

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Studie über die Konjunktivalflora bei Glaukomenten im  
Vergleich zu Nichtglaukomenten in Mexiko-Stadt**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gita Manuela Schöppler

aus

Meßkirch

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ulrich Schaller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hans D. Nothdurft  
Priv. Doz. Dr. Siegfried G. Priglinger

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. rer. nat. H. Miño de Kaspar

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser; FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>I. Einleitung</u></b> .....	<b>1</b>
<b>I. 1. Ziel und Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>1</b>
<b>I. 2. Glaukom</b> .....	<b>2</b>
I. 2.1. Epidemiologie .....	2
I. 2.3. Geschichte.....	4
<b>I. 3. Bakteriologie</b> .....	<b>5</b>
I. 3.1. Geschichte.....	5
I. 3.2. Bakterien und Konjunktiva .....	6
<b><u>II. Material und Methoden</u></b> .....	<b>7</b>
<b>II. 1. Glaukom</b> .....	<b>7</b>
II. 1.1. Definition.....	7
II. 1.2. Pathogenese .....	7
II. 1.3. Einteilung.....	8
II. 1.4. Therapie .....	8
<b>II. 2. Nachweis von Bakterien</b> .....	<b>11</b>
II. 2.1. Isolierung von Bakterien.....	11
II. 2.2. Gramfärbung .....	11
II. 2.3. Koagulase-Test mit Kaninchenplasma.....	13
<b>II. 3. Antibiotika</b> .....	<b>13</b>
II. 3.1. Antibiotikaresistenz.....	13
II. 3.2. Antibiogramm .....	14
<b>II. 4. Anzucht von Bakterien</b> .....	<b>15</b>
II. 4.1. Feste Nährmedien .....	15
II. 4.2. Flüssige Nährmedien.....	16
<b>II. 5. Bindehautabstriche</b> .....	<b>16</b>
<b>II. 6. Bakterien</b> .....	<b>17</b>
II. 6.1. Staphylokokken .....	17
II. 6.2. Streptokokken.....	18
II. 6.3. Corynebakterien .....	19
II. 6.4. Bacillus .....	19

II. 6.5. Gramnegative Stäbchen .....	19
II. 6.6. Mikrokokken .....	19
<b>II. 7. Ort und Zeitraum .....</b>	<b>20</b>
<b>II. 8. Patienten .....</b>	<b>21</b>
II. 8.1. Kontrollgruppe .....	21
II. 8.2. Studiengruppe .....	21
II. 8.3. Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
<b>II. 9. Fragebogen .....</b>	<b>22</b>
<b><u>III. Ergebnisse .....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b>III. 1. Statistik.....</b>	<b>25</b>
<b>III. 2. Patienten .....</b>	<b>25</b>
III. 2.1. Kontrollgruppe .....	25
III. 2.2. Studiengruppe .....	25
<b>III. 4. Bakterien .....</b>	<b>28</b>
III. 4. 1. Kontrollgruppe .....	28
III. 4.2. Studiengruppe .....	29
<b>III. 3. Tropftherapie .....</b>	<b>32</b>
<b>III. 5. Antibiogramme .....</b>	<b>37</b>
III. 5.1. Kontrollgruppe .....	37
III. 5.2. Studiengruppe .....	39
<b>III. 6. Subjektives Empfinden .....</b>	<b>43</b>
III. 6.1. Kontrollgruppe .....	43
III. 6.2. Studiengruppe .....	43
<b><u>IV. Diskussion .....</u></b>	<b><u>45</u></b>
IV. 1. Konjunktivale Normalflora im Auge .....	45
IV. 2. Bakterielle Infektionen und Infektionsprophylaxe .....	48
IV. 3. Einfluss der Abstrichtechnik auf die Normalflora .....	49
IV. 4. Toxizität von Augentropfen.....	50
IV. 5. Kontamination von Augentropfen .....	52
IV. 6. Antibiotikaresistenz .....	54
IV. 7. Risikofaktoren des Glaukoms.....	55

<b><u>V. Zusammenfassung .....</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b><u>VI. Literaturverzeichnis .....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b><u>VIII. Dank .....</u></b>	<b><u>65</u></b>
<b><u>IX. Lebenslauf .....</u></b>	<b><u>67</u></b>

## I. Einleitung

### I. 1. Ziel und Fragestellung der Arbeit

Die folgende Arbeit untersucht die Normalflora von Glaukompatienten unter topischer Tropftherapie im Vergleich zu Patienten, die sich zwar in augenärztlicher Behandlung befinden, wie z. B. bei der Refraktionskorrektur bei Akkommodationsstörungen, jedoch keine topische Tropftherapie erhalten. Die Untersuchung in der Zeit von Oktober 2002 bis Mai 2003 erfolgte an 200 Patienten in Mexiko-Stadt.

Ziel dieser Untersuchung war es, anhand der quantitativen und qualitativen Bestimmung der Konjunktivalflorea beider Gruppen weitere Informationen und Ansatzpunkte für Prävention und Therapie von mikrobiologisch verursachten Infektionen im Auge für Glaukompatienten in Mexiko zu gewinnen. Die postoperative bakterielle Endophthalmitis als Beispiel für eine Augeninfektion stellt zwar mit einer Inzidenz zwischen 0,046% und 0,366%<sup>1-3</sup> in Abhängigkeit der jeweiligen Augenoperation eine seltene, aber ernstzunehmende Erkrankung dar, die mit einem hohen Risiko für eine ausgeprägte Funktionsreduktion des betroffenen Auges einhergehen kann. Dank moderner chirurgischer Verfahren, Fortschritte in der Antisepsis und testgerechter antibiotischer Therapie stellt der komplette Funktionsverlust des Auges glücklicherweise eine Seltenheit dar.

Unterschiedliche Operationstechniken, die Anwendung unterschiedlicher Antiseptika oder topischer Antibiotika können einen Einfluss auf die Keimzahl im Auge haben<sup>4,5</sup>. Kontaminierte Augentropfen oder deren Konservierungsmittel können ebenfalls zu einer Veränderung der Keimanzahl und Flora führen. Hinweise in der Literatur deuten darauf hin, dass mit Bakterien kontaminierte Augentropfen, wie sie z. B. für die Therapie des Glaukoms angewendet werden, okuläre Infektionen induzieren können<sup>6</sup>.

In einer anderen großen Studie dagegen wurde der hemmende Effekt von topischen Lokalanästhetika wie Benoxinat, Tetracain, Proparacain und Kokain sowie zwei Konservierungsmittel Chlorbutanol und Butyl-Parahydroxy-Benzoat auf das Wachstumsverhalten von Mikroorganismen im Auge untersucht<sup>7</sup>. Alle vier Anästhetika zeigten in-vitro hemmende Wirkung in unterschiedlicher Ausprägung auf das Wachstumsverhalten von den drei Testorganismen *Staphylococcus albus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans*.

Aus diesen Arbeiten begründet sich die Arbeitshypothese, dass Glaukompatienten auf Grund vermehrter topischer Tropftherapie mit entsprechenden Konservierungsmitteln eine verminderte quantitative als auch qualitative Menge an Mikroorganismen aufweisen. Es gilt zu beweisen, dass topische Therapien am Auge kein zusätzliches Infektionsrisiko für diese Patientengruppe darstellen.

## **I. 2. Glaukom**

### **I. 2.1. Epidemiologie**

Das Glaukom ist die zweithäufigste Ursache für Erblindung und Sehbehinderung weltweit. Im Jahre 2002 waren über 161 Millionen Menschen sehbehindert, davon 124 Millionen mit geringem Sehvermögen und 37 Millionen davon blind<sup>8</sup>. Das Glaukom zählt wie die Linsentrübung, Onchozerkose (Flussblindheit), diabetische Retinopathie, Kinderblindheit oder das Trachom zu den potentiell vermeidbaren und heilbaren Augenerkrankungen, so dass nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (*engl. World Health Organization, WHO*) bis zu 75% der Erblindungen vermieden werden könnten<sup>9</sup> (Abb. 1).

In Ländern mit Blindheitsregister (Chile, Dänemark, Deutschland, Island, Großbritannien und USA) nimmt das Glaukom einen Anteil von 6,7-21% an der globalen Blindheit ein; in einer Begutachtung von 19 Ländern (Peru, Türkei und weitere 17 Länder in Asien und Afrika) beträgt der Anteil ca. 3-22%. Das Ergebnis aus einem WHO Übersichtsartikel aus dem Jahre 1994 postuliert, dass ca. 10-15% der globalen Blindheit durch das Glaukom verursacht sind<sup>10</sup>. Die weltweite Anzahl der Patienten die vermutlich an einem Glaukom leiden, wird auf insgesamt 22 Millionen geschätzt, wobei das kongenitale Glaukom ca. 300.000 Kinder betrifft und nur einen kleinen Anteil (1,3%) ausmacht. Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) betrifft ca. 13,5 Millionen Menschen über dem 40. Lebensjahr und macht damit ca. 60% der Gesamtglaukomerkrankungen aus. Das primäre Engwinkelglaukom (PEWG), welches eine ähnliche Altersverteilung ab dem 40. Lebensjahr aufweist wie das POWG, betrifft ca. 6 Millionen Menschen (26,6%). Die verbleibenden 12,1%, ca. 2,7 Millionen Menschen, leiden an Folgen des Sekundärglaukoms<sup>10</sup>.

Die Verteilung der Sehbehinderung nach Alter, Geschlecht und geographischer Lage ist unterschiedlich. Mehr als 82% aller Menschen die unter Blindheit leiden, sind über 50 Jahre oder älter, obwohl sie nur 19% der Weltbevölkerung repräsentieren.



Trotzdem stellt in Bezug auf „blind years“ (Anzahl der Jahre, die in Blindheit verbracht werden) vor allem die Kinderblindheit ein großes Problem dar, man schätzt, dass ca. 1,4 Millionen Kinder unter 15 Jahren blind sind. Bisherige Studien zeigen, dass unabhängig von der geographischen Lage weltweit in allen Altersgruppen, Frauen ein signifikant höheres Risiko tragen an einer Sehbehinderung zu erkranken als Männer. Frauen haben sowohl einen signifikant höheren intraokularen Druck als Männer als auch generell ein erhöhtes Risiko an einem PEWG zu erkranken (Verhältnis 1:3)<sup>10</sup>. Die Prävalenz für POWG unter der schwarzen Bevölkerung wird viermal höher geschätzt als unter der kaukasischen Bevölkerung. Für Asiaten besteht eine höhere Prävalenz an einem PEWG zu erkranken als für Kaukasier. Die Sehbehinderung ist weltweit nicht gleich verteilt, denn mehr als 90% der Erkrankten leben in Entwicklungsländern<sup>9</sup> (Abb. 2).

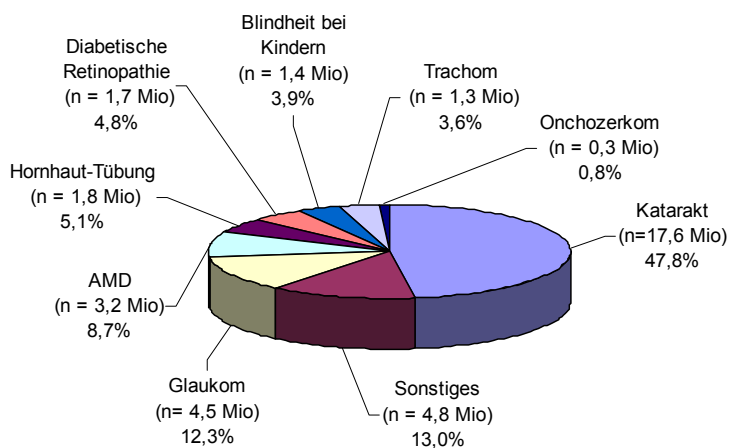


Abbildung 1: Proportionale Verteilung der Ursachen für Blindheit 2002, bei einer geschätzten Weltbevölkerung von 6,2 Milliarden Menschen und einer geschätzten weltweiten Anzahl von 32,8 Millionen blinden Menschen (AMD = altersbedingte Makuladegeneration)

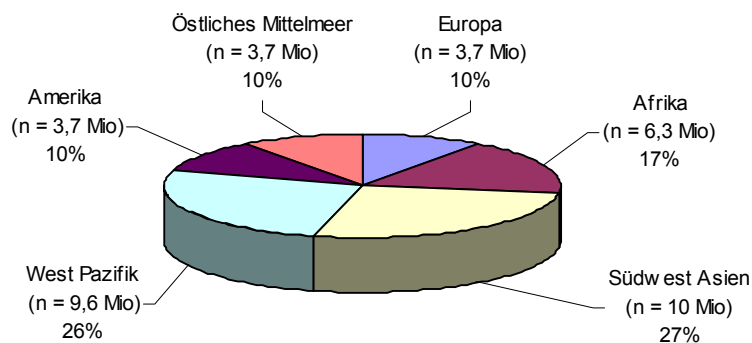


Abbildung 2: Proportionale regionale Verteilung für Blindheit 2002, bei einer geschätzten Weltbevölkerung von 6,2 Milliarden Menschen und einer geschätzten weltweiten Anzahl von 32,8 Millionen blinden Menschen

### I. 2.3. Geschichte

Die ursprüngliche Bedeutung des Wortes Glaukom ist nicht ganz geklärt. Im deutschsprachigen Raum und in einigen skandinavischen Ländern wird die Augenerkrankung mit dem Begriff „grüner Star“ gleichgesetzt. Dieser Begriff ist wohl um 1860 entstanden als das Licht veralteter Ophthalmoskope durch die Verwendung von Kerzen oder Gas nicht ganz weiß, sondern gelblich erschien und sich die Reflexe dadurch bei einem glaukomekrankten Auge grünlich spiegelten<sup>11</sup>. Der Begriff einer eher bläulichen Färbung wurde um 1705 von Pierre Brisseau geprägt: *„...on glaucoma of a deep bulbar opacity, often greenish-blue, expression of a vitreal alteration or affection....a deep opacity in the eyeball, of greenish-blue colour, visible through the transparent lens...“*<sup>11</sup>. Eine andere Erklärung für das Wort Glaukom kommt aus dem klassischen Griechisch. Das Wort „*glaux*“ mit dem Genitiv „*glaukos*“ steht für Eule. Die vertikale ovale Pupille der Eule hat Ähnlichkeiten mit der veränderten Pupille bei einem akuten Glaukomanfall<sup>12</sup>. Der griechische Name Glaukom mit der Bedeutung „seegrünes Auge“ findet sich schon in der Aphorismenlehre von Hippokrates (500 v. C.): *„Wenn die Pupille eine seefarbene Veränderung annimmt, geht das Augenlicht verloren und die Blindheit des anderen Auges lässt nicht lange auf sich warten“*<sup>11</sup>.

Sas’rut (1000 v. C.), Begründer der Rhinoplastik, beschreibt in der indischen Sprache den Begriff perlenwasserfarben für Katarakt und schwarzwasserfarben für Glaukom<sup>11</sup>. Bis ca. Mitte des 17. Jahrhunderts wurde jede Augenerkrankung, die nicht offensichtlich eine äußere Pathologie aufzuweisen hatte, als Amblyopie oder Amaurosis bezeichnet oder, wenn die Pupille „*obfuscated*“ und grünlich erschien, als Glaukom<sup>12</sup>.

Was wir heute als Glaukomekrankung bezeichnen, wurde in Europa erst 1622 von Richard Banister, um 1738 von Johann Platner aus Leipzig und gegen Anfang des 19. Jahrhunderts von Antoine-Pierre Demours aus Marseille und Georg Guthrie aus London mit einem harten Augapfel und einem erhöhten Augeninnendruck beschrieben<sup>12</sup>. In der Mitte des 19. Jahrhunderts waren Albrecht v. Graefe, Frans Donders, William MacKenzie, Eduard Jaeger und Adolf Weber für die Beschreibung und Entdeckung des Zusammenhangs der intraokularen Hypertension und des Nervus opticus verantwortlich. Von Isador Schnabel wurde Anfang des 19. Jahrhunderts das Niederdruckglaukom beschrieben, im Jahre 1896 dann von Louis de Wecker<sup>12</sup>.

### I. 3. Bakteriologie

#### I. 3.1. Geschichte

Bereits um 400 v. Chr. postulierte Hippokrates von Kos einen kausalen Zusammenhang zwischen Erkrankungen und der direkten Umwelt des Erkrankten.

Im 14. Jahrhundert war noch die Rede von der Miasmen-Lehre, Ende des 17. Jahrhunderts beschrieb der Niederländer Anton van Leeuwenhoek Mikroorganismen im Zahnbelag, die er mit Hilfe eines selbstgebauten vereinfachten Mikroskops sehen konnte. Ende des 18. Jahrhunderts gelang es dem dänischen Mikrobiologen Otto F. Müller (1730-1784) mit einem verbesserten Mikroskop unterschiedliche Formen, Gestalt und Typen von Bakterien zu beschreiben und erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts gelang es Friedrich Henle, Robert Koch und Louis Pasteur Bakterien als Krankheitserreger zu identifizieren<sup>13</sup>.

#### Meilensteine der mikrobiologischen Geschichte<sup>14</sup>

- ~400 v. Chr.: Hippokrates von Kos: Krankheit steht im Zusammenhang mit der Umwelt des Kranken
- 16. Jh.: Girolamo Fracastoro (Fracastorius) (1478-1553), italienischer Arzt. *Kontagienlehre*: Krankheiten werden durch bestimmte Keime verursacht
- 1673: Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), niederländischer Naturforscher, etabliert das Mikroskop durch Verwendung einer einzigen Linse und erreicht eine 270-fache Vergrößerung
- 19 Jh.: Friedrich Gustav Jacob Henle (1809-1885), deutscher Anatom, Pathologe und Arzt: Theorie von Mikroorganismen als Ursache von Infektionskrankheiten
- 19 Jh.: Robert Koch (1843-1910), deutscher Mediziner und Mikrobiologe: Beweis für die Übertragbarkeit von Krankheitserregern durch Kultivierung von Bakterien in Bouillon und auf feste Nährböden
- 19 Jh.: Louis Pasteur (1822-1895), französischer Wissenschaftler: Gewinnung von Impfstoffen
- 1884: Hans Christian Gram (1853-1938), dänischer Pathologe: Entdeckung der Gramfärbung
- 1928: Sir Alexander Fleming (1881-1955), schottischer Bakteriologe und Nobelpreisträger: Entdeckung des Penicillins

### I. 3.2. Bakterien und Konjunktiva

Die Konjunktiva besitzt eine physiologische Keimflora, da sie in ständigem Kontakt zur Umwelt steht. Sie wird daher auch als eine mögliche Quelle für posttraumatische und postoperative Augeninfektionen betrachtet.

Die Kenntnisse über die Normalflora der Konjunktiva bzw. über Faktoren, welche die Konjunktivalflora verändern könnten, stehen im Interesse dieser Arbeit.

## II. Material und Methoden

### II. 1. Glaukom

#### II. 1.1. Definition

Das Glaukom ist keine einheitlich definierte Erkrankung am Auge, sondern besteht aus einer Reihe von Veränderungen, die bestimmte pathologische Kriterien gemeinsam haben. Zum einen ist die Nervus opticus Neuropathie zu nennen, welche durch strukturelle Veränderungen (Papillenexkavation und -atrophie) und funktionellem Verlust beschrieben ist, zum anderen ein charakteristischer Gesichtsfeldverlust. Die Erhöhung des intraokularen Druckes ist als weiteres Charakteristikum aufzuführen, sie tritt jedoch nicht ausnahmslos auf<sup>10</sup>.

In der Regel stellt das Glaukom eine bilaterale Erkrankung dar. Neben dem einseitigen Verlust des kontralateralen Auges können z. B. folgende Erkrankungen eine mögliche seltene Ursachen für eine nur unilaterale Erkrankung darstellen: das juvenile primäre Offenwinkelglaukom, welches später in eine bilaterale Erkrankung übergehen kann<sup>15</sup>, das pigmentierte Glaukom, das kontusive Glaukom, das sekundäre Engwinkelglaukom welches ein iridokorneoendotheliales Syndrom umfasst, okuläre Infektionen mit „offenem Winkel“, Glaukome mit einem erhöhten venösen episkleralen Druck<sup>16</sup> oder Sekundärglaukome nach einseitigem Gefäßverschluss.

#### II. 1.2. Pathogenese

Die Normwerte des Augeninnendruckes liegen zwischen 10 und 21 mmHg. Der Augeninnendruck wird vom Kammerwasserfluss erzeugt und durch den Abflusswiderstand im Trabekelwerk geregelt<sup>17</sup>. Das Kammerwasser wird vom Ziliarkörper gebildet und durch aktive Sekretion und Ultrafiltration in die Hinterkammer geleitet. Es umspült die Linse und fließt durch die Pupille in die Vorderkammer. Das Kammerwasser gelangt über das schwammartige Trabekelwerk im Kammerwinkel in den Schlemm-Kanal und fließt über Kollektorkanälchen schließlich in die Venen der Sklera und der Konjunktiva und damit in das Blutgefäßsystem zu 85% ab. Die restlichen 15% fließen über Septen des Ziliarkörpers in das Gefäßsystem der Chorioidea ab.

### II. 1.3. Einteilung

Die Ursachen des Druckanstieges sind pathogene Veränderungen im Trabekelwerk, je nach Ursache unterscheidet man zwischen primären und sekundären Glaukomen. Primäre Glaukome treten meist spontan auf, die Genese sekundärer Glaukome ist dagegen Folge anderer Augen- oder Allgemeinerkrankungen. Beide Glaukomformen werden je nach Zustand des Kammerwinkels weiter unterteilt. Ist der Kammerwinkel offen, so spricht man von einem Offenwinkelglaukom; ist der Kammerwinkel durch die Irisbasis verlegt und der Kammerwasserabfluss hierdurch blockiert, spricht man von einem Engwinkel- oder Winkelblockglaukom.

