureus*." In *Pathogenesis of wound and biomaterial-associated infections*, eds., Wadstrom T., Ingvar E., and Holder I., pp. 533-544. Springer-Verlag, 1990.
34. J.M.Fournier, A.Boutonnier, and A.Bouvet. "Staphylococcus aureus strains which are not identified by rapid agglutination methods are of capsular serotype 5." *J.Clin.Microbiol.* 27, no. 6(June 1989):1372-74.
35. Gernaat-van der Sluis AJ, A.M.Hoogenboom-Verdegaal, P.J.Edixhoven, and N.H.Spies-van Rooijen. "Prophylactic mupirocin could reduce orthopedic wound infections. 1,044 patients treated with mupirocin compared with 1,260 historical controls." *Acta Orthop.Scand.* 69, no. 4(August 1998):412-14.

36. U.Gluck and J.O.Gebbers. "The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity." *Laryngoscope* 110, no. 3 Pt 1(March 2000):426-28.
37. S.Haessler, T.Mackenzie, and K.B.Kirkland. "Long-term outcomes following infection with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*." *J Hosp.Infect.* 69, no. 1(May 2008):39-45.
38. A.I.Hartstein, C.L.Phelps, R.Y.Kwok, and M.E.Mulligan. "In vivo stability and discriminatory power of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing by restriction endonuclease analysis of plasmid DNA compared with those of other molecular methods." *J Clin.Microbiol.* 33, no. 8(August 1995):2022-26.
39. J.E.Hassall and P.M.ROUNTREE. "Staphylococcal septicaemia." *Lancet* 1, no. 7066(January 1959):213-17.
40. P.B.Heczko, U.Hoffler, A.Kasprowicz, and G.Pulverer. "Quantitative studies of the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *Staphylococcus aureus*." *J.Med.Microbiol.* 14, no. 3(August 1981):233-41.
41. L.A.Herwaldt, J.J.Cullen, P.French, J.Hu, M.A.Pfaller, R.P.Wenzel, and T.M.Perl. "Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25, no. 6(June 2004):481-84.
42. K.Hiramatsu, H.Hanaki, T.Ino, K.Yabuta, T.Oguri, and F.C.Tenover. "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility." *J Antimicrob.Chemother.* 40, no. 1(July 1997):135-36.
43. H.K.Hochkeppel, D.G.Braun, W.Vischer, A.Imm, S.Sutter, U.Staebli, R.Guggenheim, E.L.Kaplan, A.Boutonnier, and J.M.Fournier. "Serotyping and electron microscopy studies of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with monoclonal antibodies to capsular polysaccharide types 5 and 8." *J.Clin.Microbiol.* 25, no. 3(March 1987):526-30.
44. U.Hoeffler, U.Burkhardt, and P.B.Heczko. "Staphylokokken. Tenazität, Kolonisation, Infektprävention." *Praxis* 2002 60(2002):3-14.
45. P.D.Hoeprich. "Gentamicin versus *staphylococcus aureus*." *J Infect.Dis.* 119, no. 4(April 1969):391-92.
46. S.E.Holm. "Gram-positive microorganisms in sepsis." *Scand.J.Infect.Dis.Suppl* 31,(1982):68-77.
47. C.Hornberg, A.Koller, W.Buhring, H.Bosenberg, and H.H.Wetz. "Incidence and detection of nosocomial infections in technical orthopedics." *Orthopade* 30, no. 3(March 2001):176-81.
48. C.Hornberg, T.R.Schafer, A.Koller, and H.H.Wetz. "[The MRSA patient in technical orthopaedics and rehabilitation. Part 2: Hygiene management]." *Orthopade* 32, no. 3(March 2003):218-24.

