

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Abteilung für Epidemiologie, Präventiv- und Tropenophthalmologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Normalflora der Bindehaut Neugeborener in zwei Krankenhäusern in
Argentinien und Paraguay**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marcus Eder
Wasserburg a. Inn

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. V. Klauf
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. T. Löscher Prof. Dr. T. Nicolai
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. rer. nat. H. Miño de Kaspar
Dekan :	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	26.07.2007

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	5
ABKÜRZUNGEN	7
A. EINLEITUNG.....	8
A.1. Die Normalflora des Menschen und der menschlichen Bindehaut sowie ihre Funktion	9
A.1.1. Besiedelung des Menschen durch Bakterien; Unterscheidung von Kommensalen und pathogenen Keimen.....	10
A.1.2. Die Normalflora der menschlichen Körperoberfläche als Bestandteil der menschlichen Immunabwehr.....	10
Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus	10
Funktion der Normalflora des Menschen.....	11
Tropismus.....	12
Die Normalflora der menschlichen Bindehaut.....	12
A.1.3. Anatomie der vorderen Augenabschnitte und der Bindehaut (Konjunktiva).....	13
A.2. Mikrobiologische Untersuchung der Bindehaut Neugeborener.....	14
A.2.1. Die Untersuchung der Normalflora der gesunden Bindehaut Neugeborener	14
A.2.2. Normalfloraorganismen der Bindehaut Neugeborener	15
A.2.3. Die symptomatische Bindehaut des NG; Mikroorganismen der bakteriellen Konjunktivitis und <i>ophthalmia neonatorum</i>	16
A.3. Antibiotikasensibilität von Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken und von Staphylococcus aureus	18
A.3.1. Routinetestung der Antibiotikasensibilität und ihre Bedeutung für die optimale Behandlung von Augeninfektionen.....	18
A.3.2. Daten zur Prävalenz von Staphylokokken und deren Antibiotikasensibilität in unserer Studienregion.....	20
A.3.3. Das Prinzip und die Bedeutung des Agardiffusionstests	21
A.4. Mikrobiologische Untersuchung des unteren Genitaltraktes der Frau.....	21
A.4.1. Pathogene Mikroorganismen im unteren Genitaltrakt der Frau.....	22
A.4.2. Das Prinzip und die Bedeutung des Chlamydiennachweises im unteren Genitaltrakt der Frau	23
A.5. Hintergrundinformation über die Länder Argentinien und Paraguay	24
A.5.1. Länderinformation Argentinien.....	24
A.5.1. Länderinformation Paraguay.....	25
A.6. Ziele der Studie	26
B. Patienten, Untersuchungsmaterial und Untersuchungsmethoden	27
B.1. Design und Organisation der Studie.....	27
B.2. Patientenkollektiv und -rekrutierung.....	27
B.3. Probenentnahme, Beimpfung der Kulturmedien und Inkubation	28
B.3.1. Durchführung der Bindehautabstriche und ihre Weiterverarbeitung.....	28
B.3.2. Antibiotikasensibilitätstests der isolierten Staphylokokkenstämme	29
B.3.3. Abstriche aus dem unteren Genitaltrakt der Schwangeren	30
B.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung der Ergebnisse	31
B.5. Organisationsdiagramm des Studienaufbaus	32