Es gibt auch das Normal- oder Niederdruckglaukom, bei dem es trotz normalen Augeninnendruckes zu einer pathologischen Veränderung am Sehnerv kommt, hier liegt oft eine kardiovaskuläre Genese zu Grunde<sup>18</sup>.

Die vier häufigsten Formen des Glaukoms sind das primäre Offenwinkelglaukom, mit einem schleichenden Beginn, das primäre Engwinkelglaukom, welches eher akut einsetzt, das kongenitale oder hereditäre Glaukom und das sekundäre Glaukom<sup>10</sup>.

### II. 1.4. Therapie

Wird das Glaukom im Spätstadium, wenn bereits signifikante Veränderungen am Sehnerv und an der Papille aufgetreten sind, diagnostiziert, so ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich und die Lehrmeinung des Anatomen, Chirurgen und Ophthalmologen Antonio Scarpa aus Pavia, Autor des Lehrwerkes *„Treatise of the principal diseases of the eye“* (1816, 5<sup>th</sup> Edition) trifft zu: *„Searching for remedies to cure „gutta serena“ is like looking for the philosopher’s stone, this disease is absolutely incurable“*<sup>12</sup>.

Wird die Erkrankung frühzeitig entdeckt kann eine Schädigung des Sehnervs durch medikamentöse oder operative Therapien verhindert werden.

Die medikamentöse als auch operative Therapie des Glaukoms kann sowohl die Erhöhung des Abflusses, als auch die Reduktion des Zuflusses zum Ziel haben.

#### II. 1.4.1. Medikamentöse Therapie (Antiglaukomatosa)

Fünf Wirksubstanzen stehen zur Senkung des Augeninnendruckes zur Verfügung, welche in topischer Form in Einzel- oder Kombinationstherapie angewendet werden<sup>17,19-21</sup>.

### Prostaglandinderivate

Prostaglandinderivate bewirken eine Senkung des Augeninnendruckes, indem sie den uveoskleralen Abflussweg durch die Septen des Ziliarmuskels beeinflussen<sup>22</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die Ziliarmuskeln unter dem Einfluss von Prostaglandinderivaten vermehrt Matrixmetalloproteinasen ausschütten, welche den Abbau von Komponenten der extrazellulären Matrix wie Kollagen und Laminin begünstigen. Neben der Permeabilität der Sklera erhöhen sie auch maßgeblich die Durchlässigkeit des Trabekelwerkes, was in einer schnellen Senkung des Augeninnendruckes resultiert<sup>23</sup>.

Die häufigsten Wirkstoffe sind Latanoprost (Xalatan®), Bimatoprost (Lumigan®) und Travoprost (Travatan®). Sie wirken stark drucksenkend und müssen daher nur 1 Mal täglich verabreicht werden.

### Parasympathomimetika

Miotika oder Cholinergika gehören zu den ältesten Medikamenten zur Behandlung des Glaukoms. Zur Anwendung kommen heute jedoch nur noch Pilocarpin und Carbachol. Parasympathomimetika entfalten ihre Wirkung direkt an postsynaptischen cholinergen Rezeptoren und bewirken dadurch eine Tonussteigerung des Ziliarmuskels, dessen elastische Fasern in das Trabekelwerk einstrahlen. Die Muskelkontraktion führt zu einem Aufspreizen des Trabekelwerkes und begünstigt so den Abfluss des Kammerwassers in den Schlemmkanal. Als unerwünschte Nebenwirkung entsteht eine Miosis (Pupillenverengung). Wegen der kurzen Wirkdauer müssen Parasympathomimetika 3-4 Mal täglich verabreicht werden<sup>20</sup>.

### Sympathomimetika

Die Sympathomimetika wirken direkt auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren (z. B. Adrenalin in Form von Dipivefrin). Neben der Reduktion der Kammerwassersekretion und der Vasokonstriktion welche  $\alpha$ -adrenerg vermittelt werden und nur von kurzfristiger Dauer sind, erfolgt die Wirkung auf Ziliarmuskel und Trabekelwerk über  $\beta$ -Rezeptoren und führt so über einen längeren Zeitraum zu einem verbesserten uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers<sup>18</sup>. Bei systemischer Absorption kann es zu Hypertonie, Tachykardie und z. B. zu Kopfschmerzen kommen.

### Betablocker

Betablocker wie z.B. Timolol oder Betaxolol hemmen die  $\beta$ -2-Rezeptoren am Ziliarepithel und bewirken damit eine Reduzierung der Kammerwasserproduktion. Die Kontraktilität des Ziliarmuskels bleibt unbeeinflusst, so dass keine

Akkommodationsstörungen beobachtet werden. Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Asthma bronchiale ist die Indikation mit Vorsicht zu stellen.

### Carboanhydrasehemmer

Das Enzym Carboanhydrase nimmt eine wichtige Rolle bei der Kammerwasserproduktion ein, da es die Umwandlung von Kohlenstoffdioxid in Hydrogencarbonat katalysiert. Die Hemmung der Carboanhydrase vermindert die Kammerwasserproduktion am Epithel des Ziliarmuskels und bewirkt dadurch ein Absinken des Augeninnendruckes. Wirkstoffe dieser Gruppe wie Dorzolamid oder Brinzolamid lassen sich gut mit anderen Medikamenten kombinieren, so dass eine Drucksenkung über unterschiedliche Wirkungsweisen erreicht werden kann. Nebenwirkungen wie Akkommodationsstörungen werden nicht beobachtet.

Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Wirkstoff	Präparatebeispiel
Prostaglandinderivate	Verbesserung des uveoskleralen Abflusses	Bimatoprost Latanoprost Travoprost	Lumigan® Xalatan® Travatan®
Parasympathomimetika = Cholinergika	Verbesserung des trabekulären Abflusses	Pilocarpin Carbachol	Borocarpin® Carbamann®
Sympathomimetika	Senkung der Kammerwassersekretion	Brimonidin Dipiverin	Alphagan®, Agglad® Dilufрина®, Fenilefrina®
β-Blocker	Senkung der Kammerwassersekretion	Betaxolol Timolol	Imot®, Shemol®, Imooptal Gel®, Niolo®, Betoptic®
Carboanhydrasehemmer	Senkung der Kammerwassersekretion	Brinzolamid Dorzolamid	Azopt® Trusopt®
Kombinationen		Dorzolamid + Timolol	Cosopt®
		Tropicamid + Dipiverin	TP®

Tabelle 1: Auflistung der medikamentösen topischen Antiglaukomatosa, eingeteilt nach Wirkstoffgruppe, Wirkmechanismus, Wirkstoff und Präparatebeispiel

## II. 1.4.2. Operative Verfahren

Wenn der intraokulare Druck durch topische Tropftherapie nicht ausreichend gesenkt werden kann, die Tropftherapie ein zu großes Nebenwirkungsspektrum aufweist, oder eine mangelnde Compliance des Patienten nicht zum entsprechenden Therapieergebnis führt, kommen operative Verfahren zum Einsatz. Auch das akute Winkelblockglaukom profitiert von einer frühzeitigen operativen Sanierung.

Als Operationsmethoden stehen dem Chirurgen die Laserbehandlung und die perforierende sowie die nicht-perforierende Operation zur Verfügung, die alle der Verbesserung des Kammerwasserabflusses dienen.



## II. 2. Nachweis von Bakterien

Der Nachweis von Bakterien erfolgt nach deren Isolierung. Zur Identifizierung der Bakterien dienen neben morphologischen Gesichtspunkten wie Größe, Form, Farbe und Formation der Kolonien auch deren Konsistenz oder die Oberflächen- und Randbeschaffenheit der Bakterien, welche mit Hilfe eines Mikroskops untersucht werden. Die Anfärbung von Bakterienstrukturen wie bei der Gramfärbung und physiologische Identifizierungsverfahren wie der Nachweis einer Koagulasereaktion ergeben zusätzliche qualitative Informationen.

### II. 2.1. Isolierung von Bakterien

Ausgangsmaterial für eine exakte bakteriologische Keimdifferenzierung ist die Isolierung von Bakterien. Um isolierte Bakterien eines Abstriches oder aus einem Flüssigmedium zur Identifizierung oder Herstellung eines Agar-Diffusionstestes zu erhalten, muss die Bakterienmenge so ausgedünnt werden, dass einzelne Kolonien isoliert werden können. Zu diesem Zweck verwendet man die fraktionierte Verdünnungs- oder Drei-Ösen-Ausstrich-Technik (Abb. 3). Im ersten Arbeitsschritt wird die Bakterienmenge mittels Öse oder Abstrichtupfer z-förmig auf der Hälfte der Agarplatte ausgestrichen (A), danach wird die Öse einmalig durch Bereich A gezogen und erneut z-förmig verstrichen (B), im dritten Schritt wiederholt man den Vorgang (C) auf dem letzten Drittel der Agarplatte<sup>24</sup>.

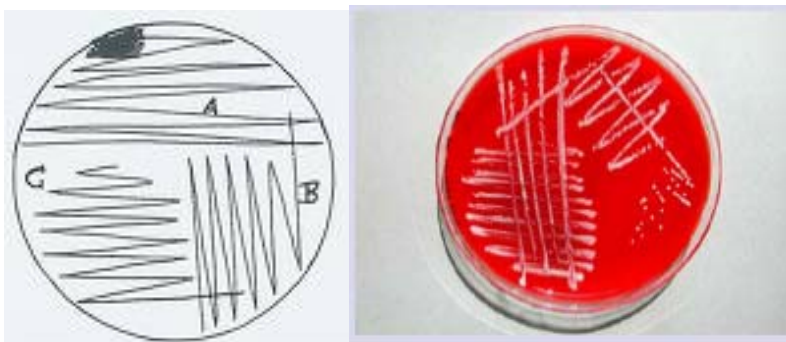


Abbildung 3: Schematische und praktische Durchführung eines Drei-Ösen-Ausstrichs Bild-Quelle: <http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/OnlineSkript/Skript.html>

### II. 2.2. Gramfärbung

Die Gramfärbung ermöglicht die Differenzierung von Bakterien, deren Zellwand eine unterschiedliche Morphologie aufweist und die damit auch unterschiedliche Pathogenität besitzen<sup>14</sup>. Auf einem Glasobjektträger wird eine ausreichend verdünnte

Bakteriensuspension aufgebracht. Zuerst muss die Bakteriensuspension hitzefixiert werden, wofür die luftgetrockneten Präparate dreimal mit der Präparate-Seite nach oben durch eine Bunsenbrennerflamme bei ca. 70-80°C gezogen werden. Anschließend wird das Präparat für zwei Minuten mit Gentianaviolett oder Kristallviolett gefärbt. Nach Abgießen der Farbe wird Lugolsche-Lösung ebenfalls für zwei Minuten dem Präparat zugefügt, wodurch sich ein dunkelvioletter Anillinfarbstoff-Jod-Komplex bildet. Im nächsten Schritt wird das Präparat mit 96%-igem Ethanol entfärbt und der Alkohol mit Wasser abgewaschen. Abschließend erfolgt die rote Gegenfärbung mit Karbolfuchsin oder Safarin.

Die Wirkungsweise der Gramfärbung basiert auf dem unterschiedlichen Zellwandaufbau von Bakterien. Grampositive Bakterien verfügen über eine mehrschichtige Mureinvernetzung in der Zellwand, welche den Anillinfarbstoff-Jod-Komplex besser aufnehmen. Eine Entfärbung beim Hinzugeben von Alkohol erfolgt nicht, so dass auch eine Anfärbung durch Karbolfuchsin nicht möglich ist; grampositive Bakterien behalten die blau-violette Färbung bei.

Gramnegative Bakterien besitzen nur ein einschichtiges Mureinnetz und geben den dunkelvioletten Farbstoff nach Alkoholgabe ab, d. h. sie können sich dadurch mit dem roten Karbolfuchsin-Farbstoff anfärben und erscheinen folglich rosarot<sup>25</sup>.

In Tabelle 2 sind beispielhaft einige Bakterien nach grampositiver und gramnegativer Färbeeigenschaft eingeteilt<sup>25</sup>.

Form	Grampositiv	Gramnegativ
<b>Kokken</b>	Staphylokokken Streptokokken Enterokokken Peptostreptokokken Peptokokken	Neisserien
<b>Stäbchen</b>	Corynebakterien Listerien Laktobacillus Bacillus	Enterobakterien Pseudomonaden Campylobacter Haemophilus Actinetobacter Fusobakterien

Tabelle 2: Einteilung einiger Bakterien an Hand der Gramfärbung

## II. 2.3. Koagulase-Test mit Kaninchenplasma

Der Koagulase-Test ermöglicht eine Unterscheidung zwischen pathogenen (z. B. *Staphylococcus (S.) aureus*) und fakultativ apathogenen Staphylokokken (z. B. *S. epidermidis*) durch Nachweis der sezernierten Plasmakoagulase. Durch eine Aktivierung von Prothrombin (gleichbedeutend mit den Faktoren V und X und Calcium-Ionen bei der Blutgerinnung) wird eine Konformationsänderung zu Thrombin induziert, welches eine Ausfällung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt. Anstatt des zeitaufwendigen Nachweises der Plasmakoagulase kann über den *Clumping* Faktor (ein zellwandadhärentes Protein, welches direkt an Fibrinogen bindet) nach kürzester Zeit eine Agglutination von Bakterien ausgelöst werden. Indem eine Bakterienkolonie mit einem Tropfen physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und anschließend mit fibrinogenhaltigem Kaninchen-Zitratplasma verrieben wird, tritt im positiven Fall eine Agglutination der Bakterien ein, die Probe ist clumpingfaktorpositiv (koagulasepositiv = *S. aureus*). Bei negativer Probe (koagulasenegativ) verbleibt ein homogen milchiges Gemisch<sup>26,27</sup>. Für die vorliegende Studie wurde Koagulaseplasma von Difco Lab. rehydriert mit 3 ml destilliertem Wasser verwendet.

## II. 3. Antibiotika

Antibiotika sind Substanzen, die primär von einem Mikroorganismus gebildet werden und andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmen (bakteriostatisch) oder abtöten (bakterizid). Sie können in unterschiedlichen Bereichen wie z. B. an der Zellwand-, am Zytoplasma-, oder in der Nukleinsäuresynthese des Mikroorganismus hemmend bzw. störend eingreifen.

### II. 3.1. Antibiotikaresistenz

Ist die minimale Hemmkonzentration eines Antibiotikums so hoch, dass auch trotz Gabe der maximal zugelassenen Höchstdosis nicht mehr mit einem Therapieerfolg zu rechnen ist, so spricht man von einer Antibiotikaresistenz<sup>25</sup>.

Man unterscheidet eine primäre oder natürliche Resistenz von der sekundären, erworbenen Resistenz. Die primäre Resistenz beruht auf einer genetisch bedingten Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum, wobei sich die sekundäre Resistenz durch Selektion resistenter Stämme nach Mutation oder Übertragung entwickelt.

## II. 3.2. Antibiogramm

### *Agar-Diffusionstest nach Kirby-Bauer*

Mit Hilfe eines Antibiotogramms kann man in-vitro die Empfindlichkeit eines Bakteriums gegenüber eines Antibiotikums bestimmen, indem man auf standardisierte Müller-Hinton-Agarplatten Keimsuspensionen einer bestimmten Bakterienkolonie flächendeckend aufträgt und zusammen mit antibiotikageprägten Filterpapierplättchen über 24 Stunden bei 37°C bebrütet. Das Antibiotikum diffundiert vom Filterpapierplättchen in den Agar, wodurch sich in Abhängigkeit der Empfindlichkeit des Bakteriums gegenüber dem Antibiotikum ein so genannter Hemmhof ausbildet. Bedingt durch die Diffusion ist die Antibiotikumkonzentration direkt am Plättchen am höchsten und fällt mit weiterer Entfernung nach außen hin ab. Der Durchmesser des zirkulären Hemmhofes bestimmt damit den Grad der Empfindlichkeit des Bakteriums gegenüber dem getesteten Antibiotikum. Das bedeutet, dass ein Bakterium mit hoher Sensibilität einen großen Hemmhof bildet, während ein resistenter Keim ohne Bildung eines Hemmhofes an das Filterplättchen heranwachsen kann. In Abhängigkeit der minimalen Hemmkonzentration und der Hemmhofgröße, kann man eine Aussage über die Sensibilität oder Resistenz eines Bakteriums gegenüber dem getesteten Antibiotikum treffen. Erfahrungswerte über in-vivo erreichbare Antibiotikumkonzentrationen ermöglichen das Festlegen von Grenzwerten für bestimmte Hemmhofdurchmesser<sup>24</sup>.

Die in unserer Studie verwendeten Antibiotikaplättchen (Sensi Disc, von Becton, Dickinson and Company (B&D)) sind in Tabelle 3 aufgeführt.

<b>Penicilline</b>	<b>Cephalosporine Gruppe 3a, 3b</b>	<b>Cycline</b>	<b>Makrolide</b>	<b>Aminoglykoside</b>
Ampicillin (AMP) Penicillin (P)	Cefotaxim (CTX) 3a Ceftazidim (CAZ) 3b	Tetracyclin (TE)	Erythromycin (E)	Gentamicin (GM) Tobramycin (TO)

<b>Chinolone / Gyrasehemmer Gruppe I, II, III</b>	<b>Folsäure- antagonisten</b>	<b>Carbapeneme</b>	<b>Glykopeptide</b>	<b>Sonstige</b>
Norfloxacin (NOR) I Ofloxacin (OFX) II Ciprofloxacin (CIP) II Levofloxacin (LVX) III	Trimethoprim (TPM)	Imipenem (IPM)	Vancomycin (VA)	Neomycin (N) Chloramphenicol (C)

Tabelle 3: Auflistung der in vorliegender Studie verwendeten Antibiotika zur Resistenzbestimmung

## II. 4. Anzucht von Bakterien

Üblicherweise können fast alle Bakterien und Pilze mit relativ einfachen Methoden angezüchtet werden. Die Nährbouillon nach Robert Koch dient als geeignetes Nährmedium zur Kultivierung von Bakterien, sie enthält Fleischwasser, 0,5% Kochsalz und 1% Pepton. Nur obligat intrazelluläre Organismen wie z. B. Chlamydien, Rickettsien oder Viren benötigen zur Vermehrung lebende Zellen.

### II. 4.1. Feste Nährmedien

Die Einführung fester Nährböden 1882 durch Robert Koch ermöglichte erst die Vermehrung von Reinkulturen aus der gewonnenen Bakterienkultur<sup>24</sup>. Setzt man der Kochschen Nährbouillon Agar-Agar zu, ein aus Ostasien stammendes Geliermittel, welches aus roten Meeresalgen gewonnen wird, entsteht ein fester Nährboden. Eingegossen und abgekühlt in Petrischalen entstehen die typischen Nährboden- oder Agarplatten. Unterschiedliche Substrate wie Glucose, Laktose, Pepton, Natrium-Zitrat, Natrium-Bikarbonat, Hefe oder Eisen werden als Zusatzstoffe den Agarplatten beigemischt, um die unterschiedlichen Wachstumsvoraussetzungen für Bakterien zu optimieren. Für die vorliegende Studie wurden Blutagar, Kochblutagar und Müller-Hinton-Agar verwendet.

Blutagar ist das Standardmedium zur Anzucht von grampositiven Keimen und besteht zu 5% aus Hammelblut. Der Nährboden wird für 18-48 Stunden meist bei  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  inkubiert. Ein erhöhter  $\text{CO}_2$ -Gehalt ist hierbei günstig. Für die vorliegende Studie wurde Blutagar *BBL<sup>®</sup> Columbia, 5%* mit 8 cm Durchmesser von B&D, verwendet.

Kochblutagar dient als Standardmedium zur Anzucht von Haemophilen, Neisserien und Streptokokken. Er besteht ebenfalls aus 5% Hammelblut, welches durch Erhitzen auf 70-80 °C hämolysiert, wodurch dann mehr Nährstoffe frei verfügbar werden. Für die vorliegende Studie wurde Kochblutagar mit Hämoglobin, *BBL<sup>®</sup> Chocolate II* mit 8 cm Durchmesser von B&D, verwendet.

Müller-Hinton-Agar ist ein speziell gereinigtes, antagonistenfrees Nährmedium ohne Hemmwirkung auf Antibiotika, es dient daher als Referenzmedium auf das sich alle Angaben zur Antibiotikum-Resistenztestung beziehen. Für die vorliegende Studie wurde *BBL<sup>®</sup> Müller-Hinton-Agar* mit 5% Hammelblut mit einem Durchmesser von 14,5 cm von B&D, verwendet.

#### *II. 4.1.1. Anzüchtung von anaeroben Bakterien*

Für die Anzüchtung von anaeroben Bakterien, die sich in Gegenwart von Sauerstoff nur schlecht oder gar nicht vermehren können, benötigt man eine möglichst gasfreie Atmosphäre. Hierfür werden von der Industrie unterschiedlichste Produkte angeboten: luftdicht verschließbare Röhrchen, Tüten mit O<sub>2</sub>-freiem sterilisiertem Agar, Agarzusätze wie Bikarbonat, Häm oder Pyruvat, spezielle Anaerobier-Brutschränke, Zufuhr von O<sub>2</sub>-freien Gasgemischen oder moderne Systeme, bei denen Sauerstoff katalysiert wird. In der vorliegenden Studie wurden *BBL<sup>®</sup> Anabags GasPak, CO<sub>2</sub> Pouch & Clip<sup>™</sup>* von B&D, verwendet.

#### *II. 4.2. Flüssige Nährmedien*

Sie dienen der Anreicherung von Bakterien die im Untersuchungsmaterial in geringer oder vorgeschädigter Form vorliegen, wie es z. B. bei Konjunktivalabstrichen der Fall sein kann. Hier werden die Bakterien von allen Seiten von der Nährflüssigkeit umgeben. Wachstumsverhalten zeigt sich in Form von Trübung, Bildung eines Oberflächenhäutchens oder körnigem Bodensatz in zeitlicher Abhängigkeit. In dieser Studie wurde flüssige Bouillon, *BBL<sup>®</sup> Septi-Check<sup>™</sup>, 20 ml, Brain Heart Infusion* von B&D, verwendet.