49. C.Hornberg, T.R.Schafer, A.Koller, and H.H.Wetz. "[The MRSA patient in technical orthopaedics and rehabilitation]." *Orthopade* 32, no. 3(March 2003):213-17.
50. L.Hu, A.Umeda, S.Kondo, and K.Amako. "Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis." *J.Med.Microbiol.* 42, no. 2(February 1995):127-32.
51. S.S.Huang, S.L.Rifas-Shiman, D.K.Warren, V.J.Fraser, M.W.Climo, E.S.Wong, S.E.Cosgrove, T.M.Perl, J.M.Pottinger, L.A.Herwaldt, J.A.Jernigan, J.L.Tokars, D.J.Diekema, V.L.Hinrichsen, D.S.Yokoe, and R.Platt. "Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units." *J Infect.Dis.* 195, no. 3(February 2007):330-38.
52. S.Jarraud, M.A.Peyrat, A.Lim, A.Tristan, M.Bes, C.Mougel, J.Etienne, F.Vandenesch, M.Bonneville, and G.Lina. "egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*." *J.Immunol.* 166, no. 1(January 2001):669-77.
53. M.A.Kaliner. "Human nasal host defense and sinusitis." *J.Allergy Clin.Immunol.* 90, no. 3 Pt 2(September 1992):424-30.
54. M.D.Kalmeijer, H.Coertjens, P.M.van Nieuwland-Bollen, D.Bogaers-Hofman, G.A.de Baere, A.Stuurman, B.A.van, and J.A.Kluytmans. "Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study." *Clin.Infect.Dis.* 35, no. 4(August 2002):353-58.
55. W.W.Karakawa, J.M.Fournier, W.F.Vann, R.Arbeit, R.S.Schneerson, and J.B.Robbins. "Method for the serological typing of the capsular polysaccharides of *Staphylococcus aureus*." *J.Clin.Microbiol.* 22, no. 3(September 1985):445-47.
56. A.Kasprowicz, K.Pryjma, and P.B.Heczko. "[Antagonistic properties of *Propionibacterium* strains isolated from acne lesions]." *Med.Dosw.Mikrobiol.* 36, no. 3(1984):145-52.
57. S.V.Kazakova, J.C.Hageman, M.Matava, A.Srinivasan, L.Phelan, B.Garfinkel, T.Boo, S.McAllister, J.Anderson, B.Jensen, D.Dodson, D.Lonsway, L.K.McDougal, M.Arduino, V.J.Fraser, G.Killgore, F.C.Tenover, S.Cody, and D.B.Jernigan. "A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players." *N.Engl.J Med.* 352, no. 5(February 2005):468-75.
58. J.Kenner, T.O'Connor, N.Piantanida, J.Fishbain, B.Eberly, H.Viscount, C.Uyehara, and D.Hospenthal. "Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 24, no. 6(June 2003):439-44.
59. F.Kipp. "Erfassung nosokomialer Infektionen als Mittel der Qualitätssicherung in operativen Fachdisziplinen." Westfälische Wilhelms Universität Münster: Institut für Hygiene, Münster, 1998.

60. W.M.Kirby. "EXTRACTION OF A HIGHLY POTENT PENICILLIN INACTIVATOR FROM PENICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCI." *Science* 99, no. 2579(June 1944):452-53.
61. K.B.Kirkland, J.P.Briggs, S.L.Trivette, W.E.Wilkinson, and D.J.Sexton. "The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 20, no. 11(November 1999):725-30.
62. Kloos W. "Taxonomy and systematics of staphylococci indigenous to humans." In *The staphylococci in human disease*, eds., Crossly K.B. and Archer G.L., pp. 113-138. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997.
63. J.Kluytmans, B.A.van, and H.Verbrugh. "Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks." *Clin.Microbiol.Rev.* 10, no. 3(July 1997):505-20.
64. J.A.Kluytmans and H.F.Wertheim. "Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections." *Infection* 33, no. 1(February 2005):3-8.
65. R.Knox. "A new penicillin (BRL 1241) active against penicillin-resistant staphylococci." *Br.Med.J* 2, no. 5200(September 1960):690-93.
66. M.Kresken, D.Hafner, F.J.Schmitz, and T.A.Wichelhaus. "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, no. 6(June 2004):577-81.
67. R.V.Krstic. "Human microscopic anatomie." In *An atlas for students of medicine and biologie*, Heidelberg: Springer Verlag, 1991.
68. M.Kuroda, T.Ohta, I.Uchiyama, T.Baba, H.Yuzawa, I.Kobayashi, L.Cui, A.Oguchi, K.Aoki, Y.Nagai, J.Lian, T.Ito, M.Kanamori, H.Matsumaru, A.Maruyama, H.Murakami, A.Hosoyama, Y.Mizutani-Ui, N.K.Takahashi, T.Sawano, R.Inoue, C.Kaito, K.Sekimizu, H.Hirakawa, S.Kuhara, S.Goto, J.Yabuzaki, M.Kanehisa, A.Yamashita, K.Oshima, K.Furuya, C.Yoshino, T.Shiba, M.Hattori, N.Ogasawara, H.Hayashi, and K.Hiramatsu. "Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Lancet* 357, no. 9264(April 2001):1225-40.
69. J.M.Leedom, R.P.Kennedy, M.H.Lepper, G.G.Jackson, and H.F.Dowling. "Observations of the staphylococcal nasal carrier state." *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 128, no. 1(July 1965):381-403.
70. R.Leman, F.varado-Ramy, S.Pocock, N.Barg, M.Kellum, S.McAllister, J.Cheek, and M.Kuehnert. "Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an American Indian population." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 25, no. 2(February 2004):121-25.

71. C.Letertre, S.Perelle, F.Dilasser, and P.Fach. "A strategy based on 5' nuclease multiplex PCR to detect enterotoxin genes sea to sej of *Staphylococcus aureus*." *Mol.Cell Probes* 17, no. 5(October 2003):227-35.
72. C.Letertre, S.Perelle, F.Dilasser, and P.Fach. "Detection and genotyping by real-time PCR of the staphylococcal enterotoxin genes sea to sej." *Mol.Cell Probes* 17, no. 4(August 2003):139-47.
73. C.Letertre, S.Perelle, F.Dilasser, and P.Fach. "Identification of a new putative enterotoxin SEU encoded by the egc cluster of *Staphylococcus aureus*." *J.Appl.Microbiol.* 95, no. 1(2003):38-43.
74. M.Llewelyn and J.Cohen. "Superantigens: microbial agents that corrupt immunity." *Lancet Infect.Dis.* 2, no. 3(March 2002):156-62.
75. T.P.Lodise and P.S.McKinnon. "Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia." *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 52, no. 2(June 2005):113-22.
76. F.D.Lowy. "Staphylococcus aureus infections." *N.Engl.J.Med.* 339, no. 8(August 1998):520-32.
77. J.N.Maslow, M.E.Mulligan, and R.D.Arbeit. "Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms." *Clin.Infect.Dis.* 17, no. 2(August 1993):153-62.
78. J.K.McCormick, J.M.Yarwood, and P.M.Schlievert. "Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update." *Annu.Rev.Microbiol.* 55,(2001):77-104.
79. M.E.Mulligan and R.D.Arbeit. "Epidemiologic and clinical utility of typing systems for differentiating among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 12, no. 1(January 1991):20-28.
80. D.M.Niemeyer, M.J.Pucci, J.A.Thanassi, V.K.Sharma, and G.L.Archer. "Role of *mecA* transcriptional regulation in the phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*." *J Bacteriol.* 178, no. 18(September 1996):5464-71.
81. W.C.NOBLE, R.E.Williams, M.P.JEVONS, and R.A.SHOOTER. "SOME ASPECTS OF NASAL CARRIAGE OF STAPHYLOCOCCI." *J.Clin.Pathol.* 17,(January 1964):79-83.
82. J.L.Nouwen, M.W.Fieren, S.Snijders, H.A.Verbrugh, and B.A.van. "Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections." *Kidney Int.* 67, no. 3(March 2005):1084-92.
83. J.L.Nouwen, A.Ott, M.F.Kluytmans-Vandenbergh, H.A.Boelens, A.Hofman, B.A.van, and H.A.Verbrugh. "Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule"." *Clin.Infect.Dis.* 39, no. 6(September 2004):806-11.