### **II. 5. Bindehautabstriche**

Die Agarplatten wurden vor der Abstrichentnahme im Brutschrank bei  $36 \pm 1$  °C aufgewärmt. Zwei sterile Wattestäbchen (*Sherwood Medical, St. Louis, MO., USA*) wurden pro Patient zuvor mit Septi-Check Lösung befeuchtet, anschließend erfolgte die Abstrichentnahme an der Umschlagseite des Tarsus inferior von der unteren Fornix conjunctivae, möglichst ohne Berührung der Wimpern oder Lidhaut, unter gleichzeitiger Drehung des Wattestäbchens. Die Wattestäbchen wurden in der Drei-Ösen-Ausstrich-Technik aufgetragen. Ein Abstrich wurde auf eine Blutagarplatte ausgestrichen und zur weiteren Konservierung in das vorher benutzte Septi-Check Fläschchen eingelegt. Der überstehende Stiel des Wattestäbchens wurde mit einer Schere, deren Klängen zuvor gründlich mit einem alkoholgetränkten Tupfer (*KENDALL, WEBCOL<sup>®</sup>, Alcohol Prep. pads, 2 Ply-Medium, saturated with 70 % Isopropyl Alcohol*) desinfiziert worden war, abgetrennt. Der zweite Abstrich wurde auf

einer Kochblutagarplatte für anaerobe Keime ausgestrichen und die Platte anschließend sofort in den dafür vorgesehenen *BBL® Anabag* eingeschlossen.

Für die Resistenzbestimmung wurden einzelne Bakterienkolonien einer Spezies mit 2 ml steriler NaCl-Lösung (0,85% á 2 ml, *Bio Merieux*) verdünnt und mittels Einmalimpfschlinge (*NUNC™, Brand Product, Nalge Nuncce Internat., 10µ, plastic*) über die Müller-Hinton-Agarplatte ausgestrichen.

Die Inkubation der Blutagarplatten erfolgte für 48 Stunden, die der Müller-Hinton-Agarplatten für 24 Stunden, die der Kochblutagarplatten für 5-7 Tage und die der Septi-Check Lösungen für 7-10 Tage, und zwar jeweils bei  $36 \pm 1$  °C.

## II. 6. Bakterien

Die Konjunktiva ist auch bei Gesunden mit Keimen besiedelt. Nur wenige dieser Keime sind in der Lage schwerwiegende purulente Infektionen auszulösen<sup>18</sup>. Die am häufigsten bestimmbaren Bakterien der konjunktivalen Normalflora werden im Folgenden aufgeführt und charakterisiert.

### II. 6.1. Staphylokokken

Die Gattung *Staphylococcus* zählt zur Familie der *Staphylococcaceae*. Staphylokokken gehören mit einer mehrschichtigen Mureinschicht in der Zellwand zu den grampositiven Bakterien. Als Kugelmikroben beschrieben sie 1874 der Chirurg Theodor Billroth und 1878 Robert Koch. Louis Pasteur konnte sie 1880 in Nährlösung anzüchten. Der Name leitet sich von dem griechische Wort „*Staphyle*“ = Traube ab und bezieht sich auf deren typische traubenförmige Anordnung, wobei auch Formationen in Tetraden oder Paaren möglich sind. Sie lassen sich sowohl in aerobem als auch anaerobem (fakultativ anaerob) Milieu anzüchten. Man kann zwei Gruppierungen von Staphylokokken differenzieren, die koagulasepositiven und die koagulasenegativen Spezies<sup>25</sup>.

#### II. 6.1.1. Koagulasepositive Staphylokokken (S.) (z. B. *S. aureus*)

Auf Grund der Bildung freier Koagulase kann man kann *S. auerus* als koagulasepositive Art von den übrigen koagulasenegativen Arten wie z. B. *S. epidermidis*, *S. hominis* oder *S. haemolyticus* unterscheiden. Diese Differenzierung ist in Bezug auf Pathogenese, Therapie und Verlauf von Infektionen wichtig. In 20-50% der Fälle

kolonisiert *S. aureus* die Haut der gesunden Normalbevölkerung und bei Krankenhauspersonal kann sie bis zu 90% betragen<sup>25</sup>.

Über 80% der Hospitalstämme sind Penicillin G resistent und damit im Krankenhaus sehr gefürchtet. *S. aureus* verursacht 70-80% aller Wundinfektionen an Haut und Schleimhaut, wobei Adhäsine den Grund für die hohe Adhärenz an Wundflächen darstellen. Typisch sind dabei oberflächliche und tiefe eitrige Infektionen. Die Übertragung erfolgt meist durch direkten Hautkontakt oder durch Schmierinfektionen. Primär zeigt der *S. aureus* eine Sensibilität gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika wie Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Makrolide<sup>25</sup>.

#### II. 6.1.2. Koagulasenegative Staphylokokken (KNS) (z. B. *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*)

Koagulasenegative Staphylokokken zeichnen sich dadurch aus, dass sie weder Koagulase noch eine Reihe von Virulenzfaktoren bilden. Vor allem *S. epidermidis* ist als Erreger der Endoplastitis, d.h. Infektionen im Zusammenhang mit Kunststoffimplantaten, bekannt. Die Sekretion eines Polysacharidschleims stellt eine Art Biofilm dar, in welchem sich die Kolonien vermehren und vor Phagozytose geschützt werden. Wie *S. aureus* sind auch koagulasenegative Staphylokokken sehr resistent gegen äußere Einflüsse, ein Überleben von mehreren Monaten in großer Hitze und Trockenheit ist gut möglich. *S. epidermidis* ist Hauptbestandteil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora, jedoch auch ein fakultativer pathogener Hospitalkeim. In bis zu 40% ist er Verursacher aller Endokarditiden, in ca. 50% der Fälle ist er für Peritonitiden und Gelenkimplantatinfektionen, sowie in 30% der Fälle an der Besiedlung von Kathetern beteiligt. Als Hospitalkeim weist *S. epidermidis* eine bis zu 80%-ige Penicillin- und Oxacillinresistenz auf<sup>25</sup>.

#### II. 6.2. Streptokokken

Paul Ehrlich und Theodor Billroth entdeckten im 19. Jahrhundert die nach dem griechischen Wort „*streptos*“ (übersetzt: gewunden) benannten Bakterien. Sie sind rund bis oval und ordnen sich in gewundenen Ketten oder paarig als Diplokokken an. Die Gattung *Streptococcus* aus der Familie der *Streptococcaceae* gehört zu den grampositiven Bakterien und kann sich sowohl in aerobem als auch in anaerobem Milieu vermehren. Bebrütet man Streptokokken auf hammelbluthaltigen Agarplatten so weisen sie ein unterschiedliches Hämolyseverhalten auf.



### II. 6.3. Corynebakterien

Die Corynebakterien aus der Gattung *Corynebacterium* sind nichtsporenbildende grampositive Stäbchen. Das bekannteste seiner Gattung als Erreger der toxischen Diphtherie ist das *Corynebacterium diphtheriae*. Der Großteil der Spezies allerdings ist apathogen und besiedelt als Normalflora die Haut und den Nasenrachenraum des Menschen. Unter dem Mikroskop zeigen sie typische Y- oder V-Anordnungen, sie sind leicht gekrümmt, die endständigen Auftreibungen; auch Polkörperchen genannt, geben ihnen ihren Namen: „Kyrone“ = griechisch: Keule<sup>25</sup>.

### II. 6.4. Bacillus

Die Gattung *Bacillus* gehört zur Familie der *Bacillaceae*, sie sind aerobe meist grampositive sporenbildende Stäbchen. In der Natur sind sie weit verbreitet und kommen häufig als Kontamination vor, mitunter werden sie als Erreger der Keratitis genannt. Außer einigen obligat pathogenen Arten wie *Bacillus anthracis* (Milzbrand), *Bacillus cereus* (Lebensmittelvergiftung) und *Bacillus subtilis* (Heubacillus) haben sie wenig humanmedizinische Bedeutung<sup>25</sup>.

### II. 6.5. Gramnegative Stäbchen

Zu der Gruppe der gramnegativen Stäbchen gehören z.B. Enterobakterien wie z. B. *Escherischia coli*, *Pseudomonas*, *Campylobacter* oder *Haemophilus*.

### II. 6.6. Mikrokokken

Die Gattung *Micrococcus* (griechisch „mikros“ = klein) weist zu den anderen Gattungen der Familie *Micrococcaceae* nur eine geringe phylogenetische Verwandtschaft auf. Sie umfasst grampositive, katalasepositive Kokken, die entweder in Haufen, Ketten oder auch paarweise angeordnet sein können. Wegen ihres Vorkommens auf der Haut und den Schleimhäuten von Mensch und Tier sowie deren Umgebung in Staub, Wasser etc können sie als Kontaminanten von menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert werden und haben somit nur geringe klinische Bedeutung<sup>27</sup>.

## II. 7. Ort und Zeitraum

Zur Vorbereitung und zum Erlernen von Abstrichentnahme-Techniken, Bestimmung der unterschiedlichen Bakterien unter dem Mikroskop, Differenzierungsverfahren wie Gramfärbung, Koagulase-Test und Bearbeitung der Antibiogramme diente ein einmonatiger Aufenthalt am Mikrobiologischen Institut der *University of Stanford*, Kalifornien, USA, unter Supervision von Frau Dr. rer. nat. H. Miño de Kaspar.

Für die vorliegende prospektive Studie wurden im Zeitraum von Januar 2003 bis Mai 2003 insgesamt 200 Patienten im *Departamento de Oftalmología*, Universitäts-Augenklinik des *Hospital General de México* (HGM) in Mexiko-Stadt, rekrutiert. Das HGM ist Universitätsklinikum der *Universidad Nacional Autónoma de México*, der Freien Universität Mexiko-Stadts in Mexiko.

Unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Guadalupe Tenorio erfolgte die augenärztliche Betreuung vor Ort vor allem durch Frau Dr. med. Silvia Fanny Lara Huerta, Leiterin des Funktionsbereichs *Glaukomerkrankung* und durch Herrn Dr. med. José Chávez Sarmiento, Leiter des Funktionsbereichs *Retina* sowie durch Herrn Dr. med. Mauricio Calderon, Herrn Dr. med. Hector Paredes und Herrn Dr. med. Enrique Novoa Mandujano.

Die mikrobiologische Betreuung vor Ort erfolgte durch das *Laboratorio Central* (Zentral-Labor) des HGM. In regelmäßigen zeitnahen Abständen wurde die Identifizierung der Bakterien nach Hitzefixierung und Gramfärbung durch eine Mitarbeiterin der mikrobiologischen Abteilung des Zentral-Labors zusätzlich kontrolliert. Die Augenklinik des HGM verfügt über ein eigenes mikrobiologisches Labor mit einem Hellfeldmikroskop (Firma Zeiss), zwei Brutschränken, einem Großraumkühlschrank, Spülbecken sowie entsprechender Arbeitsfläche zur Probenverarbeitung.

## II. 8. Patienten

### II. 8.1. Kontrollgruppe

110 Personen konnten in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Die Patienten wurden hierbei aus der Augenambulanz mit dem Schwerpunkt *Refraktion (Consulta Externa, Unidad de Refracción y de Campimetría)* rekrutiert. Die Patienten litten hauptsächlich an Sehschwäche wie Myopie, Hyperopie, Presbyopie oder Strabismus und suchten die Augenambulanz zur Brillenkorrektur oder Kontrolle der Sehschärfe auf. Zusätzliche Erkrankungen waren z. B. ein Katarakt oder ein Pterygium. Eine Glaukomerkrankung lag nicht vor. Keiner der Patienten befand sich unter topischer Tropftherapie. Ein Konjunktivalabstrich wurde nach mündlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten immer vom rechten Auge entnommen.

### II. 8.2. Studiengruppe

Von 106 Patienten mit Glaukomerkrankung sind Konjunktivalabstriche entnommen worden, 88 Patienten waren beidseits an einem Glaukom erkrankt. Bei diesen Patienten erfolgte der Abstrich am rechten Auge, 18 Patienten erkrankten nur einseitig, so dass hier der Abstrich am jeweils erkrankten Auge entnommen wurde. Die Patienten wurden aus der Glaukomsprechstunde der Augenambulanz rekrutiert, welche zweimal wöchentlich stattfand. Bei 7 Patienten hatte sich nachträglich herausgestellt, dass entweder lokale Antibiotika oder andere Augentropfen verabreicht wurden, so dass diese Patienten nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden. Die Blutagarplatten mussten bei 9 Patienten verworfen werden, da eine zu hohe Temperatur im Brutschrank zu einem Austrocknen des Agars führte und ein Ablesen von Kolonien nicht mehr möglich war, so dass insgesamt 90 Abstriche auswertbar waren.

### II. 8.3. Ein- und Ausschlusskriterien

#### II. 8.3.1. Kontrollgruppe

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich in der Augenambulanz in der Abteilung Refraktion zur Kontrolle oder Korrektur der Sehschärfe vorstellten, ihr mündliches Einverständnis zur Abstrichentnahme gaben und einen Fragebogen ausfüllten. Bei Patienten unter 18 Jahren musste das mündliche Einverständnis eines Erziehungsberechtigten vorliegen.

Ausschlusskriterien waren:

- Glaukomerkrankung
- topische Tropftherapie jeglicher Art (Tränenersatzflüssigkeit, Antibiotikatropfen, Lokalanästhetika etc.) innerhalb der letzten 14 Tage
- systemische oder topische Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 14 Tage
- Kontaktlinsenapplikation innerhalb der letzten 14 Tage
- Konjunktivitis oder andere Entzündungen am Auge innerhalb der letzten 14 Tage

### II. 8.3.2. Studiengruppe

In die Studiengruppe wurden all diejenigen Patienten aufgenommen, die sich in der Glaukomsprechstunde vorstellten und mindestens seit einem Monat mit topischer Tropftherapie behandelt wurden, wobei eine Therapie mit Kombinationspräparaten möglich war. Auch in der Studiengruppe wurden das mündliche Einverständnis für die Abstrichentnahme und ein ausgefüllter Fragebogen vorausgesetzt. Bei Patienten unter 18 Jahren musste das Einverständnis eines Erziehungsberechtigten vorliegen.

Ausschlusskriterien waren:

- systemische und topische Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 14 Tage
- Applikation von topischen Lokalanästhetika innerhalb der letzten 14 Tage
- Kontaktlinsenapplikation innerhalb der letzten 14 Tage
- Konjunktivitis oder andere Entzündungen am Auge innerhalb der letzten 14 Tage

## II. 9. Fragebogen

Informationen zu Alter, Geschlecht, Beruf, systemischen Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder arteriellem Hypertonus sowie Voroperationen und Erkrankungen am Auge wurden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Zusätzlich wurden Untersuchungsbefunde wie Augeninnendruck, Beurteilung der Konjunktiva, Hornhaut, Iris oder Augenhintergrund dokumentiert. Zusätzlich wurden subjektiv wahrgenommene Veränderungen am Auge wie vermehrte Tränenbildung, Brennen im Auge, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrte Sekretion oder Verkleben der Augenlider dokumentiert. Bei der Studiengruppe wurden zusätzlich Daten über

Wirkstoff, Dauer der Tropftherapie, tägliche Dosierung und Anzahl der Präparate erhoben. Der vollständige Fragebogen wurde ins Deutsche übersetzt und ist nachfolgend aufgeführt:

Fragebogen				
Datum			Nr.	
		Ja		Nein
Glaukom				
Allgemeine Daten				
Name:				
Geburtstag:				
Beruf:				
Systemische Erkrankungen		Ja	Zusatzinformation	Nein
Diabetes mellitus				
Hypertension				
Asthma /Lungenerkrankungen				
Epilepsie / neurologische Erkrankungen				
Autoimmunerkrankungen				
Dermatitis /Neurodermitis				
Karzinom				
Allergien				
Medikamenteneinnahme (oral)		Ja	Nein	
Antibiotika				
Kortikosteroide				
Sonstige				
Augentropfen		Ja	Zusatzinformation letzte Einnahme?	Nein
Antibiotika				
Tränenersatz				
Salben				
Sonstige				

Subjektive Empfindungsstörungen am Auge		Ja	Zusatzinformation	Nein
Tränendes Auge				
Augenschmerzen				
Brennen im Auge				
Fremdkörpergefühl				
Vermehrte Sekretion				
Verklebte Augen				
Weitere Fragen nur für Glaukompatienten				
Diagnose				
Datum der Erstdiagnose				
Glaukommedikament		Therapie-Beginn	Therapie-Ende	
Name				
Dosierung				
Name				
Dosierung				
Name				
Dosierung				
Name				
Dosierung				
Name				
Dosierung				
Interne Vermerke				
Spaltlampenuntersuchungen / Bemerkungen				
Voroperationen				

### **III. Ergebnisse**

#### **III. 1. Statistik**

Die statistischen Analysen und Auswertungen wurden mit *Social Science Program for Statistics* (12.0 und 17.0 und 19.0) sowie mit *Microsoft Office Excel* Programm 2003 durchgeführt. Alle kategorialen Variablen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test analysiert.

#### **III. 2. Patienten**

##### **III. 2.1. Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe befanden sich insgesamt 110 Patienten, davon waren 41 (37,3%) Männer und 69 (62,7%) Frauen. Das durchschnittliche Alter lag bei 45,5 Jahren, der Median betrug 43,5 Jahre. Der jüngste Patient war 15 und der älteste 88 Jahre alt. Am häufigsten war die Altersgruppe zwischen 41-50 Jahren mit 20% vertreten, die zweit- und dritthäufigste Gruppe mit jeweils 18,2% machten die Altersstufen zwischen 21-30 Jahren und 31-40 Jahren aus. Die Altersgruppen zwischen 61 - 70 Jahren und 71-80 Jahren war nur mit jeweils 11,8% vertreten. Eine graphische Darstellung der Altersverteilung gibt Abbildung 4.

In der Kontrollgruppe litten 20% unter arterieller Hypertonie, 9,1% unter Arthritis, 7,3% unter Diabetes mellitus, 6,4% befanden sich im Z. n. Amygdala-Operation, 5,4% litten unter Asthma oder Bronchitis. Der Anteil sonstiger Erkrankungen wie Dermatitis, neurologischer Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen lagen unter 1% (Tabelle 5).

Hausfrauen machten mit 29,2% die häufigste Berufsgruppe aus, es folgten Angestellte (Büro und Handel) mit 14,2%, Schüler und Studenten waren mit 13,3% vertreten. Berufstätige im medizinischen Sektor und Rentner waren jeweils mit nur 7,1% vertreten und in 15,9% der Fälle wurde kein Beruf angegeben, bzw. waren die Personen arbeitslos (Tabelle 6).

##### **III. 2.2. Studiengruppe**

In der Studiengruppe befanden sich 90 Patienten, davon waren 25 (27,3%) Männer und 65 (72,7%) Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 56,4 Jahren, der Median betrug 63 Jahre. Der jüngste Patient war 14, der älteste war 85 Jahre alt. Als häufigste Gruppe waren Patienten zwischen 61-70 Jahren mit 27,8% vertreten,

nachfolgend die Altersgruppe zwischen 71-80 Jahren mit 21,2%, die dritthäufigste Gruppe mit 15,6% waren die Patienten zwischen 51 und 60 Jahren (Abb. 4).

Die Begleiterkrankungen waren bei Glaukompatienten deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Am häufigsten war arterieller Hypertonus mit fast 38,9% vertreten, an Diabetes mellitus litten 16,7% der Patienten. Jeweils 12,2%, 10% und 8,9% der Glaukompatienten erkrankten jeweils an Arthritis, Allergien und Kardiomyopathie (Tabelle 5).

In den unterschiedlichen „Berufsgruppen“ nahmen Rentner mit 33,3% den größten Prozentsatz ein, es folgten Hausfrauen mit 23,9%, Angestellte mit 9,1%, handwerkliche Berufe mit 9,1% sowie Schüler und Studenten mit 8% (Tabelle 6).

In der Studiengruppe befinden sich signifikant mehr Patienten mit Diabetes mellitus ( $p = 0,003$ ) und arteriellem Hypertonus ( $p = 0,04$ ) und signifikant mehr Rentner ( $p = 0,000$ ) als in der Kontrollgruppe (Tabelle 5 und 6).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Diabetes mellitus ( $p = 0,008$ ), Alter und arteriellem Hypertonus ( $p = 0,000$ ) sowie zwischen Alter und der „Berufsgruppe“ der Rentner ( $p = 0,000$ ) nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test).

Die Patienten der Studiengruppe waren signifikant älter als die Patienten der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,000$ ). Die Altersverteilung der beiden Gruppen ist in Abbildung 4 illustriert.