84. J.L.Nouwen, B.A.van, and H.A.Verbrugh. "Determinants of Staphylococcus aureus nasal carriage." *Neth.J.Med.* 59, no. 3(September 2001):126-33.
85. E.Nulens, I.Gould, F.MacKenzie, A.Deplano, B.Cookson, E.Alp, E.Bouza, and A.Voss. "Staphylococcus aureus carriage among participants at the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases." *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 24, no. 2(February 2005):145-48.
86. L.M.O'Brien, E.J.Walsh, R.C.Massey, S.J.Peacock, and T.J.Foster. "Staphylococcus aureus clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytokeratin 10: implications for nasal colonization." *Cell Microbiol.* 4, no. 11(November 2002):759-70.
87. K.Omoe, D.L.Hu, H.Takahashi-Omoe, A.Nakane, and K.Shinagawa. "Identification and characterization of a new staphylococcal enterotoxin-related putative toxin encoded by two kinds of plasmids." *Infect.Immun.* 71, no. 10(October 2003):6088-94.
88. K.Omoe, K.Imanishi, D.L.Hu, H.Kato, Y.Fugane, Y.Abe, S.Hamaoka, Y.Watanabe, A.Nakane, T.Uchiyama, and K.Shinagawa. "Characterization of novel staphylococcal enterotoxin-like toxin type P." *Infect.Immun.* 73, no. 9(September 2005):5540-46.
89. P.M.Orwin, J.R.Fitzgerald, D.Y.Leung, J.A.Gutierrez, G.A.Bohach, and P.M.Schlievert. "Characterization of Staphylococcus aureus enterotoxin L." *Infect.Immun.* 71, no. 5(May 2003):2916-19.
90. P.M.Orwin, D.Y.Leung, H.L.Donahue, R.P.Novick, and P.M.Schlievert. "Biochemical and biological properties of Staphylococcal enterotoxin K." *Infect.Immun.* 69, no. 1(January 2001):360-66.
91. P.M.Orwin, D.Y.Leung, T.J.Tripp, G.A.Bohach, C.A.Earhart, D.H.Ohlendorf, and P.M.Schlievert. "Characterization of a novel staphylococcal enterotoxin-like superantigen, a member of the group V subfamily of pyrogenic toxins." *Biochemistry* 41, no. 47(November 2002):14033-40.
92. M.Otto. "Bacterial evasion of antimicrobial peptides by biofilm formation." *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 306,(2006):251-58.
93. S.J.Peacock, S.de, I, and F.D.Lowy. "What determines nasal carriage of Staphylococcus aureus?" *Trends Microbiol.* 9, no. 12(December 2001):605-10.
94. S.J.Peacock, A.Justice, D.Griffiths, G.D.de Silva, M.N.Kantzanou, D.Crook, K.Sleeman, and N.P.Day. "Determinants of acquisition and carriage of Staphylococcus aureus in infancy." *J.Clin.Microbiol.* 41, no. 12(December 2003):5718-25.
95. T.M.Perl. "Prevention of Staphylococcus aureus infections among surgical patients: beyond traditional perioperative prophylaxis." *Surgery* 134, no. 5 Suppl(November 2003):S10-S17.

96. T.M.Perl, J.J.Cullen, R.P.Wenzel, M.B.Zimmerman, M.A.Pfaller, D.Sheppard, J.Twombly, P.P.French, and L.A.Herwaldt. "Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections." *N.Engl.J.Med.* 346, no. 24(June 2002):1871-77.
97. T.M.Perl and J.E.Golub. "New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates: treating S. aureus nasal carriage." *Ann.Pharmacother.* 32, no. 1(January 1998):S7-16.
98. K.Petersson, G.Forsberg, and B.Walse. "Interplay between superantigens and immunoreceptors." *Scand.J.Immunol.* 59, no. 4(April 2004):345-55.
99. M.Pinto, H.C.Newman, K.M.Prise, and B.D.Michael. "Quantification of DNA damage by PFGE: development of an analytical approach to correct for the background distribution." *Int.J.Radiat.Biol.* 76, no. 6(June 2000):741-48.
100. T.Proft, S.Sriskandan, L.Yang, and J.D.Fraser. "Superantigens and streptococcal toxic shock syndrome." *Emerg.Infect.Dis.* 9, no. 10(October 2003):1211-18.
101. G.Pulverer. "[Carriers of staphylococci causing nosocomial infections]." *Zentralbl.Hyg.Umweltmed.* 194, no. 1-2(February 1993):144-51.
102. Quintiliani J.R. and Courvalin P. "Mechanisms of Resistance to Antimicrobial Agents." In *Manual of Clinical Microbiologie*, eds., P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller, F.C.Tenover, and R.H.Yolken, pp. 1308 ff. Washington D.C.: ASM Press, 1995.
103. M.Ridley. "Perineal carriage of Staph. aureus." *Br.Med.J.* 1, no. 5117(January 1959):270-73.
104. C.Armstrong-Esther. "Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children." *Ann.Hum.Biol.* 3, no. 3(May 1976):221-27.
105. Robert Koch Institut. "Staphylokokken-Erkrankungen insbesondere Infektionen durch MRSA." *Ratgeber Infektionskrankheiten- Merkblätter für Ärzte*(February 2007).
106. Robert Koch Institut. *Definition nosokomialer Infektionen, (CDC-Definitionen)*, Berlin: Robert Koch Institut, 2008.
107. G.N.ROLINSON and S.STEVENS. "Microbiological studies on a new broad-spectrum penicilin, "Penbritin"." *Br.Med.J* 2, no. 5246(July 1961):191-96.
108. P.M.ROUNTREE and A.M.Vickery. "Further observations on methicillin-resistant staphylococci." *Med.J Aust.* 1, no. 21(May 1973):1030-34.
109. S.Sau and C.Y.Lee. "Cloning of type 8 capsule genes and analysis of gene clusters for the production of different capsular polysaccharides in Staphylococcus aureus." *J.Bacteriol.* 178, no. 7(April 1996):2118-26.

110. D.C.Shanson, J.C.Kensit, and R.Duke. "Outbreak of hospital infection with a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and methicillin." *Lancet* 2, no. 7999(December 1976):1347-48.
111. J.N.Sheagren. "Staphylococcal infections of the skin and skin structures." *Cutis* 36, no. 5A(November 1985):2-6.
112. J.N.Sheagren. "Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and intravenous catheter phlebitis and sepsis." *Arch.Intern.Med.* 152, no. 10(October 1992):1971-72.
113. J.N.Sheagren. "Staphylococcus aureus infections in trauma patients." *Crit Care Med.* 27, no. 4(April 1999):692-93.
114. B.Shopsin, B.Mathema, J.Martinez, E.Ha, M.L.Campo, A.Fierman, K.Krasinski, J.Kornblum, P.Alcibes, M.Waddington, M.Riehman, and B.N.Kreiswirth. "Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community." *J.Infect.Dis.* 182, no. 1(July 2000):359-62.
115. J.Shuter, V.B.Hatcher, and F.D.Lowy. "Staphylococcus aureus binding to human nasal mucin." *Infect.Immun.* 64, no. 1(January 1996):310-18.
116. I.M.Smith and A.B.VICKERS. "Natural history of 338 treated and untreated patients with staphylococcal septicaemia (1936-1955)." *Lancet* 1, no. 7138(June 1960):1318-22.
117. K.J.Smith, K.F.Wagner, J.Yeager, H.G.Skelton, and R.Ledsky. "Staphylococcus aureus carriage and HIV-1 disease: association with increased mucocutaneous infections as well as deep soft-tissue infections and sepsis." *Arch.Dermatol.* 130, no. 4(April 1994):521-22.
118. C.O.Solberg. "A study of carriers of *Staphylococcus aureus* with special regard to quantitative bacterial estimations." *Acta Med.Scand.Suppl* 436,(1965):1-96.
119. C.O.Solberg. "Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention." *Scand.J.Infect.Dis.* 32, no. 6(2000):587-95.
120. D.Sompolinsky, Z.Samra, W.W.Karakawa, W.F.Vann, R.Schneerson, and Z.Malik. "Encapsulation and capsular types in isolates of *Staphylococcus aureus* from different sources and relationship to phage types." *J.Clin.Microbiol.* 22, no. 5(November 1985):828-34.
121. M.J.Struelens. "Consensus guidelines for appropriate use and evaluation of microbial epidemiologic typing systems." *Clin.Microbiol.Infect.* 2, no. 1(August 1996):2-11.
122. G.Supersac, G.Prevoist, and Y.Piemont. "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, no. 2(February 1993):580-87.