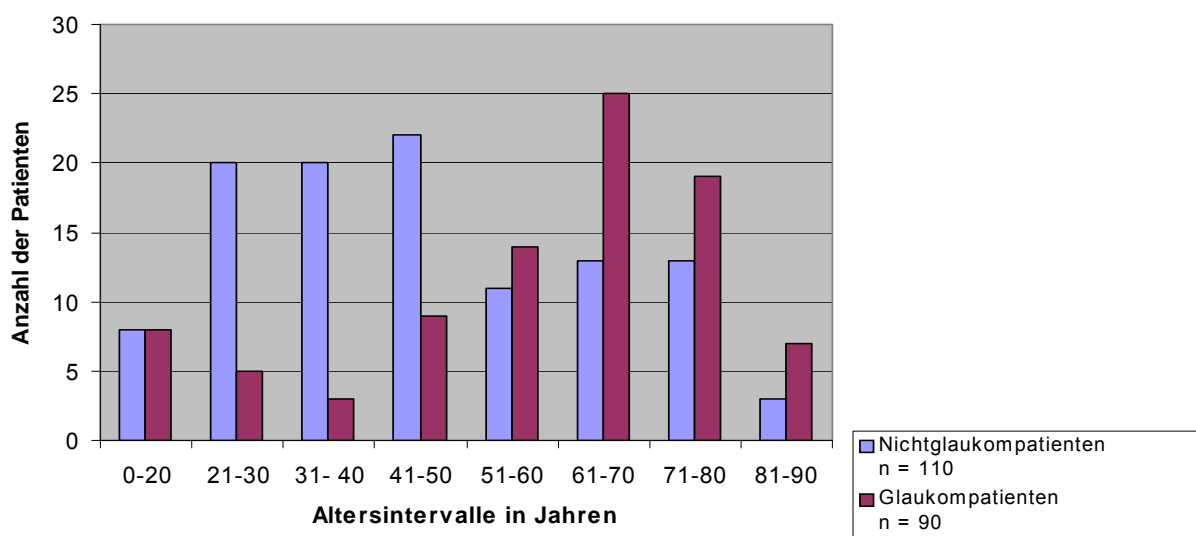


Abbildung 4: Altersverteilung der Nichtglaukom- und Glaukompatienten



In der Kontrollgruppe konnte ein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Altersperzentilen bzgl. des Keimnachweises auf Kochblutagar bei Corynebakterien nachgewiesen werden ( $\chi^2$ -Test,  $p = 0,034$ , vgl. Tabelle 4a). In der Studiengruppe konnte ein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Altersperzentilen bzgl. des Keimnachweises ebenfalls auf Kochblutagar, jedoch bei gramnegativen Stäbchen nachgewiesen werden ( $\chi^2$ -Test,  $p = 0,029$ , vgl. Tabelle 4b). Bei allen anderen Keimen konnte weder auf Blut- noch auf Kochblutagar für beide Gruppen ein Unterschied festgestellt werden.

<b>Nichtlaukompatienten</b>																					
<b>Blutagar</b>																					
	<b>Corynebakterien</b>			<b>KNS</b>			<b>S.aureus</b>			<b>Streptokokken</b>			<b>Bacillus</b>			<b>Gram neg. Stäbchen</b>			<b>Actinomyces</b>		
Alters- perzentile	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert					
0-25	20 / 8		16 / 12		28 / 0		27 / 1		28 / 0		26 / 2		27 / 1		27 / 1						
26-50	22 / 6	0,477	13 / 15	0,489	27 / 1	0,298	28 / 0	0,564	27 / 1	0,399	28 / 0	0,296	27 / 1	0,399	28 / 0	0,399					
51-75	19 / 8		10 / 17		24 / 3		27 / 0		27 / 0		27 / 0		27 / 0								
76-100	16 / 11		14 / 13		25 / 2		26 / 0		27 / 0		26 / 1		27 / 0								
<b>Kochblutagar</b>																					
	<b>Corynebakterien</b>			<b>KNS</b>			<b>S.aureus</b>			<b>Streptokokken</b>			<b>Bacillus</b>			<b>Gram neg. Stäb.</b>			<b>Actinomyces</b>		
Alters- perzentile	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert					
0-25	25 / 3		14 / 14		26 / 2		27 / 1		24 / 4		27 / 1		28 / 0		28 / 0						
26-50	17 / 11	0,034	15 / 13	0,705	25 / 3	0,931	27 / 1	0,8	24 / 4	0,839	25 / 3	0,715	28 / 0	-	28 / 0	-					
51-75	18 / 9		11 / 16		25 / 2		27 / 0		24 / 3		27 / 0		27 / 0								
76-100	23 / 4		15 / 12		24 / 3		26 / 1		25 / 2		25 / 2		27 / 0								

Tabelle 4a: Keimnachweis (ja oder nein) auf Blut- und Kochblutagar bei Nichtglaukompatienten verteilt auf unterschiedliche Altersperzentilen (p-Werte wurden mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt)

<b>Glaukompatienten</b>																					
<b>Blutagar</b>																					
	<b>Corynebakterien</b>			<b>KNS</b>			<b>S.aureus</b>			<b>Streptokokken</b>			<b>Bacillus</b>			<b>Gram neg. Stäbchen</b>			<b>Actinomyces</b>		
Alters- perzentile	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert					
0-25	20 / 2		13 / 9		20 / 2		22 / 0		22 / 0		22 / 0		22 / 0		22 / 0						
26-50	20 / 3	0,25	10 / 14	0,605	22 / 1	0,917	23 / 0	-	23 / 0	-	22 / 1	0,572	23 / 0	-	23 / 0	-					
51-75	16 / 7		14 / 9		21 / 2		23 / 0		23 / 0		21 / 2		23 / 0								
76-100	17 / 5		13 / 8		20 / 2		22 / 0		22 / 0		21 / 1		22 / 0								
<b>Kochblutagar</b>																					
	<b>Corynebakterien</b>			<b>KNS</b>			<b>S.aureus</b>			<b>Streptokokken</b>			<b>Bacillus</b>			<b>Gram neg. Stäbchen</b>			<b>Actinomyces</b>		
Alters- perzentile	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert	Keimnachw eis nein / ja	p-Wert					
0-25	12 / 10		13 / 9		20 / 2		22 / 0		22 / 0		22 / 0		22 / 0		22 / 0						
26-50	14 / 9	0,7	8 / 15	0,213	19 / 4	0,672	23 / 0	0,097	22 / 1	0,8	23 / 0	0,029	23 / 0	-	23 / 0	-					
51-75	12 / 11		8 / 15		21 / 2		23 / 0		22 / 1		20 / 3		20 / 0								
76-100	19 / 3		12 / 10		18 / 4		20 / 2		21 / 1		22 / 0		22 / 0								

Tabelle 4b: Keimnachweis (ja oder nein) auf Blut- und Kochblutagar bei Glaukompatienten verteilt auf unterschiedliche Altersperzentilen (p-Werte wurden mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt)

Begleiterkrankungen	Nichtglaukomatpatienten n = 110 (%)	Glaukomatpatienten n = 90 (%)	p-Wert ( $\chi^2$ -Test)
Diabetes mellitus	8 (7,3%)	15 (16,7%)	0,033
Arterieller Hypertonus	22 (20%)	35 (38,9%)	0,04
Kardiopathie	7 (6,4%)	8 (8,9%)	0,471
Arthritis	10 (9,1%)	11 (12,2%)	0,439
Allergien	12 (10,9%)	9 (10%)	0,877
Dermatitis	1 (0,9%)	0 (0%)	0,37
Asthma / Bronchitis	6 (5,4%)	2 (2,2%)	0,25

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen in der Kontroll- und Studiengruppe (n = Anzahl der Patienten, % = Prozentzahl der betroffenen Patienten pro Kontroll- bzw. Studiengruppe)

Berufsgruppen	Nichtglaukomatpatienten n = 110 (%)	Glaukomatpatienten n = 90 (%)	p-Wert ( $\chi^2$ -Test)
Schüler / Studenten	15 (13,3%)	7 (8%)	0,188
Medizinische Berufe	8 (7,1%)	2 (2,3%)	0,103
Angestellte	16 (14,2%)	8 (9,1%)	0,218
Handwerkliche Berufe	12 (10,6%)	8 (9,1%)	0,636
Hausfrauen	33 (29,2%)	21 (23,95)	0,381
Rentner	8 (7,1%)	30 (33,3%)	0,000
Arbeitslos / k. A.	18 (15,9%)	14 (15,9%)	0,632

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Berufe in der Kontroll- und Studiengruppe (n = Anzahl der Patienten, % = Prozentzahl der jeweiligen Patienten pro Kontroll- bzw. Studiengruppe)

### III. 4. Bakterien

#### III. 4. 1. Kontrollgruppe

##### III. 4.1.1. Blutagar

Auf Blutagarplatten ließen sich mit einer Gesamtzahl von 1955 Kolonien Corynebakterien am häufigsten und KNS mit 749 Kolonien am zweithäufigsten nachweisen. Von Streptokokken konnten 58 und von *S. aureus* 8 Kolonien angezüchtet werden, gramnegative Stäbchen konnten dreimal, *Bacillus* sowie *Actinomyces* konnten jeweils nur einmal nachgewiesen werden (Abb. 5).

Bei insgesamt 39 Patienten (35%) konnte kein Keimwachstum festgestellt werden. Bei insgesamt 57 Patienten (51,8%) konnten KNS, bei 33 Patienten (30%) Corynebakterien und bei 6 Patienten (5,4 %) *S. aureus* isoliert werden. Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit positivem Keimnachweis (Nachweis von mindestens einem Keim) in der Studien- und Kontrollgruppe ist Tabelle 7 und 8 zu entnehmen.

### III. 4.1.2. Kochblutagar

Zu den am häufigsten nachweisbaren Kolonien auf Kochblutagar zählten die der KNS mit 575, die Corynebakterien konnten am zweithäufigsten mit 203 Kolonien ausgezählt werden. Das Wachstum von *Bacillus* als auch gramnegativen Stäbchen war im Vergleich zum Wachstum auf Blutagar mit 178 und 58 deutlich höher. Von Streptokokken konnten 19 Kolonien ausgezählt werden. Am vierthäufigsten ließen sich *S. aureus* (77 Kolonien) nachweisen, *Actinomyces* wuchsen nicht auf Kochblutagar (Abb. 6).

Bei insgesamt 33 Patienten (30%) konnte kein Keimwachstum nachgewiesen werden. Bei insgesamt 55 Patienten (50%) konnten KNS, bei 27 Patienten (24,5%) Corynebakterien und bei 10 Patienten (9,1 %) *S. aureus* isoliert werden (Tabelle 7 und 8).

### III. 4.2. Studiengruppe

#### III. 4.2.1. Blutagar

Bei insgesamt 90 Patienten mit Glaukomerkrankung ließen sich auf Blutagarplatten Corynebakterien mit einer Gesamtzahl von 1688 Kolonien am häufigsten und KNS mit 606 Kolonien am zweithäufigsten nachweisen. Von *S. aureus* konnten 63 und von gramnegativen Stäbchen 19 Kolonien angezüchtet werden. *Bacillus*, Streptokokken und *Actinomyces* konnten nicht nachgewiesen werden (Abb. 5).

Bei 39 Patienten (43%) konnte kein Keimwachstum identifiziert werden. Bei insgesamt 40 Patienten (44,4%) konnten KNS, bei 17 Patienten (18,9%) Corynebakterien und bei 7 Patienten (7,7 %) *S. aureus* isoliert werden. Übersicht über die Anzahl der Patienten mit positivem Keimnachweis (Nachweis von mindestens einem Keim) in der Studien- und Kontrollgruppe ist Tabelle 7 und 8 zu entnehmen.

#### III. 4.2.2. Kochblutagar

Zu den am häufigsten nachweisbaren Kolonien auf Kochblutagar zählten, wie bei der Kontrollgruppe, die der KNS mit 596, Corynebakterien konnten am zweithäufigsten mit 396 Kolonien ausgezählt werden. An dritthäufigster Stelle stehen *S. aureus* mit insgesamt 86 gezählten Kolonien. Von *Bacillus* und gramnegativen Stäbchen

wuchsen jeweils 11 und 18 Kolonien. Von Streptokokken konnte man 4 Kolonien zählen. *Actinomyces* wuchsen nicht auf Kochblutagar (Abb. 6).

Bei insgesamt 25 Patienten (27,7%) konnte kein Keimwachstum nachgewiesen werden. Bei insgesamt 49 Patienten (54,4%) konnten KNS, bei 33 Patienten (36,7%) Corynebakterien und bei 12 Patienten (9,1%) *S. aureus* isoliert werden (Tabelle 7 und 8).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Studiengruppe hinsichtlich eines positiven Keimnachweises (Tabelle 8, Blutagar:  $p = 0,256$  und Kochblutagar:  $p = 0,73$ ; Vierfeldertafel)

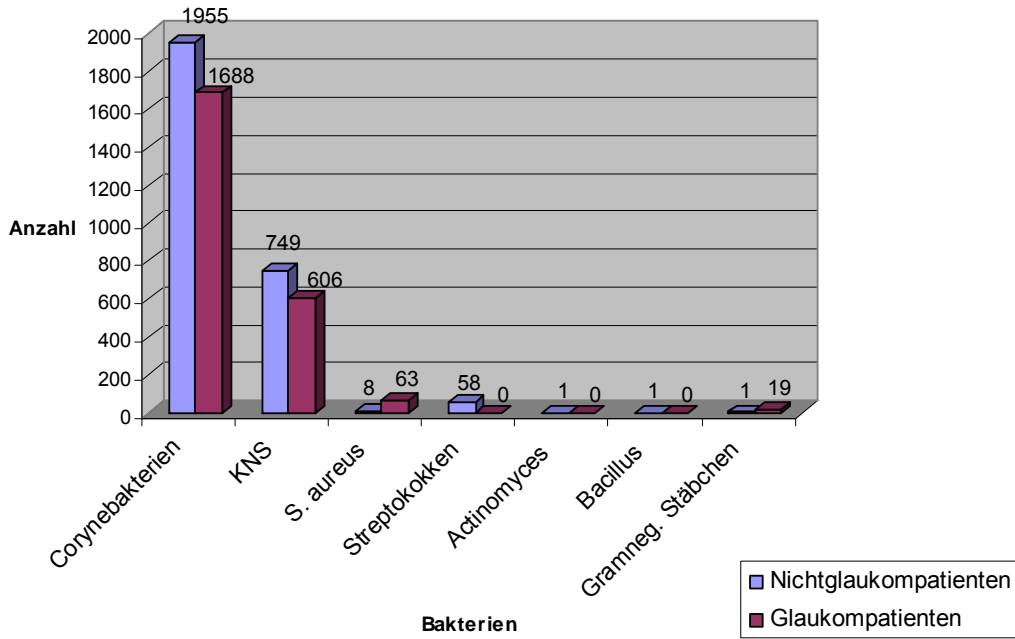


Abbildung 5: Gesamtanzahl der Bakterien bei Glaukom- und Nichtglaukmpatienten, kultiviert auf Blutagar, (KNS = koagulasenegative Staphylokokken, S. aureus = Staphylococcus aureus)

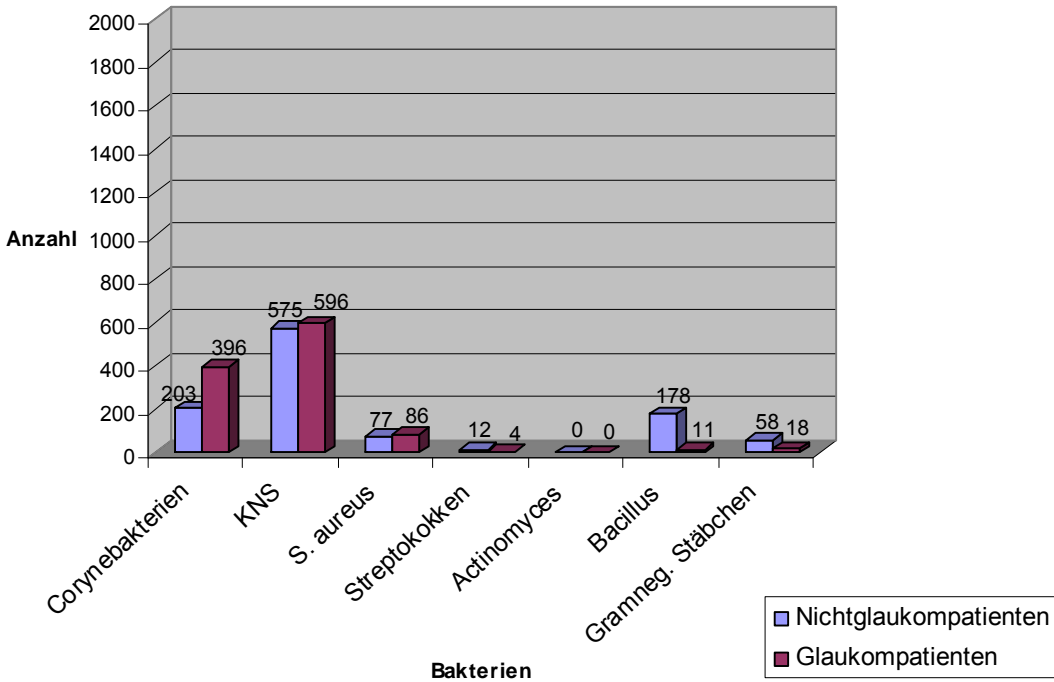


Abbildung 6: Gesamtanzahl der Bakterien bei Glaukom- und Nichtglaukmpatienten, kultiviert auf Kochblutagar, (KNS = koagulasenegative Staphylokokken, S. aureus = Staphylococcus aureus)

<b>Blutagar</b>		
<b>Bakterien</b>	<b>Nichtglaukpatienten</b>	<b>Glaukpatienten</b>
Corynebakterien	33	17
KNS	57	40
S. aureus	6	7
Streptokokken	2	0
Gramnegative Stäbchen	1	0
Bacillus	3	4
Actinomyces	1	0
<b>Kochblutagar</b>		
<b>Bakterien</b>	<b>Nichtglaukpatienten</b>	<b>Glaukpatienten</b>
Corynebakterien	27	33
KNS	55	49
S. aureus	10	12
Streptokokken	3	2
Gramnegative Stäbchen	13	3
Bacillus	9	3
Actinomyces	0	0

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Keime (Nachweis mindestens eines Keimes, Mehrfachantworten wurden beobachtet) unter den Glaukom- und Nichtglaukpatienten, getrennt für Blut- und Kochblutagar

<b>Blutagar</b>			
	<b>Nichtglaukpatienten n = 110</b>	<b>Glaukpatienten n = 90</b>	p-Wert
Keimnachweis: Ja	71 (64,6%)	51 (56,7%)	0,256
Keimnachweis: Nein	39 (35,4%)	39 (43,3%)	
<b>Kochblutagar</b>			
	<b>Nichtglaukpatienten n = 110</b>	<b>Glaukpatienten n = 90</b>	p-Wert
Keimnachweis: Ja	77 (70%)	65 (72,3%)	0,73
Keimnachweis: Nein	33 (30%)	25 (27,7%)	

Tabelle 8: Keimnachweis (Patienten mit mindestens einem nachgewiesenen Keim) und Negativkulturen (Patienten ohne jeglichen Keimnachweis) im Vergleich, getrennt nach Blut- und Kochblutagar

Bei Patienten im Alter  $\geq 60$  Jahre, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Glaukom- und Nichtglaukompatienten bzgl. des Keimnachweises von Corynebakterien (Tabelle 9,  $\chi^2$ -Test,  $p = 0,040$ ), bei allen anderen Keimen bestand kein signifikanter Unterschied.

<b>Blutagar</b>				
<b>Bakterien Sp.</b>	<b>Keim nachweis</b>	<b>Nichtglaukompatienten <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>Glaukompatienten <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>p-Wert</b>
Corynebakterien	Ja	14	13	0,040
	Nein	15	37	
KNS	Ja	15	19	0,235
	Nein	14	31	
S. aureus	Ja	2	4	0,858
	Nein	27	46	
Streptokokken	Ja	1	0	0,186
	Nein	28	50	
Bacillus	Ja	0	0	–
	Nein	29	50	
Gramneg. Stabchen	Ja	1	4	0,432
	Nein	28	46	
Actinomyces	Ja	0	0	–
	Nein	29	50	
<b>Kochblutagar</b>				
<b>Bakterien Sp.</b>	<b>Keim nachweis</b>	<b>Nichtglaukompatienten <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>Glaukompatienten <math>\geq 60</math> Jahre</b>	<b>p-Wert</b>
Corynebakterien	Ja	5	16	0,152
	Nein	24	34	
KNS	Ja	14	28	0,507
	Nein	15	22	
S. aureus	Ja	3	7	0,638
	Nein	26	43	
Streptokokken	Ja	1	2	0,940
	Nein	27	49	
Bacillus	Ja	2	3	0,875
	Nein	27	47	
Gramneg. Stabchen	Ja	2	3	0,875
	Nein	27	47	
Actinomyces	Ja	0	0	–
	Nein	29	50	

Tabelle 9: Keimnachweis (ja vs. nein; bei mindestens einem nachgewiesenen Keim) bei Glaukom- und Nichtglaukompatienten im Alter von  $\geq 60$  Jahren, getrennt nach Blut- und Kochblutagar (p-Werte wurden mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt)

### III. 3. Tropftherapie

Bei den 90 Patienten wurde von den o. g. topischen Glaukومتropfen der  $\beta$ -Blocker Timolol insgesamt mit 64 Mal am häufigsten verwendet, das Prostaglandinderivat Brimatoprost 27 Mal und der Carboanhydrasehemmer Brinzolamid 19 Mal. Augentropfen aus der Wirkstoffgruppe der Cholinergika wurden nicht verwendet. Sympathomimetika wurden insgesamt nur neun Mal verwendet.

Für die Anwendungsdauer bis zu einem Monat wurden Prostaglandine am häufigsten verwendet, für die Anwendungsdauer zwischen 2 bis 5 Monaten wurden Bimatoprost und Timolol mit 9 Mal am häufigsten verabreicht. Zwischen 6 und 11 Monaten wurde Timolol (9 Mal) ebenfalls am häufigsten verabreicht, am zweithäufigsten Bimatoprost (7 Mal), Latanoprost, Travoprost, Brinzolamid und sonstige Tropfen jeweils nur 2-3 Mal. Für eine Anwendungsdauer zwischen 1 und 2 Jahren wurde ebenfalls Timolol (16 Mal) gefolgt von Brinzolamid mit 9 Mal am häufigsten verabreicht, am zweithäufigsten wurden Brimatoprost (5 Mal) und Dorzolamid (6 Mal) verabreicht. Auch bei einer Langzeit-Tropftherapie von über 2 Jahren wurde Timolol am häufigsten verwendet (30 Mal). Dorzolamid wurde 6 Mal, Brinzolamid 4 Mal, alle anderen Tropftherapien wurden jeweils 0-3 Mal verabreicht. Eine tabellarische und graphische Darstellung der Anwendungshäufigkeiten der Tropftherapien findet sich in Tabelle 10 und Abbildung 7.