123. G.Taylor, M.Buchanan-Chell, T.Kirkland, M.McKenzie, and R.Wiens. "Long term trends in the occurrence of nosocomial blood stream infection." *Can.J Infect.Dis.* 11, no. 1(January 2000):29-33.
124. F.C.Tenover, R.Arbeit, G.Archer, J.Biddle, S.Byrne, R.Goering, G.Hancock, G.A.Hebert, B.Hill, R.Hollis, and . "Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*." *J Clin.Microbiol.* 32, no. 2(February 1994):407-15.
125. F.C.Tenover, R.D.Arbeit, R.V.Goering, P.A.Mickelsen, B.E.Murray, D.H.Persing, and B.Swaminathan. "Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing." *J.Clin.Microbiol.* 33, no. 9(September 1995):2233-39.
126. M.M.van Rijen, M.Bonten, R.P.Wenzel, and J.A.Kluytmans. "Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review." *J Antimicrob.Chemother.* 61, no. 2(February 2008):254-61.
127. M.M.van Rijen and J.A.Kluytmans. "New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery." *Curr.Opin.Infect.Dis.* 21, no. 4(August 2008):380-84.
128. M.F.VandenBergh, E.P.Yzerman, B.A.van, H.A.Boelens, M.Sijmons, and H.A.Verbrugh. "Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state." *J Clin.Microbiol.* 37, no. 10(October 1999):3133-40.
129. B.H.von, C.Schmidt, D.Svoboda, O.Bock-Hensley, and C.Wendt. "Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 23, no. 9(September 2002):511-15.
130. E.C.von, C.R.Arciola, L.Montanaro, K.Becker, and D.Campoccia. "Emerging *Staphylococcus* species as new pathogens in implant infections." *Int.J.Artif.Organs* 29, no. 4(April 2006):360-67.
131. E.C.von, K.Becker, K.Machka, H.Stammer, and G.Peters. "Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group." *N.Engl.J.Med.* 344, no. 1(January 2001):11-16.
132. E.C.von, D.Bettin, R.A.Proctor, B.Rolauffs, N.Lindner, W.Winkelmann, and G.Peters. "Recovery of small colony variants of *Staphylococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis." *Clin.Infect.Dis.* 25, no. 5(November 1997):1250-51.
133. E.C.von, F.Kipp, and G.Peters. "[Pathogenesis, diagnosis and prevention of implant-associated infection]." *Internist (Berl)* 41, no. 11(November 2000):1180-88.
134. E.C.von, R.R.Reinert, M.Kresken, J.Brauers, D.Hafner, and G.Peters. "Nation-wide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in

- staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin." *J Clin.Microbiol.* 38, no. 8(August 2000):2819-23.
135. A.Wagner, H.Reike, and B.Angelkort. "[Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections]." *Dtsch.Med.Wochenschr.* 126, no. 48(November 2001):1353-56.
136. F.D.Wang, Y.Y.Chen, T.L.Chen, and C.Y.Liu. "Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia." *Am.J Infect.Control* 36, no. 2(March 2008):118-22.
137. H.F.Wertheim, K.M.van, M.C.Vos, A.Ott, H.A.Verbrugh, and W.Fokkens. "Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 27, no. 8(August 2006):863-67.
138. H.F.Wertheim, J.Verveer, H.A.Boelens, B.A.van, H.A.Verbrugh, and M.C.Vos. "Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults." *Antimicrob.Agents Chemother.* 49, no. 4(April 2005):1465-67.
139. H.F.Wertheim, M.C.Vos, A.Ott, B.A.van, A.Voss, J.A.Kluytmans, P.H.van Keulen, C.M.Vandenbroucke-Grauls, M.H.Meester, and H.A.Verbrugh. "Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers." *Lancet* 364, no. 9435(August 2004):703-05.
140. H.F.Wertheim, E.Walsh, R.Choudhurry, D.C.Melles, H.A.Boelens, H.Miajlovic, H.A.Verbrugh, T.Foster, and B.A.van. "Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans." *PLoS.Med.* 5, no. 1(January 2008):e17.
141. J.D.Whitehouse, N.D.Friedman, K.B.Kirkland, W.J.Richardson, and D.J.Sexton. "The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 23, no. 4(April 2002):183-89.
142. T.A.Wichelhaus, K.P.Hunfeld, B.Boddinghaus, P.Kraiczy, V.Schafer, and V.Brade. "Rapid molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by PCR-RFLP." *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 22, no. 5(May 2001):294-98.
143. T.A.Wichelhaus, S.Kern, V.Schafer, V.Brade, and K.P.Hunfeld. "Evaluation of modern agglutination tests for identification of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 18, no. 10(October 1999):756-58.
144. Wilkinson B.J. "The biologie of staphylococci." In *The staphylococci in human disease*, eds., Crossly K.B. and Archer G.L., pp. 1-38. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997.