Dauer der Applikation	$\beta$ -Blocker		Sympathomimetika	Prostaglandinderivate			Carboanhydrasehemmer		Sonstige
	Betaxolol	Timolol	Brimonidin	Bimatoprost	Latanoprost	Travoprost	Brinzolamid	Dorzolamid	-
bis 1 Monat	3	1	0	4	4	1	3	1	6
2-5 Monate	2	8	2	9	2	2	2	1	3
6-11 Monate	0	9	0	7	1	0	1	0	1
1-2 Jahre	0	16	4	5	2	3	9	6	1
über 2 Jahre	0	30	3	2	1	0	4	6	2
Summe	5	64	9	27	10	6	19	14	13
	69 (77%)		9 (10%)	43 (48%)			33 (37%)		13 (14,4%)

Tabelle 10: Anwendungshäufigkeit der medikamentösen topischen Antiglaukomatosa verteilt auf die unterschiedliche Dauer der Applikation (Sonstige = Kombinationspräparate)



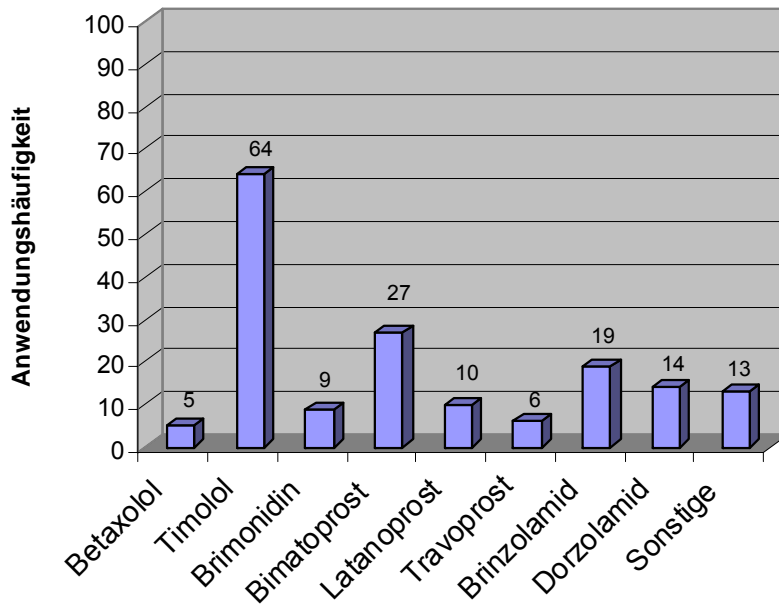


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Anwendungshäufigkeit der topischen Antiglaukomatosa

Die Applikation von den am häufigsten verwendeten Antiglaukomatosa hatte keinen Einfluss auf die Nachweiserate bzw. auf die Negativrate von Keimen bei Glaukompatienten (Tabelle 11).

<b>Blutagar</b>																						
Bakterien Sp.	Keimnachweis	Betaxolol		p-Wert	Timolol		p-Wert	Brimonidin		p-Wert	Bimatoprost		p-Wert	Latanoprost		p-Wert	Travoprost		p-Wert	Brinzolamid		p-Wert
		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein	
Corynebakterien	Ja Nein	1 4	16 69	0,948	13 51	4 22	0,588	2 7	15 66	0,788	6 21	11 52	0,597	0 10	17 63	0,106	0 6	17 67	0,221	6 13	11 60	0,112
KNS	Ja Nein	2 3	38 47	0,837	31 33	9 17	0,232	5 4	35 46	0,48	11 16	29 34	0,643	6 4	34 46	0,294	3 3	37 47	0,777	9 10	31 40	0,773
S. aureus	Ja Nein	1 4	6 79	0,294	4 60	3 23	0,369	0 9	0 81	-	0 27	7 56	0,710	1 9	6 74	0,781	0 6	7 77	0,462	1 18	6 65	0,645
Streptokokken	Ja Nein	0 5	0 85	-	0 64	0 26	-	0 9	0 81	-	0 27	0 63	-	0 10	0 80	-	0 6	0 84	-	0 19	0 71	-
Bacillus	Ja Nein	0 5	0 85	-	0 64	0 26	-	0 9	4 77	0,495	0 27	0 63	-	0 10	0 80	-	0 6	0 84	-	0 19	0 71	-
Gramneg. Stäbchen	Ja Nein	1 4	3 82	0,082	2 62	2 24	0,341	0 9	4 77	0,495	1 26	3 60	0,823	0 10	4 76	0,469	1 5	3 81	0,133	2 17	2 69	0,148
Actinomyces	Ja Nein	0 5	0 85	-	0 64	0 26	-	0 9	0 81	-	0 27	0 63	-	0 10	0 80	-	0 6	0 84	-	0 19	0 71	-
<b>Kochblutagar</b>																						
Bakterien Sp.	Keimnachweis	Betaxolol		p-Wert	Timolol		p-Wert	Brimonidin		p-Wert	Bimatoprost		p-Wert	Brinzolamid		p-Wert	Travoprost		p-Wert	Brinzolamid		p-Wert
		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein	
Corynebakterien	Ja Nein	2 3	31 54	0,874	25 39	8 18	0,459	4 5	29 52	0,610	13 14	20 43	0,139	5 5	28 52	0,353	2 4	31 53	0,861	4 15	29 42	0,112
KNS	Ja Nein	3 2	46 39	0,797	39 25	10 16	0,052	4 5	45 36	0,525	13 14	36 27	0,432	6 4	43 37	0,708	4 2	45 39	0,534	8 11	41 30	0,224
S. aureus	Ja Nein	1 4	11 74	0,652	8 56	4 22	0,715	2 7	10 71	0,408	4 23	8 55	0,787	1 9	11 69	0,742	0 6	12 72	0,320	5 14	7 64	0,061
Streptokokken	Ja Nein	0 5	2 83	0,729	2 62	0 26	0,362	0 9	2 79	0,634	0 27	2 61	0,349	1 9	1 79	0,077	0 6	2 82	0,702	1 18	1 70	0,311
Bacillus	Ja Nein	0 5	3 82	0,669	3 61	0 26	0,262	0 9	3 78	0,557	2 25	1 62	0,159	0 10	3 77	0,533	0 6	3 81	0,638	0 19	3 68	0,362
Gramneg. Stäbchen	Ja Nein	0 5	3 82	0,669	2 62	1 25	0,863	0 9	3 78	0,557	0 27	3 60	0,249	0 10	3 77	0,533	0 6	3 81	0,638	1 18	2 69	0,598
Actinomyces	Ja Nein	0 5	0 85	-	0 64	0 26	-	0 9	0 81	-	0 27	0 63	-	0 10	0 80	-	0 6	0 84	-	0 19	0 71	-

Tabelle 11: Nachweishäufigkeit von Keimen unter Einfluss von Antiglaukomatosa bei Glaukopatienten (p-Werte wurden mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt)

### III. 5. Antibiogramme

#### III. 5.1. Kontrollgruppe

Von 110 Patienten aus der Kontrollgruppe konnten insgesamt 63 Bakterienisolate auf den Kirby-Bauer Diffusionsplatten angezüchtet und ausgewertet werden, wobei KNS mit  $n = 24$ , *S. aureus* mit  $n = 9$  und Mikrokokken mit  $n = 21$  am häufigsten vertreten waren. Eine genaue Aufstellung ist Tabelle 12 zu entnehmen.

KNS waren zu 96% resistent gegenüber Penicillin, gegenüber allen anderen Antibiotika betrug die Resistenzrate zwischen 0 und 33%. Die höchste Sensibilität (jeweils 100%) zeigten KNS gegenüber Imipenem und Vancomycin. Auch gegenüber Gyrasehemmern (Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin), den Aminoglykosiden (Gentamicin und Tobramycin) sowie gegenüber Chloramphenicol und Neomycin betrug die Sensibilität zwischen 83% und 92%.

*S. aureus* konnten in der Aufbereitung zum Antibiogramm nur in der Kontrollgruppe isoliert werden. Die Resistenzrate gegenüber Penicillin betrug 100%, gegenüber allen anderen Antibiotika lag die Resistenzrate zwischen 0 und 11%. Bei 14 von 17 Antibiotika betrug die Sensibilitätsrate zwischen 89-100%, gegenüber Penicillin, Ceftazidim und Ampicillin betrug sie jeweils 0%, 11% bzw. 67%.

Corynebakterien und gramnegative Stäbchen zeigten ein ähnliches Resistenzspektrum. Gegenüber Penicillin betrug die Resistenzrate 100% und 75%, gegenüber Tetracyclin jeweils 75% und 50%. Gegenüber Trimethoprim jeweils 25% und 50% und gegenüber Chloramphenicol jeweils 25% und 25%. Gegenüber Cephalosporinen (Cefotaxim, Ceftazidim), Gyrasehemmern (Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin) sowie Imipenem und Vancomycin haben Corynebakterien keine Resistenzen entwickelt. Die Sensibilitätsrate der Corynebakterien gegenüber allen Antibiotika (mit Ausnahme von Penicillin, Ampicillin, Ceftazidim und Tetracyclin) betrug über 75%.

Auch Mikrokokken waren zu 100% resistent gegenüber Penicillin, gegenüber allen anderen Antibiotika betrug die Resistenzrate mit Ausnahme von Trimethoprim (71%), zwischen 0% und maximal 43%. Bei 10 von 17 Antibiotika lag die Sensitivität zwischen 90 und 100% (Ampicillin, Cefotaxim, Tobramycin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Imipenem, Vancomycin und Neomycin).

Eine tabellarische und graphische Darstellung der Sensibilitäts- und Resistenzraten sind den Abbildungen 8 und 9 sowie Tabelle 12 zu entnehmen.

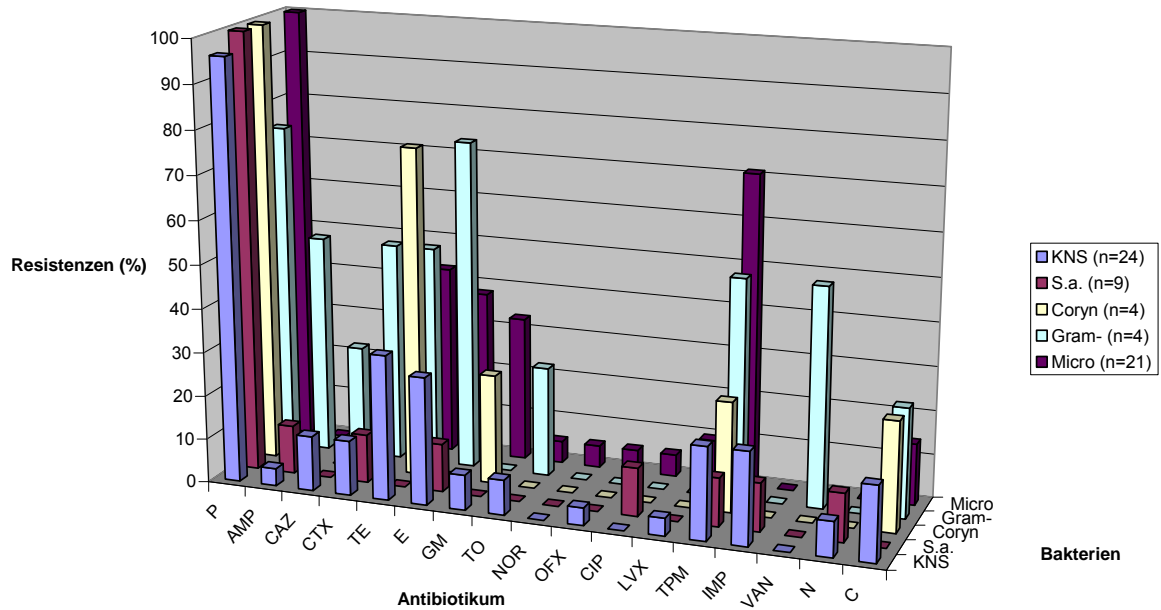


Abbildung 8: Resistenzrate (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Kontrollgruppe, (KNS= Koagulase negative Staphylokokken, S.a. = Staphylococcus aureus, Coryn = Corynebakterien, Gram- = gramnegative Stäbchen, Micro = Mikrokokken)

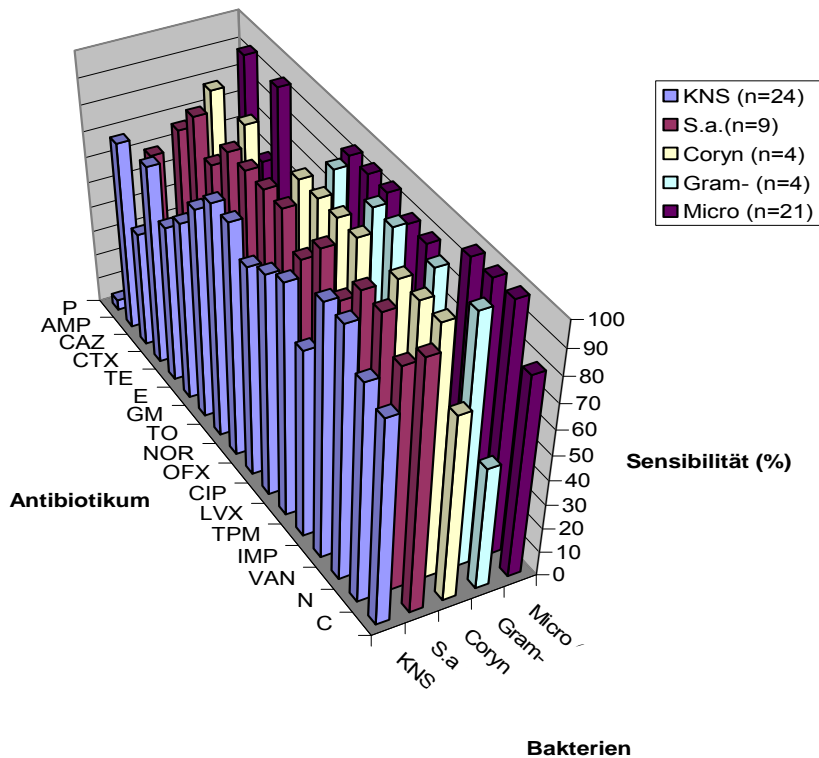


Abbildung 9: Sensibilitätsrate (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Kontrollgruppe, (KNS= Koagulase negative Staphylokokken, S.a. = Staphylococcus aureus, Coryn = Corynebakterien, Gram- = gramnegative Stäbchen, Micro = Mikrokokken)

Sensibilitätsrate					
	KNS (n=24)	S. a. (n=9=)	Coryn (n=4)	Gram- (n=4)	Micro (n=21)
P	4%	0%	25%	25%	5%
AMP	75%	67%	50%	50%	95%
CAZ	46%	11%	25%	50%	61%
CTX	79%	89%	100%	25%	95%
TE	63%	100%	25%	25%	57%
E	71%	89%	100%	25%	57%
GM	83%	100%	75%	4%	62%
TO	92%	100%	75%	75%	95%
NOR	92%	100%	100%	100%	95%
OFX	83%	100%	100%	75%	95%
CIP	88%	89%	100%	100%	91%
LVX	92%	100%	100%	100%	91%
TPM	75%	89%	75%	75%	24%
IMP	100%	100%	100%	100%	100%
VAN	100%	100%	100%	50%	100%
N	87%	89%	100%	100%	100%
C	83%	100%	75%	50%	81%

Resistenzrate					
	KNS (n=24)	S. a. (n=9=)	Coryn (n=4)	Gram- (n=4)	Micro (n=21)
P	96%	100%	100%	75%	100%
AMP	4%	11%	0%	50%	0%
CAZ	13%	0%	0%	25%	0%
CTX	13%	11%	0%	50%	0%
TE	33%	0%	75%	50%	43%
E	29%	11%	0%	75%	38%
GM	8%	0%	25%	0%	33%
TO	8%	0%	0%	25%	5%
NOR	0%	0%	0%	0%	5%
OFX	4%	0%	0%	0%	5%
CIP	0%	11%	0%	0%	5%
LVX	4%	0%	0%	0%	10%
TPM	21%	11%	25%	50%	71%
IMP	21%	11%	0%	0%	0%
VAN	0%	0%	0%	50%	0%
N	8%	11%	0%	0%	0%
C	17%	0%	25%	25%	14%

Tabelle 12: Sensibilitäts- und Resistenzrate (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Kontrollgruppe, (KNS = Koagulasenegative Staphylokokken, S.a. = S. aureus, Coryn = Corynebakterien, Gram- = gramnegative Stäbchen und Micro = Mikrokokken)

### III. 5.2. Studiengruppe

Von 90 Patienten aus der Studiengruppe konnten insgesamt 78 Bakterienisolate auf den Kirby-Bauer Diffusionsplatten angezüchtet und ausgewertet werden, wobei am häufigsten KNS isoliert wurden (43 Mal). Mikrokokken konnten 27 Mal, gramnegative Stäbchen 8 Mal und Streptokokken 4 Mal isoliert werden. Bei 17 getesteten Antibiotika konnten insgesamt 173 Resistenzen und 516 Sensitivitäten nachgewiesen werden.

KNS waren zu 93% gegenüber Penicillin und zu jeweils 56% gegenüber Tetracyclin und Trimethoprim resistent. KNS waren gegenüber Erythromycin zu 44% und gegenüber Gentamicin und Chloramphenicol zu 21% und 23% resistent. Gegenüber den restlichen Antibiotika (Ampicillin, Gyrasehemmern, Cephalosporine, Imipenem, Vancomycin, Neomycin) lag die Resistenzrate unter 20%.

Die höchste Sensitivität zeigten KNS gegenüber Imipenem, Vancomycin und Neomycin mit 93-98%. Gegenüber Gyrasehemmer betrug die Sensitivität 79-84%, gegenüber Cefotaxim und Tobramycin lag sie bei 83% und 80%. Die Sensibilitätsrate

lag gegenüber den restlichen Antibiotika, außer gegenüber Penicillin (7%), zwischen 44% und 63%.

Bei den Streptokokken lagen gegenüber Penicillin, Aminoglykosiden, Gyrasehemmern sowie gegenüber Imipenem, Vancomycin und Neomycin keine Resistenzen vor. Die Resistenzrate gegenüber allen anderen Antibiotika lag zwischen 25% und 50%.

Gramnegative Stäbchen waren zu 63% gegen Chloramphenicol resistent und zu 50% gegenüber Penicillin und Tetracyclin, jedoch zu 100% sensibel gegenüber Ciprofloxacin und Imipenem und zu 88% sensibel gegenüber Norfloxacin, Neomycin und Ampicillin.

Bakterien der Gattung *Micrococcus* waren zu fast 90% resistent gegen Penicillin und zu über 90% sensibel gegenüber Neomycin, Imipenem und Vancomycin.

Eine graphische und tabellarische Übersicht des Resistenz- und Sensibilitätspektrums ist in Abbildung 10, 11 und Tabelle 13 dargestellt.

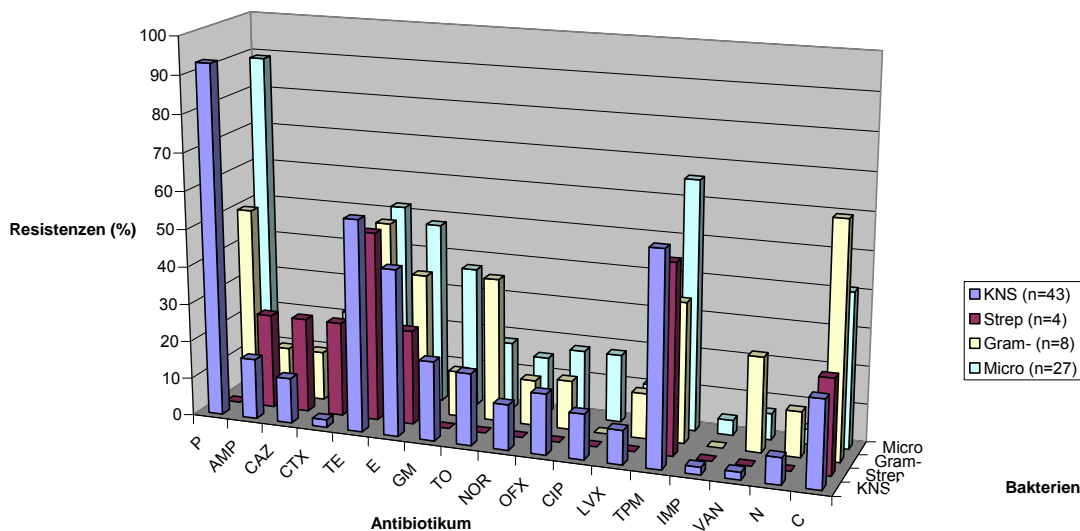


Abbildung 10: Resistenzspektrum (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Studiengruppe, (KNS = koagulasenegative Staphylokokken, Strep = Streptokokken, Gram- = gramnegative Stäbchen, Micro = Mikrokokken)

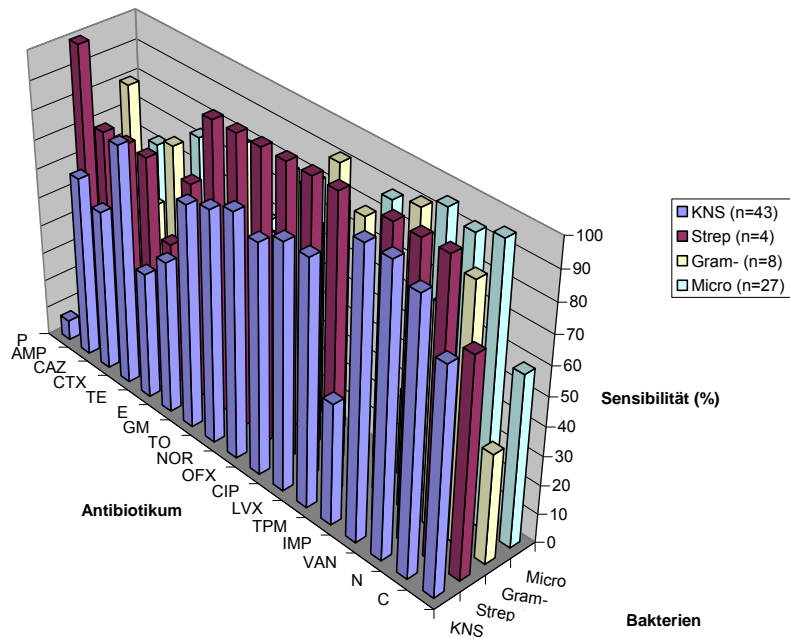


Abbildung 11: Sensibilitätspektrum (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Studiengruppe, (KNS = koagulase negative Staphylokokken, Strep = Streptokokken, Gram- = gramnegative Stäbchen und Micro = Mikrokokken)

Sensibilitätsrate				
	KNS (n=43)	Strep (n=4)	Gram- (n=8)	Mirco (m=27)
P	7%	100%	50%	11%
AMP	63%	75%	87%	63%
CAZ	56%	75%	50%	41%
CTX	83%	75%	75%	74%
TE	44%	50%	37%	48%
E	53%	75%	38%	48%
GM	77%	100%	88%	59%
TO	80%	100%	63%	75%
NOR	84%	100%	88%	81%
OFX	79%	100%	75%	78%
CIP	84%	100%	100%	78%
LVX	84%	100%	88%	89%
TPM	42%	50%	50%	30%
IMP	98%	100%	100%	96%
VAN	98%	100%	75%	93%
N	93%	100%	88%	96%
C	77%	75%	38%	59%

Resistenzrate				
	KNS (n=43)	Strep (n=4)	Gram- (n=8)	Mirco (m=27)
P	93%	0%	50%	89%
AMP	16%	25%	13%	7%
CAZ	12%	25%	13%	7%
CTX	2%	25%	25%	7%
TE	56%	50%	50%	52%
E	44%	25%	37%	48%
GM	21%	0%	12%	37%
TO	19%	0%	38%	18%
NOR	12%	0%	12%	15%
OFX	16%	0%	13%	18%
CIP	12%	0%	0%	18%
LVX	9%	0%	12%	11%
TPM	56%	50%	37%	66%
IMP	2%	0%	0%	4%
VAN	2%	0%	25%	7%
N	7%	0%	12%	4%
C	23%	25%	62%	41%

Tabelle 13: Sensibilitäts- und Resistenzraten (%) der am häufigsten nachgewiesenen Bakterienisolate in der Studiengruppe, (KNS = koagulase negative Staphylokokken, Strep = Streptokokken, Gram- = gramnegative Stäbchen, Micro = Mikrokokken)

Es bestand mit Ausnahme von Trimethoprim kein signifikanter Unterschied in der Resistenzrate bei KNS für die entsprechenden Antibiotika zwischen Kontroll- und Studiengruppe (Tabelle 14).

Antibiotikum	Nichtglaukpatienten (KNS, n = 24)	Glaukpatienten (KNS, n = 43)	p-Wert
P	96%	93%	0,648
AMP	4%	16%	0,176
CAZ	13%	12%	0,545
CTX	13%	2%	0,299
TE	33%	56%	0,109
E	29%	44%	0,258
GM	8%	21%	0,323
TO	8%	19%	0,216
NOR	0%	12%	0,176
OFX	4%	16%	0,347
CIP	0%	12%	0,451
LVX	4%	9%	0,545
TPM	21%	56%	0,006
IMP	21%	2%	0,459
VAN	0%	2%	0,459
N	8%	7%	0,62
C	17%	23%	0,539

Tabelle 14: Vergleich der Resistenzrate (%) von KNS (koagulasenegative Staphylokokken) in der Kontroll- und Studiengruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied (mit Ausnahme von Trimethoprim  $p = 0,006$ ) in der Resistenzrate zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.



### III. 6. Subjektives Empfinden

#### III. 6.1. Kontrollgruppe

Empfindungsstörungen am Auge wurden zwischen 7,3 und 42,7% der Fälle angegeben. Am häufigsten klagten die Patienten der Kontrollgruppe über Augenschmerzen (42,7%), Augenbrennen (30%) und Augentränen (23,6%). Fremdkörpergefühl, vermehrte Sekretion und verklebte Augen traten zwischen 8 und 22% auf. Mehrantworten waren möglich (siehe Abb. 12 und Tabelle 15).

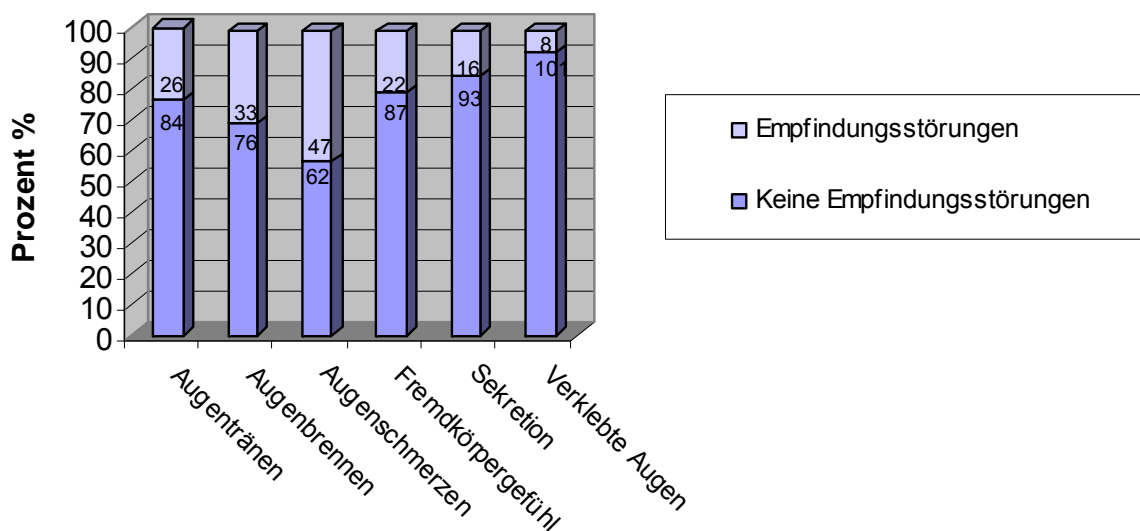


Abbildung 12: Prozentuale Angaben der Kontrollgruppe über subjektive Empfindungsstörungen wie Augentränen, Augenbrennen, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrte Sekretion und das Vorhandensein von verklebten Augen (Die Zahlen im Balkendiagramm geben die tatsächlich genannten Häufigkeiten der Empfindungsstörungen an).

#### III. 6.2. Studiengruppe

Am häufigsten klagten Patienten der Studiengruppe über Augenschmerzen (46,7%) und Augenbrennen (28,9%). Über das Vorhandensein eines Fremdkörpergefühls klagten 25,6% und über Augentränen 24,4% der Patienten. Vermehrte Sekretion und verklebte Augen traten zwischen 6,7 und 8,9% auf. Eine graphische und tabellarische Übersicht geben Abbildung 13 und Tabelle 15.

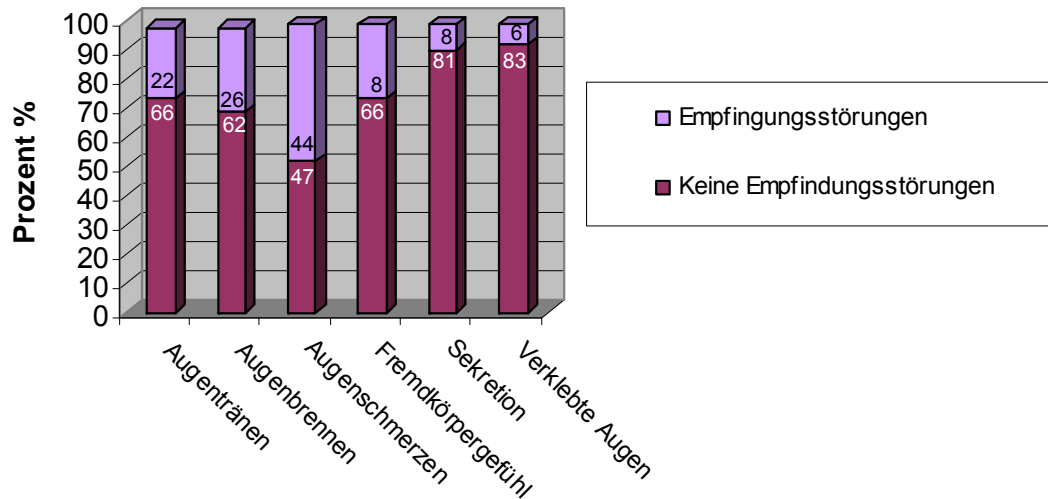


Abbildung 13: Prozentuale Angaben der Studiengruppe (Glaukmapatienten) über subjektive Empfindungsstörungen wie Augentränen, Augenbrennen, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrte Sekretion und das Vorhandensein von verklebten Augen (Die Zahlen im Balkendiagramm geben die tatsächlich genannten Häufigkeiten der Empfindungsstörungen an).

In Bezug auf die einzelnen Empfindungsstörungen bestand zwischen der Kontroll- und der Studiengruppe kein signifikanter Unterschied. Eine Übersicht über Häufigkeit und Prozentangaben der angegebenen Empfindungsstörungen zwischen Kontroll- und Studiengruppe liefert Tabelle 15.

Subjektive Empfindungsstörung	Nichtglaukmapatienten n = 110		Glaukmapatienten n = 90		p-Wert (X <sup>2</sup> - Test)
	Empfindungsstörungen Nein	Empfindungsstörungen Ja	Empfindungsstörungen Nein	Empfindungsstörungen Ja	
Augentränen	84 (76,4%)	26 (23,6%)	66 (73,3%)	22 (24,4%)	0,2267
Augenbrennen	76 (69,1%)	33 (30,0%)	62 (68,9%)	26 (28,9%)	0,832
Augenschmerzen	62 (56,4%)	47 (42,7%)	47 (52,2%)	44 (46,7%)	0,5579
Fremdkörpergefühl	87 (79,1%)	22 (20,0%)	66 (73,3%)	23 (25,6%)	0,3569
Sekretion	93 (84,5%)	16 (14,5%)	81 (90%)	8 (8,9%)	0,3265
Verklebte Augen	101 (91,8%)	8 (7,3)	83 (92%)	6 (6,7%)	0,9647

Tabelle 15: Übersicht der angegebenen subjektiven Empfindungsstörungen der Kontroll- und Studiengruppe (Häufigkeit der Benennung und Angaben in %). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Studiengruppe in Bezug auf die aufgeführten Empfindungsstörungen.

## IV. Diskussion

### IV. 1. Konjunktivale Normalflora im Auge

Die Konjunktiva ist eine transparente gefäßführende Schleimhautschicht. Sie bildet unter Einbeziehung der Kornea den Bindehautsack. Die Konjunktiva erlaubt die freie Beweglichkeit des Bulbus, bildet eine Gleitschicht mit dem Tränenfilm als Gleitmittel und übt mit einer Ansammlung von Lymphozyten, Plasmazellen ( $\gamma$ -Globulin, IgA) und bakteriziden Substanzen (Lysozym,  $\beta$ -Lysin, Lactoferin) eine Schutzfunktion gegen Erreger aus. Die Konjunktiva besitzt eine physiologische Keimflora, da sie in ständigem Kontakt zur Umwelt steht.

Fahmy et al. untersuchten bereits 1975 bei 200 Probanden die Keimflora der Konjunktiva<sup>28</sup>. Angezchtet auf Nährbouillon und Blutagar konnten bei den Probanden insgesamt folgende Keime nachgewiesen werden: 92,5% koagulase-negative Staphylokokken (*S. albus*), 71% Corynebakterien, 10% koagulasepositive Staphylokokken (*S. aureus*), 6,5% Streptokokken, 3% gramnegative Bacillus, 3% Mikrokokken und 0,5% Diplokokken (*Diplococcus pneumoniae*). 26,5% der Probanden wiesen jeweils ein Bakterium auf, 60,5% zeigten zwei unterschiedliche Bakterien und bei 13% der Probanden konnten drei und mehr unterschiedliche Bakterien isoliert werden. Keiner der Probanden wies eine sterile Konjunktiva auf<sup>28</sup>. Diese Verteilung der Bakterien entspricht in etwa der Zusammensetzung wie sie auch in zahlreichen anderen Publikationen zu finden ist<sup>29-33</sup>. Abweichungen von 10-20% sind auf unterschiedliche Abstrichentnahmetechniken, Patientenalter, systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Klimaunterschiede zurückzuführen<sup>29,34,35</sup>.

Thiel et al. konnten nachweisen, dass im Keimspektrum und in der Keimanzahl zwischen dem rechten und dem linken Auge, sowie zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied besteht<sup>32</sup>. Mit zunehmendem Alter nimmt das Keimspektrum aerober Bakterien zu. Unter den Aerobiern nehmen Kugelbakterien zu Gunsten von Corynebakterien jedoch ab. Unter den Anaerobiern nehmen Kugelbakterien zu Gunsten von Propionibakterien zu<sup>31</sup>. Im Durchschnitt findet man 4,1 Spezies pro Person, 2,8 Spezies pro Auge, 9 Spezies pro Auge im Höchstfall<sup>32</sup>. 97% der Keime sind grampositiv und 3% gramnegativ. Unter den Aerobiern findet sich folgende Verteilung: 50% Staphylokokken, 30% Corynebakterien, 6% Streptokokken 6% Mikrokokken und 3% sonstige Bakterien. Bei Anaerobiern liegt folgende Verteilung vor: 80,6% Propionibakterien, 12,4% Streptokokken und 2,4% sonstige Bakterien. In der untersuchten Population von

Thiel et al. wiesen 80% der Isolate folgende Verteilung auf: 37% Staphylokokken (87% *S. epidermidis*), 22% Corynebakterien und 21% Propionibakterien<sup>32</sup>.

Eine weitere Arbeit aus dem Jahre 1978 von McNatt et al. postuliert eine ähnliche Zusammensetzung der normalen Konjunktivflora bei gesunden Menschen und zusätzlich konnten hier neben anaeroben Bakterien auch Pilze nachgewiesen werden. Abnahmetechnik war hier ein trockener Baumwollabstrich. Unter den obligaten Anaerobiern fand sich am häufigsten *Propionibacterium acne*, unter den Aerobiern konnte am häufigsten *S. epidermidis* isoliert werden. Pilze wie *Fusarium* und *Cephalosporium* konnten nur vereinzelt kultiviert werden und sind wahrscheinlich auf Laborkontaminationen zurückzuführen<sup>36,37</sup>. Andere Studien konnten obligate Anaerobier, darunter *Lactobacillus sp.*, *Eubacterium sp.*, *Bacteroides sp.* und *Actinomyces sp.* nur in geringer Anzahl isolieren<sup>36,38</sup>. Die Anzahl der kolonienbildenden Einheit (KB) betrug weniger als 20 pro Agarplatte und insgesamt weniger als 8 pro Agarplatte (Median)<sup>36</sup>, bei 77,8% aller Abstriche lag die Keimzahl unter 100 KBE / Abstrich<sup>32</sup>.

Locatcher-Khorazo et al. und Gutierrez et al. stellten fest, dass die Konjunktivflora sehr stark der Haut bzw. der Augenlider ähnelt<sup>39-41</sup>. Des Weiteren sind Kontaminationen der Standortflora mit Bakterien der Haut- und Nasenrachen-schleimhautflora<sup>6</sup> mit *S. epidermitis*, *S. aureus*, *Corynebacterium* und *Micrococcus sp.* sehr wahrscheinlich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in Häufigkeit und Verteilung der isolierten Keime vergleichbar mit den Ergebnissen der genannten Literatur. Eine weitere Einteilung in Subgruppen der Bakterien war mit den zur Verfügung stehenden Mittel nicht möglich. Weiterführende Identifikationsmethoden wie z. B. die Bunte Reihe oder PCR-Analysen dienen spezifischen Fragestellungen und kommen in der Routinediagnostik nicht zum Einsatz. Der Schwerpunkt dieser Arbeit sollte den direkten Unterschied zwischen Glaukom- und Nichtglaukumpatienten mit Hilfe der Routinediagnostik aufdecken.

Die Konjunktiva besitzt eine physiologische Standortflora. Es gibt eindeutige Hinweise, dass diese Standortflora eine zusätzliche Schutzfunktion durch die Zusammensetzung ihrer Bakterien ausübt (vgl. Normalflora des Darmes oder der Vagina). So sind manche KNS in der Lage antibiotika-ähnliche Substanzen zu produzieren, die gegenüber grampositiven Keimen inhibitorische Eigenschaften

aufweisen und deren biologische Wirksamkeit tierexperimentell nachgewiesen werden konnte. Es ist denkbar, dass auch andere Spezies auf Keime der Umgebung hemmende Eigenschaften ausüben. Ob die Normalflora eine Adhäsion von pathogenen Keimen an Oberflächenstrukturen von Epithelien verhindern kann ist noch nicht hinreichend untersucht, zumindest scheint die Normalflora eine Besiedelung pathogener Keime nur in gewissem Maße zuzulassen<sup>42,43</sup>.

In der Literatur konnten zwischen 5,8% und 88,3% Negativkulturen nachgewiesen werden<sup>34-36,44-49</sup>. Unterschiede bei der Abstrichtechnik, den Untersuchungsmethoden, im Patientenkollektiv sowie das Vorhandensein von Begleiterkrankungen können die Anzahl der Positiv- bzw. Negativkulturen beeinflussen (siehe Tabelle 16). Rubio et al konnte zusätzlich klimatische Einflüsse beschreiben, wobei eine höhere Keimnachweisrate bei Konjunktivalabstrichen in den Monaten April, Mai und Juni beobachtet wurde<sup>34</sup>. In vorliegender Studie konnte in bis zu 43% der Patienten keine Keime angezüchtet werden (Kontrollgruppe: Blutagar 35%, Kochblutagar 30%, Studiengruppe: Blutagar 43%, Kochblutagar 27,7%). Wir haben Patienten mit lokalen Entzündungszeichen, vorangegangener Applikation von zusätzlichen Augentropfen wie z. B. von Lokalanästhetika oder der Anwendung von Kontaktlinsen aus der Studie ausgeschlossen. Die Abstrichentnahmetechnik und die Untersuchungsmethoden der vorliegenden Arbeit stimmen zum Großteil mit den in der aufgeführten Literatur überein (Tabelle 16). Die Abstriche erfolgten in dem Zeitraum Januar bis Mai; der klimatische Einfluss (Temperatur oder Luftfeuchtigkeit) wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

In einer Studie von Miño de Kaspar et al. wurde gezeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Isolaten von Konjunktivalabstrichen von Patienten vor Glaukomoperation und denen vor Kataraktoperation gibt<sup>47</sup>. Alle Glaukompatienten verwendeten bis zum Zeitpunkt der Operation topische Antiglaukomatosa. In 83% der Kataraktpatienten und in 77% der Glaukompatienten konnte ein positiver Abstrich gewonnen werden. Sowohl in der Gruppe der Katarakt- als auch der Glaukompatienten konnten als häufigster Keim KNS nachgewiesen werden. Als einziger signifikanter Unterschied zwischen allen Bakterien konnten Corynebakterien bei Glaukompatienten signifikant häufiger isoliert werden (36% zu 14%,  $p = 0,0003$ )<sup>47</sup>.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Konjunktivalflora unter dem Einfluss von antiglaukomatöser Tropftherapie nicht wesentlich hinsichtlich

Qualität und Quantität von der Konjunktivalfloora anderer Patienten ohne Tropftherapie unterscheidet.

Autor	Jahr	Negativkulturen (%)	Untersuchte Gruppe/n und Abstrichort	Abstrichentnahme und Untersuchungstechniken	Mögliche Einflusfaktoren
McNatt et al.	1978	33% vs 43%	2 Abstriche von gesunden Personen im Abstand von 2 Wochen	Trockener Baumwollabstrich > Anreicherung in Thioglykolatmedium für 24-48h, Phenylethyl-Blutagar, Blut-, Kochblut-, Sabouraudagar	keine Angaben
Seibel et al	1983	71,5% vs 88,3%	Patienten mit und ohne manifester Infektion, Deutschland	Hitzesterilisierte Platinöse, Kochblutagar, qualitative Auswertung	Keine Angaben
Behrens-Baumann et al.	1988	49%	Abstrich nach präoperativer Desinfektion, Deutschland	Abstrichtupfer (nicht weiter spezifiziert) Blut-, Kochblutagar, Endo- Clauberg- und Sabourand-Platten und zusätzlich Nährbouillon	Präoperative Desinfektion
Amon et al.	1991	14% vs 75%	Abstrich vor und nach Tränenwegspülung vor Katarakt-Op, Deutschland	Feuchter Culturette Stieltupfer, Columbiaagar, Mc-Conkey-Agar, Auswertung: semiquantitativ nach Standardmethoden	Tränenwegspülung
Rummelt et al.	1992	26,8% vs 73,2%	Abstrich vor OP	Keine Angaben	Keine Angaben
Nakata et al.	2000	14% vs 75%	Patienten mit und ohne atopischer Dermatitis	Aerobe und anaerobe Medien, Abstrich (nicht weiter spezifiziert)	Abstrichentnahmen nach topischen Anästhetikum
Kaspar et al.	2004	23,4% vs 16,7%	Glaukom vs Kataraktpatienten, USA	Feuchter Baumwolltupfer, Kochblut-Blutagar, Sepicheck	Studien-Ausschluss: topische Antibiotika. Patienten mit topischer oder systemischer Medikation wurden nicht ausgeschlossen
Martins et al	2004	5,8% vs 26,6%	D.m. vs kein D.m. Sao Paulo, Brasilien	Feuchter Calcium-Alginattupfer, Blutagar, mikrobiologische Standardmethoden, apiSTAPH Methode	Studien-Ausschluss: topische systemische Therapien, Kontaktlinsen, Zeichen f. okuläre Infektion, Retinopathie. Mehrfachabstrich wurde durchgeführt
Capriotti et al	2009	13,80%	Gesunde Patienten Sierra Leone, Afrika	Feuchter Baumwolltupfer, Kochblut-Blut-, Sabouraudagar, VITEK-3, manuelle Methoden (nicht weiter spezifiziert)	Studien-Ausschluss: Patienten mit Anzeichen für Infektionen

Tabelle 16: Literaturbeispiele für die Anzahl von Negativkulturen mit Angabe des Publikationsjahres, der untersuchten Gruppen, der unterschiedlichen Untersuchungstechniken und Angabe mögliche Einflussfaktoren für ein unterschiedliches Abstrichergebnis.