-
145. R.E.Williams. "Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance." *Bacteriol.Rev.* 27,(March 1963):56-71.
 146. J.M.Yarwood, J.K.McCormick, M.L.Paustian, P.M.Orwin, V.Kapur, and P.M.Schlievert. "Characterization and expression analysis of *Staphylococcus aureus* pathogenicity island 3. Implications for the evolution of staphylococcal pathogenicity islands." *J.Biol.Chem.* 277, no. 15(April 2002):13138-47.
 147. H.Yazgi, M.Ertek, A.Ozbek, and A.Kadanali. "[Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and the normal population and antibiotic resistance of the isolates]." *Mikrobiyol.Bul.* 37, no. 2-3(April 2003):137-42.

7 Abkürzungsverzeichnis

Bidest.	Bidestillata
CDC	Centers of Disease Control
DNA	deoxyribonucleic acid
DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ETB	Ethidiumbromid
HCL	Chlorwasserstoff
HLA	human leucocyte antigen
Kb	Kilobasen
kDA	kiloDalton
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
Na.	Nase
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBP	Penicillin-bindendes Protein
PCR	polymerase chain reaction
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
PNP	Polyneuropathie
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
RNase	Ribonuklease
rpm	revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
TBE	Tris-Borsäure-EDTA
TE	Tris-EDTA
Tris	Trishydroxyethylaminoethan
TSST	Toxic-Shock-Syndrom-Toxin

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Nasenabstriche der Operateure und Nachweise von <i>S. aureus</i>	21
Abbildung 2: Unterschiedliche Isolate der Operateure	22
Abbildung 3: Isolate von Asterix	22
Abbildung 4: Isolate von Majestix	23
Abbildung 5: Isolate von Obelix	24
Abbildung 6: Isolate von Caesar	24
Abbildung 7: Isolate von Willnix	24
Abbildung 8: Häufigkeit mit der die Operateure an Operationen im Untersuchungszeitraum teilgenommen haben.	25
Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv	26
Abbildung 10: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in Nase und Wunden	27
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in Nase und Wunden	28
Abbildung 12: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in Nase und Wunden	29
Abbildung 13: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in der Nase und Wunden	30
Abbildung 14: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in Nase und Wunden	31
Abbildung 15: Flussdiagramm zur Darstellung der prä/post-operativen <i>S. aureus</i> -Kolonisation in Nase und Wunden	32
Abbildung 16: Patient 35, der bei Aufnahme den gleichen <i>S. aureus</i> -Stamm in Nase und Wunde hatte. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.	33
Abbildung 17: <i>S. aureus</i> Stammwechsel vor Operation	34
Abbildung 18: Wechsel der <i>S. aureus</i> -Stämme nach der Operation	34
Abbildung 19: Patient 32, Wechsel des Stammes in der Nase nach Operation. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure.	35

-
- Abbildung 20: 9 Patienten, die mit unterschiedlichen *S. aureus*-Stämmen in der Nase im Februar 2003 aufgenommen wurden. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure. 36
- Abbildung 21: Patient 97 mit endogener Infektion, bei vorbestehender nasaler Kolonisation. Darstellung im Vergleich mit den Isolaten der Operateure. 37

9 Lebenslauf

10 Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. med. C. von Eiff und Dr. med. F. Kipp für die Bereitstellung dieses Themas, die vielfältige Unterstützung und die hervorragende Betreuung während der ganzen Zeit.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt den Mitarbeiterinnen des Forschungslabors der Medizinischen Mikrobiologie Münster für ihre kompetente Einführung in die Methodik, ihre Geduld und Hilfe, die mir jederzeit zuteil wurde.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern, meinem Onkel und meinem Mann danken, die alle zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