#### IV. 2. Bakterielle Infektionen und Infektionsprophylaxe

Die Kenntnis über die Zusammensetzung der Keimbesiedelung der Konjunktiva hat lange Tradition und ist belegt durch zahlreiche Publikationen<sup>28,32,33,36,37,39,40,45,50,51</sup>. Das Interesse beruht auf der Tatsache, dass die Konjunktivalfloora den Ursprung bakterieller, insbesondere postoperativer Infektionen wie z. B. der Endophthalmitis oder Keratitis darstellt. Die postoperative Endophthalmitis ist zwar in Abhängigkeit der durchgeführten Operation<sup>1</sup> (Inzidenz von 0,05% nach Pars plana Vitrektomie, 0,082% nach Kataraktoperation und 0,37% nach sekundärer intraokularer Linsenimplantation) eine seltene, aber dennoch ernstzunehmende Komplikation<sup>52,53</sup>. Trotz verbesserter Therapiestrategien fällt der Mikrobiologie bei der schnellen und genauen Identifizierung sowie Resistenzbestimmung der Keime für den weiteren Therapieverlauf eine wesentliche Rolle zu. Die Keime der konjunktivalen

Standortflora wie *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus*, *Pseudomonas* oder auch weniger virulente Keime wie *Probionibacterium acnes* sind zu 80-90% Ursache postoperativer Infektionen. Traumatisch induzierte Endophthalmitiden werden häufig durch *Bacillus* verursacht, *Myceten* spielen bei intraokularen Infektionen eine untergeordnete Rolle<sup>17,18,30,40,54</sup>.

Zahlreiche Studien haben belegt, dass die präoperative prophylaktische Gabe von topisch verabreichten Antibiotika und die Anwendung von Povidon-Jod die Bakterienanzahl der Konjunktivalflora während der Operation signifikant reduziert und damit das postoperative Infektionsrisiko deutlich senkt<sup>55-59</sup>. Trotz sorgfältiger präoperativer Desinfektion können in 36%-48% der Fälle von Konjunktival- bzw. Lidrandabstrichen Keime isoliert werden, insbesondere dann, wenn das Auge nach Abstrichentnahme nicht sachgerecht abgeklebt wurde. Die Zuverlässigkeit und Gültigkeit des Keimnachweises am Tag vor der Operation und am Operationstag ist nachgewiesen<sup>49,54,60,61</sup>.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Konjunktivalflora beim Glaukompatienten und inwiefern sich diese durch eine topische antiglaukomatöse Tropftherapie verändert. Mögliche Ursachen der qualitativen und quantitativen Veränderungen im Keimnachweis werden diskutiert.

#### IV. 3. Einfluss der Abstrichtechnik auf die Normalflora

Mit dem Keimspektrum der Konjunktiva beschäftigt man sich seit den Anfängen der ophthalmoskopischen Bakteriologie gegen Ende des 19. Jahrhunderts. Schon damals gab es Anstrengungen die effektivste Methode zur Isolierung von Bakterien des menschlichen Auges zu finden, da die Inzidenz von negativen Isolationsergebnissen von der Methode der Abstrichentnahme, dem Kulturmedium und der Inkubationszeit abhängig ist. Die bekannte Platinöse findet sich in der Literatur des 19. Jahrhunderts ebenso wie der Calcium-Alginat-Abstrich oder der trockene und feuchte Baumwollabstrich.

In einer Studie von Fahmy J. A. et al. wurden diese drei Abstrichmethoden untersucht und in ihrer Effektivität verglichen<sup>28</sup>. In der Isolationsrate von *S. albus* erwies sich der feuchte Baumwollabstrich als effektiver, in der Isolationsrate von Corynebakterien waren alle Methoden äquivalent. Die Konjunktivalabstriche in dieser

Studie wurden ebenfalls mit einem sterilen befeuchteten Baumwollabstrich durchgeführt.

#### IV. 4. Toxizität von Augentropfen

Die Therapie der Wahl bei Glaukomerkrankung zur Senkung des intraokularen Druckes ist die medikamentöse topische Tropftherapie in Form von meist Langzeit-Mono- oder Kombinationspräparaten. Bei starken Nebenwirkungen der Antiglaukomatosa muss zwischen Nutzen und Nebenwirkung abgewogen werden. Benjamin et al. haben vor 30 Jahren schon sehr detailliert über lokale und systemische Nebenwirkungen von Parasympathomimetika, Sympathomimetika, Carboanhydrasehemmer und Osmodiuretika berichtet, wie die allergische Konjunktivitis, Iriszysten oder Augenschmerzen als lokale Nebenwirkungen und Bradykardie, Diarrhö, Muskeltremor oder Übelkeit als Beispiel für systemische Nebenwirkungen<sup>62</sup>. Neuere Publikationen berichten über Veränderungen der okularen Oberfläche im Sinn einer subklinischen Inflammation, nachgewiesen durch erhöhte Expressionsraten von HLA-RD auf konjunktivalen Epithelzellen, welche bereits nach einer dreimonatigen Anwendung einer Tropftherapie nachzuweisen waren<sup>63</sup>. Die antiglaukomatöse Tropftherapie verursacht nicht nur an der okularen Oberfläche, sondern auch am Endothel der Kornea Veränderungen<sup>64,65</sup>. Des Weiteren wurde z. B. eine mögliche Induktion der iridalen Pigmentation durch Latanoprost<sup>66</sup> oder eine Zunahme der eosinophilen Zellen, Veränderungen im Ferning-Test und der Impressionszytologie sowie das Auftreten von subjektiven Empfindungsstörungen beschrieben<sup>65</sup>. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine Langzeit-Tropftherapie für pathologische Veränderungen an der okularen Oberfläche verantwortlich und mit dem *Outcome* von filtrierenden Operationen negativ korreliert ist<sup>63,65,67</sup>. Allergische Reaktionen auf Grund der Tropftherapie können sowohl eine Medikamentenintoleranz, als auch Veränderungen der Konjunktiva hervorrufen, welche eine Fibroblastenproliferation auslöst und mit einer erhöhten *bleb-failure-rate* einhergeht<sup>68</sup>. Steuhl et al. beschreiben einen negativen Effekt von  $\beta$ -Blockern auf den Tränenfilm, da sich die Tränendrüsensekretion autonom reduziert<sup>69</sup>. Eine Reduktion der *tear-break-up-time* welche auf eine Ineffektivität der mukösen Schicht des Tränenfilms schließen lässt wurde von Yalvac et al. beobachtet<sup>67</sup>.



Die okulare Toxizität die in o.g. zahlreichen Publikation beschrieben wurde, erscheint vor allen durch das in den Augentropfen häufig vorkommende Konservierungsmittel Benzalkonium-Chlorid (BAC) verursacht zu sein<sup>70,71</sup>. BAC wird in unterschiedlicher Konzentration zwischen 0,004% und 0,02% auch in den meisten Glaukومتropfen als Konservierungsmittel verwendet. Die Toxizität wurde auch in niedriger Konzentration sowohl in-vitro als auch in-vivo nachgewiesen<sup>70,71</sup>. Beispielsweise senkt BAC die Stabilität des Tränenfilms und der epithelialen Zellmembran, welche die Bildung inflammatorischer Infiltrate auf kornealer und konjunktivaler Oberfläche sowie immunoinflammatorischer Effekte an Konjunktiva und Trabekelwerk bereits nach kurzer Zeit begünstigt.

Costagliola et al. haben subjektive Empfindungsstörungen wie Augenschmerzen, trockene Auge und Fremdkörpergefühl unter antiglaukomatöser Tropftherapie zwischen Glaukometpatienten mit und ohne allergische Konjunktivitis über einen Zeitraum von 14 Tagen verglichen und eine Zunahme dieser Symptome beobachtet<sup>65</sup>.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte weder eine Zunahme noch ein Unterschied in der Wahrnehmung dieser Symptome zwischen Kontroll- und Studiengruppe beobachtet werden. Das mag zum einen dadurch zu erklären sein, dass in der Studie von Costagliola et al. die Befragung nach einem relativ kurzem Zeitraum von 14 Tagen beendet wurde<sup>65</sup>, während in der vorliegenden Studiengruppe die antiglaukomatöse Tropftherapie bereits mehrere Monate appliziert wurde und sich die Patienten daher bereits an die unterschiedlichen Symptome gewöhnt und diese nicht mehr als störend empfanden, wie es z. B. auch beim Tragen von Kontaktlinsen nach einer Eingewöhnphase von mehreren Wochen der Fall ist.

Andere Veränderungen die sich sowohl auf der konjunktivalen als auch auf kornealen Oberfläche abspielen, die Zu- oder Abnahme von Entzündung- oder Gobletzellen durch Impressionszytologie, wurden in dieser Studie nicht untersucht. Objektive Veränderungen, welche mittels Spaltlampenuntersuchung erhoben wurden, dienten dazu akute Konjunktividen oder andere lokale Krankheitszustände am Auge nachzuweisen und ggf. dann den Patienten nachträglich aus der Studie auszuschließen.

#### IV. 5. Kontamination von Augentropfen

Die Angabe der Kontaminationsrate von Augentropfen und deren Applikationsflaschen variiert zwischen 2,2 und 34,8%, in Abhängigkeit der Anwendungsart und -dauer, Compliance und Alter des Patienten, Flaschengröße oder Untersuchung der Tropfen oder der Flaschenspitze<sup>72-74</sup>. Auch zwischen der Applikation durch Fachpersonal (Krankenschwestern / Ärzte) und Patienten muss deutlich unterschieden werden, wie in einer Arbeit von Rahman et al. erläutert wird<sup>75</sup>. Die Kontaminationsrate bei ambulanten Patienten, die eine eigenständige Applikation der Augentropfen durchführten, war signifikant höher, als die bei einer Applikation durch Fachpersonal (4% vs. 25%,  $p < 0,01$ ), auch wenn berücksichtigt werden muss, dass die untersuchte Zeitspanne bei den ambulanten Patienten aus Praktikabilitätsgründen um drei Tage (7 versus 3 Tage) verlängert war.

Rahman et al. untersuchten speziell die Kontaminationsrate konservierungsmittelfreier Augentropfen<sup>75</sup>. Hier beläuft sich die Kontaminationsrate von nicht-antibiotischen Augentropfen bei ambulanten Patienten auf 38%. Die Kontamination von Augentropfen kann zu ernsthaften Infektionen des Auges führen, vor allem wenn die isolierten Keime nicht zur normalen Standortflora der Konjunktiva gehören<sup>75</sup> und wenn die korneale oder konjunktivale Oberfläche durch topische Steroide nach postoperativen Eingriffen oder Verletzungen beschädigt ist.

Es wird auch postuliert, dass ältere Patienten mit vermindertem Sehvermögen und verminderter motorischer Koordination vermehrten Kontakt der Tropfenflasche mit Lidrändern und umgebender Haut haben als Fachpersonal oder jüngere Patienten, deren Koordinationsvermögen nicht vermindert ist<sup>75</sup>. Trotz dieser Argumentation konnten bei der vorliegenden Studie in der Altersgruppe der 60-80 Jährigen kein erhöhter Keimnachweis zwischen Kontroll- und Studiengruppe verzeichnet werden; Corynebakterien konnten in der Studiengruppe auf Blutagar sogar signifikant seltener nachgewiesen werden ( $p = 0,04$ ).

Man vermutet, dass Glaukompatienten, die mit topischer Tropftherapie behandelt werden, durch verunreinigte Augentropfen nicht nur eine vermehrte Anzahl von Keimen, sondern auch qualitativ unterschiedliche Keime aufweisen. Geht man von einer Standortflora aus, die das Wachstum pathogener Keime reduziert oder eindämmt, könnte ein verändertes Keimspektrum durch Kontamination das Wachstum speziell pathogener Keime fördern<sup>43,76,77</sup>. Glaukompatienten wären dann einem höheren postoperativen Risiko für Endophthalmitiden oder Keratitiden

ausgesetzt und benötigten evtl. eine unterschiedliche oder intensivere prä- oder perioperative antibiotische Prophylaxe als andere Patienten. Templeton et al. berichteten über drei Fälle von Keratitis nach Keratoplastik, welche durch verunreinigte Augentropfen verursacht waren<sup>78</sup>. Im Gegensatz dazu steht die Aussage, dass zum einen Konservierungsmittel, die in topischen Anästhetika oder Antiglaukomatosa verwendet werden, einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum von Bakterien ausüben<sup>79,80</sup> und zum anderen ein „wash-out“ Phänomen zu einer reduzierten Bakterienanzahl der Konjunktiva führt. Bei Glaukumpatienten mit regelmäßiger Tropftherapie müssten demnach wesentlich weniger Keime von der Konjunktiva isoliert werden können. In der vorliegenden Studie konnte unter dem Einfluss einer regelmäßigen Tropftherapie keine signifikante Keimreduktion (Keimnachweis Ja / Nein, Tabelle 11) beobachtet werden.

Beim sogenannten „wash-out“ Phänomen werden durch reflexartiges Sezernieren von Tränenflüssigkeit abgeschilferte Epithelzellen zusammen mit Bakterien vermehrt aus dem Auge gewaschen<sup>81</sup> und zusätzlich das Adhäsionsverhalten der Bakterien zu den Konjunktivalzellen verändert. Oguz et al. konnten jedoch unabhängig vom „wash-out“ Phänomen nachweisen, dass topische Anästhetika wie z. B. Proparacain einen antibakteriellen Effekt auf die Konjunktivalflora ausüben<sup>79</sup>. Den Einfluss des antibakteriellen Effektes durch topische Lokalanästhetika wurde in vorliegender Studie dahin gehend berücksichtigt, dass Patienten mit vorangegangener Applikation von Lokalanästhetika, wie sie z. B. bei Augendruckmessungen nötig sind, von der Studie ausgeschlossen wurden bzw. die Abstrichentnahme vor der entsprechenden Untersuchung stattfand. Das „wash-out“ Phänomen durch die topische Tropftherapie mag ein Grund dafür sein, dass in dieser Arbeit Glaukumpatienten, trotz einer in der Literatur<sup>60-62</sup> nachgewiesenen Kontaminationsrate von Augentropfen und deren Applikationsflaschen, qualitativ und quantitativ ein ähnliches Bakterienspektrum aufweisen wie Nichtglaukumpatienten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Bakterien zwischen Patienten mit und ohne regelmäßige Tropftherapie. Mit diesen Ergebnissen konnte die Sicherheit im Sinne der bakteriologischen Kontamination einer langfristigen Tropftherapie in-vivo belegt werden. Bisherige Studien beschrieben lediglich die Kontamination der Augentropfen oder der Flaschenspitze der Augentropfen<sup>73</sup>. Es konnte erstmals nachgewiesen werden, dass

Glaukumpatienten mit Langzeit-Tropftherapie keinen erhöhten qualitativen oder quantitativen Keimnachweis haben.

#### IV. 6. Antibiotikaresistenz

Weltweit wird eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen verzeichnet<sup>82-84</sup>. Die Wahl eines topischen Antibiotikums zur Therapie akuter bakterieller Infektionen wird oft empirisch getroffen, ohne dass die Ergebnisse des Antibiogramms abgewartet werden. Des Weiteren kommen topische Antibiotika in der prä- und perioperativen Phase zur prophylaktischen Reduktion des intraokularen Infektionsrisikos zum Einsatz<sup>57,56</sup>. Eine Umfrage, durchgeführt unter 1300 Mitgliedern der *American Society of Cataract and Refractive Surgeons*, hat bestätigt, dass 96% der Mitglieder prä- und perioperative Antibiosen bei Kataraktoperationen einsetzen<sup>83</sup>. Dieses Vorgehen birgt das Risiko der Resistenzbildung gegenüber häufig eingesetzten Antibiotika. Das Ausmaß der Antibiotikaresistenz variiert in Abhängigkeit der hausinternen Klinikstandards, Indikationsstellung und der länderspezifischen Antibiotikaverfügbarkeit stark von Klinik und Region<sup>85-88</sup>.

KNS sind die am häufigsten nachgewiesenen Keime der Konjunktivalflora. In der Kontroll- und Studiengruppe dieser Arbeit wurden 52% und 44% nachgewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass KNS hoch resistent gegenüber Penicillin (Kontroll- und Studiengruppe jeweils 96% und 93%,  $p = 0,648$ ) sind, was mit Ergebnissen von anderen Arbeiten<sup>89,90</sup> übereinstimmt.

Im Gegensatz dazu waren in dieser Studie in der Kontroll- und Studiengruppe alle Isolate sensibel gegenüber Vancomycin (jeweils 100%) und Imipenem (jeweils 98%). Bei den Cephalosporinen zeigten KNS gegenüber Cefotaxim eine höhere Sensibilität (jeweils 79% und 83% für Kontroll- und Studiengruppe) als gegenüber Ceftazidim (jeweils 46% und 56% für Kontroll- und Studiengruppe). nachgewiesen wurden<sup>85,86</sup>.

Vorliegende Ergebnisse zeigen, dass weder bei Glaukom- noch bei Nichtglaukumpatienten eine erhöhte Prävalenz einer Besiedelung mit multiresistenten Keimen nachweisbar ist. Jedoch muss erwähnt werden, dass im Vergleich zu den Arbeiten von Alexandrakis et al. und Goldstein et al. Bakterienisolate von Patienten mit nachgewiesenen Infektionen gewonnen wurden<sup>72-73</sup>, während die Patienten der vorliegenden Studie ohne Nachweis klinisch manifester Augeninfektionen waren. Zusätzlich muss man beachten, dass in-vitro durchgeführte Sensibilitätsprüfungen, wie sie in dieser Studie angewandt wurden,

nicht gleichwertig auf in-vivo Verhältnisse übertragen werden können. Die Antibiotikumkonzentration wie sie im Kirby-Bauer Antibiogramm zur Anwendung kommt, basiert auf einer Antibiotikumkonzentration im Serum. Die minimale Hemmkonzentration im Antibiogramm nach Kirby-Bauer beträgt 4-64 µg/ml und entspricht der Hälfte der sicheren erreichbaren Serumkonzentration. Die typische Konzentration von topisch applizierten Gyrasehemmern z. B. beträgt 3-5 mg/ml. Die Antibiotikumkonzentration in Tränen eine Stunde nach Einzelgabe von 0,5% topisch appliziertem Gyrasehemmer beträgt 35-221 µg/ml; bereits nach 4 Stunden verringert sich dieser Wert auf 17 µg/ml. Das „wash-out“ Phänomen und die unterschiedlich häufige Anwendung von topischen Antibiotika kann daher zu einer veränderten Konzentration im Bereich der Konjunktiva führen. Obwohl es wenig Information zur Antibiotikumkonzentration in Tränenflüssigkeit gibt, ist die in-vitro Sensibilitätsprüfung nach Kirby-Bauer das Standardverfahren zur Resistenzprüfung von Antibiotika und dient als Richtlinie für die klinische Anwendung zur testgerechten Antibiotikagabe. Zu Vermeidung von Resistenzen sollte daher eine testgerechte Antibiotikagabe für begrenzte Zeit erfolgen.

Im Falle von geplanten Operationen bei Glaukompatienten ist im Vergleich zu Nichtglaukompatienten nach den Ergebnissen dieser Studie auf keine besondere Unterscheidung bzgl. der prophylaktischen Antibiotikagabe zu achten. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime waren KNS sowohl bei Glaukom- also auch bei Nichtglaukompatienten. Gegenüber Penicillin sind KNS resistent, höchste Sensitivität sowohl bei Glaukom- als auch bei Nichtglaukompatienten besteht gegenüber Vancomycin und Imipenem (100% und 98%), und unter den Gyrasehemmern besteht höchste Sensitivität gegenüber Levofloxacin und Norfloxacin (92% und 84%).

#### IV. 7. Risikofaktoren des Glaukoms

##### *Alter und Glaukom*

In der Prävalenzrate von Glaukomerkrankungen bestehen ethnische Unterschiede wie in vielen populations-basierten großen Studien wie z. B. in der *Beaver Dam Eye Study*<sup>91</sup>, *Baltimore Eye Study*<sup>92</sup>, *Blue Mountains Eye Study*<sup>93</sup>, *Rotterdam Study*<sup>94</sup> oder im *Melbourne Visual Impairment Project*<sup>95</sup> nachgewiesen werden konnte. Die *Los Angeles Latino Eye Study* (LALES)<sup>96</sup> berichtet über eine hohe Prävalenz von Offenwinkelglaukomen (4,7%) bei Lateinamerikanern mexikanischen Ursprungs in

den USA, die vergleichbar ist mit Afro-Amerikanern und signifikant höher ist als die von Weißen ohne spanische Herkunft. Die allgemein anerkannten Risikofaktoren für das Offenwinkelglaukom sind u.a. hohes Alter, erhöhter Augeninnendruck, positive Familienanamnese und ethnische Herkunft<sup>95,97,98</sup>.

Im *Melbourne Visual Impairment Projekt*<sup>95</sup> konnte gezeigt werden, dass Patienten im Alter von 70-79 Jahren ein 12-fach höheres 5-Jahres-Risiko haben an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken, als Patienten im Alter von 40-49 Jahren. In vorliegender Studie sind die Patienten der Studiengruppe signifikant älter als die der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,000$ ) und Rentner bilden die größte „Berufsgruppe“; wobei jedoch der beobachtete Zusammenhang zwischen Berufsgruppenzugehörigkeit und Glaukomerkrankung (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,000$ ) am ehesten durch das höhere Lebensalter der Patienten zu erklären ist.

#### *Diabetes mellitus und Glaukom*

Die Beziehung zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten von Offenwinkelglaukomen wird kontrovers diskutiert. Vier populations-basierte Studien (*Baltimore Eye Study*<sup>92</sup>, *Rotterdam Study*<sup>97</sup>, *Proyecto VER*<sup>99</sup> and *Visual Impairment Project*<sup>95</sup>) fanden keinen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Offenwinkelglaukom, wohingegen drei andere große Studien (*Beaver Dam Eye Study*<sup>100</sup>, *Blue Mountain Eye Study*<sup>93</sup> und *Nurses Health Study*<sup>101</sup>) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Prävalenz von Offenwinkelglaukomen nachweisen konnten. Die *Los Angeles Latino Eye Study (LALES)*<sup>96</sup> hat diese Thematik bei Lateinamerikanern untersucht. Von insgesamt 5894 Patienten betrug der Anteil an Amerikanern mexikanischen Ursprungs 94,7%, davon wurden 76% außerhalb der USA geboren. *LALES* belegt, dass Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus unabhängig ein signifikant höheres Risiko besitzen an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken ( $p = 0,03$ ). Zugleich korreliert eine längere Krankheitsdauer von Diabetes mellitus  $\geq 15$  Jahren mit einem höheren Risiko für ein Offenwinkelglaukom ( $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der *Baltimore Eye Studie*<sup>92</sup>, die keinen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem Offenwinkelglaukom nachweisen konnte, wobei hier der Anteil von Afro-Amerikanern jedoch nur 45% betrug. Die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse wird zum Teil mit unterschiedlichen Definitionen von Diabetes mellitus (Medikamenteneinnahme, Blutzuckerwerten, anamnestischer Diabetes mellitus, insulinpflichtiger und nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus), und für

unterschiedliche Definitionen für das Offenwinkelglaukom erklärt. *Proyecto VER*<sup>99</sup> untersuchte eine ähnliche Population wie in *LALES*, konnte aber keinen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem Offenwinkelglaukom finden. Obwohl beide Studien Lateinamerikaner untersuchten, hatten in der *Proyecto VER* Studie 40% der Probanden, im Vergleich zu 5,3% in der *LALES* Studie, ursprünglich amerikanische Vorfahren.

In vorliegender Studie wurde von einem Diabetes mellitus ausgegangen, wenn eine medikamentöse Therapie (insulinpflichtiger und nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus) vom Patienten berichtet wurde. Auch die Definition für Glaukom ist hier sehr weit gefasst, zwischen den unterschiedlichen Formen (primär, sekundär, Offenwinkelglaukom, Engwinkelglaukom etc.) wurde nicht unterschieden. Die vorliegende Studie zeigt ein signifikant häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus ( $\chi^2$ - Test,  $p = 0,033$ ) bei Glaukompatienten im Vergleich zur Nichtglaukompatienten. Der entdeckte Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Glaukomerkrankung sowie der Zusammenhang zwischen Hypertonus und Glaukomerkrankung ( $\chi^2$ - Test,  $p = 0,040$ ) ist jedoch am ehesten auf das höhere Lebensalter der Glaukompatienten zurückzuführen (Zusammenhang zwischen Alter und Glaukom:  $p = 0,000$  und für den Zusammenhang zwischen Alter und Hypertonus:  $p = 0,008$ , Mann-Whitney-U-Test).

## V. Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziel der Studie:** Das Wissen um die Keimbesiedelung der Konjunktiva ist essenziell für die richtige Therapie bakterieller okularer Infektionen wie z. B. der Endophthalmitis. Unterschiedliche Faktoren wie Alter, trockene Augen, Umweltfaktoren und v.a. der Einsatz von Augentropfen können zu einer Veränderung der Konjunktivalflora führen. Eine Veränderung der Standortflora kann das Wachstum pathogener, virulenter Keime begünstigen, was vor allem nach Operationen oder Traumata zu signifikanten Infektionen führen kann. Während die Normalflora in zahlreichen Studien beschrieben und der Einfluss von Augentropfen auf die okularen Oberflächenstrukturen ausreichend bekannt ist, gibt es keine Studien, die den Unterschied der Keimbesiedelung und deren Resistenzspektrum zwischen Glaukompatienten und Patienten ohne Langzeit-Tropftherapie mit der Fragestellung untersucht hat, ob Glaukompatienten in Mexiko einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

**Material:** Zu diesem Zweck wurden im *Hospital General de México* (Mexiko-Stadt) Konjunktivalabstriche von 110 Patienten ohne Tropftherapie (Kontrollgruppe) und von 90 Patienten mit antiglaukomatöser topischer Tropftherapie (Studiengruppe) entnommen. Die Abstriche wurden auf Blut- und Kochblutagar kultiviert. Qualitative und quantitative Unterschiede der Keime und deren Resistenzspektrum sowie Unterschiede im Alter, Beruf, Begleiterkrankungen und subjektive Empfindungsstörungen wurden zwischen Patienten der Kontroll- und Studiengruppe untersucht.

**Ergebnisse:** Die isolierten Keime der Kontroll- und Studiengruppe entsprachen der in der Literatur beschriebenen Standortflora der Konjunktiva. Es bestand zwischen Kontroll- und Studiengruppe kein signifikanter Unterschied sowohl in Bezug auf Anzahl und Art als auch in Bezug auf die Resistenzrate der jeweiligen Keime. Glaukompatienten litten signifikant häufiger an Diabetes mellitus und Hypertonus als Nichtglaukompatienten, was mit einem signifikant höheren Lebensalter der Studiengruppe erklärt werden kann. Die Studiengruppe gab subjektiv nicht mehr irritative Symptome am Auge an als die Kontrollgruppe.

**Schlussfolgerung:** Glaukompatienten mit einer Langzeit-Tropftherapie (> 1 Monat) in Mexiko-Stadt haben kein erhöhtes Risiko an pathogenen oder multiresistenten Keimen zu erkranken. Eine erweiterte prä- oder perioperative antibiotische Prophylaxe ist im Vergleich zu anderen Patientengruppen somit nicht notwendig.



## VI. Literaturverzeichnis

1. Aaberg T, Flynn H, Schiffmann J, Newton J: Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1004-1010
2. Raen M, Sandvik GF, Drolsum L: Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2011
3. Sandvig KU, Dannevig L: Postoperative endophthalmitis: establishment and results of a national registry. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1273-80
4. Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, Huber-Spitz V, Klauß V, Kramer A, Pitten FA, Pleyer U, Zeitz J: Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden *Hyg Med* 2003 28: 447-460 and <http://www.dog.org>. Erratum in *Hyg Med* 28(12):511
5. Behrens-Baumann W: Aktuelle Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis, German Medical Science GMS Publishing House, 2009, pp Doc09docH 5.1 DOI: 10.3205/09doc021, URN: urn:nbn:de:0183-09doc0211 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>)
6. Geyer O: Microbial contamination of medication used to treat glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79: 376-379
7. Kleinfeld J: Effects of topical anaesthetics on growth of microorganisms. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 712-715
8. WHO: Magnitude and causes of visual impairment, WHO, 2004
9. Resnikoff S: Global data on visual impairment in the year 2002, *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, pp 844-851
10. Thygefors B, Négrel A-D: The global impact of glaucoma. *Bulletin of the World Health Organization* 1994; 74: 323-326
11. Mailer CM: Glaucoma. An argument that began with Aristotle. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 623-6
12. Frezzotti R: The glaucoma mystery from ancient times to the 21st century. The glaucoma mystery: ancient concepts. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000; 232
13. Eckart WU: *Geschichte der Medizin*, 5 Edition, Springer Verlag, 2005
14. Blatz DR: *Medizinische Mikrobiologie und Immunologie systematisch*. Bremen, Uni-Med. 1999, 1999
15. Gupta V, Gupta S, Dhawan M, Sharma A, Kapoor KS, Sihota R: Extent of asymmetry and unilaterality among juvenile onset primary open angle glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011
16. Sellem E: [Genuine adult unilateral glaucomas: true or false]. *J Fr Ophtalmol* 2010; 33: 268-72
17. Grehn F: *Augenheilkunde*, 29 Edition, Springer Verlag, 2005
18. Augustin AJ: *Augenheilkunde*, 2 Edition. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 2001
19. Inhetvin-Müller C: *Glaukom, Augenheilkunde*. Edited by Collins JF, Augustin AJ, 1997, pp 251-279
20. Axenfeld T: *Lehrbuch der Augenheilkunde*. Edited by Pau H, 1992, pp 467-495
21. Tarek ME, Spaeth GL: *The Glaucomas - Concepts and Fundamentals, Medical Therapy for Glaucoma*. Edited by Zimmermann T, 1999, pp 227-246

22. Camras CB: Mechanism of the prostaglandin-induced reduction of intraocular pressure in humans. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1995; 23: 519-25
23. Thieme H, Schimmat C, Munzer G, Boxberger M, Fromm M, Pfeiffer N, Rosenthal R: Endothelin antagonism: effects of FP receptor agonists prostaglandin F<sub>2</sub>alpha and fluprostenol on trabecular meshwork contractility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 938-45
24. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G: *Medizinische Mikrobiologie*, 8 Edition. München, Jena, Urban & Fischer Verlag, 2001
25. Hahn H, Falke D, Kaufmann S, Ullmann U: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 2004
26. Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G: *Medizinische Mikrobiologie, Die Familie der Micrococcaceae*, 7 Edition. Edited by Peters G, Pulverer G, Gustav Fischer, 1994
27. Burkhardt F: *Mikrobiologische Diagnostik, Micrococcaceae*. Edited by Peters G, Schuhmacher-Perdreau F, Thieme, 1992
28. Fahmy JA: Bacterial flora of the normal conjunctiva. II. Methods of obtaining cultures. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 237-53
29. Herde J, Tost M, Wilhelms D, Hohne C, Thiele T: [Perioperative conjunctival flora]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 209: 13-20
30. Mino de Kaspar H, Kollmann M, Klauss V: Endophthalmitis; Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen für Therapie und Prognose. *Ophthalmologe* 1993; 90: 726-736
31. Thiel HJ, Schumacher U: [Normal flora of the human conjunctiva: examination of 135 persons of various ages]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205: 348-57
32. Thiel HJ, Schuhmacher U: Über die Standortflora der menschlichen Bindehaut: Untersuchungen von 135 Personen unterschiedlichen Alters. *Klin. Mbl. Augenheilkunde* 1994; 205: 348-357
33. v. Glawogger F: Mikroorganismen aus Konjunktivalabstrichen *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1096; 30-32
34. Rubio EF: Climatic influence on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery. *Eye* 2004; 18: 778-84
35. Martins EN, Alvarenga LS, Hofling-Lima AL, Freitas D, Zorat-Yu MC, Farah ME, Mannis MJ: Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients. *Cornea* 2004; 23: 136-42
36. McNatt J: Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1448-1450
37. Seibel W: Bakteriologische Befunde in Bindehautabstrichen. *Klin. Mbl. Augenheilkunde* 1983; 183: 60-62
38. Perkins RE, Kundsinn RB, Pratt MV, Abrahamsen I, Leibowitz HM: Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *J Clin Microbiol* 1975; 1: 147-9
39. Locatcher-Khorazo D, Gutierrez E: Eye infections following cataract extraction, with special reference to the role of *Staphylococcus aureus*. *Am J Ophthalmol* 1956; 41: 981-7
40. Locatcher-Khorazo D, Gutierrez E: Bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. A study of normal, infected eyes and environment. *Arch Ophthalmol* 1960; 63: 774-87

41. Locatcher-Khorazo D, Sullivan N, Gutierrez E: Staphylococcus aureus isolated from normal and infected eyes. Phage types and sensitivity to antibacterial agents. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 370-7
42. Hsu C-Y, Wiseman G: Antibacterial substances from staphylococci. *Can J Microbiol* 1967; 13: 947-955
43. Van der Waaij D, Van der Waaij BD: The colonization resistance of the digestive tract in different animal species and in man; a comparative study. *Epidemiol Infect* 1990; 105: 237-43
44. Amon M, Hirschl AM, Freyler H: [Differences in the pathogen spectrum of the conjunctival sac before and after irrigation of the lacrimal apparatus]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 199: 330-2
45. Behrens-Baumann W: Bakterienflora der Lider nach präoperativer Desinfektion. *Klin. Mbl. Augenheilkunde* 1988; 192: 40-43
46. Capriotti JA, Pelletier JS, Shah M, Caivano DM, Ritterband DC: Normal ocular flora in healthy eyes from a rural population in Sierra Leone. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 81-4
47. de Kaspar HM, Kreidl KO, Singh K, Ta CN: Comparison of preoperative conjunctival bacterial flora in patients undergoing glaucoma or cataract surgery. *J Glaucoma* 2004; 13: 507-9
48. Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Shimomura Y, Harino S, Sawa M: A high incidence of Staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2167-71
49. Rummelt V, Boltze HJ, Junemann A, Rollinghoff M, Naumann GO: [Persistence and transient conjunctival pathogen colonization before planned intraocular interventions]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 201: 231-3
50. Locatcher-Khorazo D: The effect on the ocular bacterial flora of local treatment with chloromycetin (chloramphenicol), terramycin or penicillin-streptomycin ophthalmic ointments in preoperative cataract cases and miscellaneous infections. *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 475-9
51. Hallermann W, Laqua H: [Preoperative infection prevention]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1971; 158: 339-42
52. Krause L, Bechrakis NE, Heimann H, Kildal D, Foerster MH: Incidence and outcome of endophthalmitis over a 13-year period. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 88-94
53. Ng JQ, Morlet N, Pearman JW, Constable IJ, McAllister IL, Kennedy CJ, Isaacs T, Semmens JB: Management and outcomes of postoperative endophthalmitis since the endophthalmitis vitrectomy study: the Endophthalmitis Population Study of Western Australia (EPSWA)'s fifth report. *Ophthalmology* 2005; 112: 1199-206
54. Behrens-Baumann W, Dobrinski B, Zimmermann O: [Bacterial flora of the eyelids following preoperative disinfection]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 192: 40-3
55. Apt LI, SJ. Yoshimori, R. Spierer, A.: Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989; 96: 289-292
56. Masket S: Preventing, diagnosing and treating endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 725-726
57. Liesegang T: Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataract. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 68-74
58. Grimes SM, CE: Trevino, S. : Preoperative antibiotic and povidone-iodine preparation of the eye. *Ann Ophthalmol* ??? 1991; 23: 264.266

59. Isenberg S, Apt R, Khwarg S: Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiv with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1340-1342
60. Binder C, de Kaspar HM, Engelbert M, Klauss V, Kampik A: [Bacterial colonization of conjunctiva with *Propionibacterium acnes* before and after polyvidon iodine administration before intraocular interventions]. *Ophthalmologie* 1998; 95: 438-41
61. Binder CA, Mino de Kaspar H, Klauss V, Kampik A: [Preoperative infection prophylaxis with 1% polyvidon-iodine solution based on the example of conjunctival staphylococci]. *Ophthalmologie* 1999; 96: 663-7
62. Benjamin KW: Toxicity of ocular medications. *Int Ophthalmol Clin* 1979; 19: 199-255
63. Cvenkel B, Ihan A: Ocular surface changes induced by topical antiglaucoma monotherapy. *Ophthalmologica* 2002; 216: 175-9
64. Campagna P, Macri A, Rolando M, Calabria G: Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997: 53
65. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C, Fusco R, Parmeggiani F, Di Giovanni A: Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 809-14
66. Smith-Thomas L, Moustafa M, Spada CS, Shi L, Dawson RA, Wagner M, Balafa C, Kedzie KM, Reagan JW, Krauss AH, Woodward DF, MacNeil S: Latanoprost-induced pigmentation in human iridial melanocytes is fibroblast dependent. *Exp Eye Res* 2004; 78: 973-85
67. Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagoz Y, Akgun U, Nurozler A, Koc F, Kasim R, Duman S: Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 246-8
68. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 327-35
69. Steuhl KP: Ultrastructure of the conjunctival epithelium. *Dev Ophthalmol* 1989; 19: 1-104
70. Alm A, Stjernschantz J: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1995; 102: 1743-52
71. Burstein NL: The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985; 104 ( Pt 4): 402-9
72. Aslund B, Olson OT, Sandell E: Studies on in-use microbial contamination of eye drops. *Acta Pharm Suec* 1978; 15: 389-94
73. Porges Y, Rothkoff L, Glick J, Cohen S: Sterility of glaucoma medications among chronic users in the community. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20: 123-8
74. Tasli H, Cosar G: Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9: 162-4
75. Rahman MQ, Tejwani D, Wilson JA, Butcher I, Ramaesh K: Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 139-41

76. Beachey EH: Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface. *J Infect Dis* 1981; 143: 325-45
77. Hsu C, Wiseman GM: Antibacterial substances from staphylococci. *Can J Microbiol* 1967; 13: 947-55
78. Templeton WC, 3rd, Eiferman RA, Snyder JW, Melo JC, Raff MJ: Serratia keratitis transmitted by contaminated eyedroppers. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 723-6
79. Oguz H, Oguz E, Karadede S, Aslan G: The antibacterial effect of topical anesthetic proparacaine on conjunctival flora. *Int Ophthalmol* 1999; 23: 117-20
80. Tebbs SE, Elliott TS: A novel antimicrobial central venous catheter impregnated with benzalkonium chloride. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 261-71
81. Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW: Bacterial flora of the normal conjunctiva. I. Topographical distribution. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974; 52: 786-800
82. Hori Y, Nakazawa T, Maeda N, Sakamoto M, Yokokura S, Kubota A, Inoue T, Nishida K, Tano Y: Susceptibility comparisons of normal preoperative conjunctival bacteria to fluoroquinolones. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 475-9
83. Liesegang TJ: Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 68-74
84. Ness T: [Multiresistant bacteria in ophthalmology]. *Ophthalmologe* 2010; 107: 318-22
85. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D: Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000; 107: 1497-502
86. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ: Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999; 106: 1313-8
87. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN: In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. *Ophthalmology* 1999; 106: 80-5
88. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y: Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 842-7
89. Davis JL, Koidou-Tsiligianni A, Pflugfelder SC, Miller D, Flynn HW, Jr., Forster RK: Coagulase-negative staphylococcal endophthalmitis. Increase in antimicrobial resistance. *Ophthalmology* 1988; 95: 1404-10
90. Ta CN, Chang RT, Singh K, Egbert P, Shriver E, Blumenkranz M, Miño de Kaspar H: Antibiotic resistance patterns of ocular bacterial flora. *Ophthalmology* 2003; 110: 1946-1951
91. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ: Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 1499-504
92. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A: Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995; 102: 48-53
93. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR: Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104: 712-8
94. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A: Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 1271-5

95. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR: Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3783-9
96. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP: Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 227-232 e1
97. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT: Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1827-31
98. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B: Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85-93
99. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R: The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1819-26
100. Klein BE, Klein R, Jensen SC: Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994; 101: 1173-7
101. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE: Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 2006; 113: 1081-6

## VIII. Dank

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik, Direktor der Augenklinik für die Ermöglichung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. V. Klauß danke ich für die Überlassung des Themas und für den wertvollen Hinweis, mich bezüglich einer Doktorarbeit im Ausland an Frau Dr. H. Miño de Kaspar zu wenden.

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. U. Schaller, Leiter der Augenambulanz der Augenklinik, der die Betreuung als Doktorvater an Stelle von Herrn Prof. Klaus übernommen hat und somit den Abschluss dieser Arbeit ermöglichte.

Frau Dr. rer. nat H. Miño de Kaspar möchte ich ganz besonders danken. Sie hat das Thema dieser Arbeit vorgeschlagen und den Kontakt zum Departamento de Oftalmología zu Frau Prof. Dr. med. G. Tenorio hergestellt. Frau Dr. Miño de Kaspar ermöglichte es mir einen Monat an der renommierten *University of Stanford* die grundlegenden Techniken der mikrobiologischen Diagnostik zu erlernen. Des Weiteren möchte ich mich herzlich für ihre Geduld, die sie während des langen Zeitraums bis zum Abschluss dieser Arbeit aufgebracht hat, für die hervorragende Betreuung und für die schnelle und effektive Hilfe bei allen aufgetretenen Problemen die während der Fertigstellung der Doktorarbeit aufgetreten sind. Estimada Herminia, muchas gracias por todo!

Herrn Carlo Ingrosso danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Suche und Beschaffung von Literatur.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. G. Tenorio, Direktorin des *Departamento de Oftalmología*, die mir bei Problemen vor Ort immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Danken möchte ich auch ihrem ärztlichen Team v.a. Herrn Dr. med. Jose Chavez, Frau Dr. med. Olivia Cortez und Frau Dr. med. Fani Lara, für die freundliche Zusammenarbeit, die Hilfe bei der Rekrutierung von Glaukompatienten und die vielen interessanten Einblicke, die ich während der Assistenz bei zahlreichen Operationen gewinnen konnte.

Des Weiteren gilt meinem Dank Emmanuel Solorio Rodriguez und seinem Team der *Unidad de Refracción y de Campimetría Refraction* für die Freundlichkeit während der täglichen Arbeit, der Hilfe bei der Rekrutierung der Nichtglaukumpatienten und v.a. für die vielen interessanten Gespräche.

Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Julieta Rojo Medina (*Hospital General de México, Banco de sangre*) danken, die mit ihrer Gastfreundlichkeit den Kontakt zu vielen neuen Freundschaften bereitete.

Ein ganz persönlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Federico Chavez, der während meines Aufenthaltes in Mexiko als guter Freund immer zu Hilfe war und bis heute ein wertvoller Kontakt nach Mexiko geblieben ist.

Ganz besonders möchte ich meinem guten Freund Fernando Contreras Melgoza danken, der durch seine Freundschaft meinen Aufenthalt in Mexiko-Stadt zu einem unvergesslich schönen Erlebnis gemacht hat. (Fer, muchas gracias por todo, no olvido que haces por mi. Espero el momento que vas a estar presidente de Mexico! Te deseo mucha suerte para tu destino!)

Meinen lieben Eltern möchte ich ganz herzlich für ihre bedingungslose immerwährende Unterstützung danken.