C.	Ergebnisse	33
C.1.	Kulturergebnisse von Bindehautabstrichen der Neugeborenen	33
C.1.1.	Allgemeine und demographische Ergebnisse.	33
C.1.2.	Allgemeiner Vergleich der Kulturergebnisse aus Bindehautabstrichen von vaginal und per Sektio entbundenen Kindern.	35
C.1.3.	Allgemeiner Vergleich der Kulturergebnisse aus „frühen“ und „späten“ Abstrichen.	37
C.1.4.	Das Spektrum der aus Bindehautabstrichen isolierten Mikroorganismen.	40
C.2.	Ergebnisse der Antibiotikasensibilitätstestung von Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken und von <i>Staphylococcus aureus</i>	46
C.3.	Abstrichergebnisse aus Proben des unteren Genitaltraktes der schwangeren Mütter untersuchter Neugeborener	52
C.4.	Augenärztliche Nachsorgeuntersuchung	53
D.	Diskussion	54
D.1.	Kulturergebnisse aus den Bindehautabstrichen Neugeborener	54
D.1.1.	Das allgemeine Spektrum isolierter Normalfloraorganismen	54
D.1.2.	Vergleich der Kulturergebnisse aus früh und spät gewonnenen Bindehautabstrichen	55
D.1.3.	Vergleich des Normalfloraspektrums der Bindehaut NG abhängig vom Geburtsweg	55
D.1.4.	Prävalenzraten von Normalfloraorganismen, bzw. von pathogenen Mikroorganismen im entzündeten Neugeborenenauge	57
D.2.	Diskussion der Resistenzmuster isolierter Stämme von KNS und <i>Staphylococcus aureus</i> gegenüber häufig verwendeten Antibiotika im Vergleich mit Ergebnissen aus Arbeiten in anderen Ländern, und ihre klinische Bedeutung.	59
D.2.1.	Allgemeine Aspekte zum Resistenzverhalten isolierter Stämme von KNS und <i>Staphylococcus aureus</i>	59
D.2.2.	Antibiotikaempfindlichkeit gegenüber einzelnen Substanzklassen	60
D.2.3.	Diskussion der klinischen Bedeutung von Resistenztestergebnissen der Staphylokokkenstämme.	62
D.3.	Vergleich der Prävalenzraten von <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> sowie weiterer Vertreter (fakultativ) pathogener Erreger in vorliegender Studie mit Daten aus anderen Arbeiten als Kurzübersicht.	64
D.4.	Empfehlungen zur Prophylaxe- und Therapie von Augeninfektionen Neugeborener in der Studienregion und Übertragbarkeit dieser Empfehlungen auf die Therapie von Augeninfektionen bei Individuen jenseits des Neugeborenenalters; Kritikpunkte vorliegender Arbeit und Ausblick auf künftige Entwicklungen	65
E.	ZUSAMMENFASSUNG	71
F.	LITERATURVERZEICHNIS	72
G.	DANKSAGUNG	76
H.	VERÖFFENTLICHUNGEN	79
I.	LEBENS LAUF	80

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
α -haem.	alpha-haemolsierend
β -haem.	beta- haemolsierend
γ -haem.	gamma-haemolysierend
ARG	Argentinien
CES	Gruppe per Kaiserschnitt entbundener Neugeborener
CFU	(Colony forming units) Kolonie bildende Einheiten
d.h.	das heißt
et al.	et alteri
etc.	et cetera
KBE	Koloniebildende Einheiten
KNS	koagulase-negative Staphylokokken
NG	Neugeborene(r/s)
ON	ophthalmia neonatorum
p.p.	post partum, nach Geburt
PY	Paraguay
SEKTIO	Gruppe per Kaiserschnitt entbundener Neugeborener
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
US	Untersuchung
VAG	Gruppe vaginal entbundener Neugeborener
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

A. EINLEITUNG

Die Normalflora der Bindehaut des Neugeborenenauges stellt eine von zahlreichen wichtigen Schutzmechanismen des kindlichen Organismus dar, um das Eindringen schädlicher Mikroorganismen in das Auge zu verhindern. Sie besteht aus einem Spektrum bakterieller Mikroorganismen, welche in der Vergangenheit bei Neugeborenen (NG) jeweils in verschiedener Häufigkeit nachgewiesen werden konnten [14, 20, 43, 71, 79].

Der Ursprung dieser Normalflora auf der Bindehaut des Neugeborenen wird hauptsächlich in der Flora der mütterlichen Körperoberfläche ab dem Zeitpunkt der Geburt sowie in der bakteriellen Besiedelung des unteren Genitaltraktes der Mutter am Ende der Schwangerschaft vermutet.

Dementsprechend ergaben vorige Untersuchungen eine signifikant höhere Vielfalt an Mikroorganismen sowie auch höhere Bakterienzahlen in konjunktivalen Abstrichergebnissen bei vaginal entbundenen NG, verglichen mit per Sektio entbundenen NG. Gleiche Beobachtungen ließen sich auch bei jenen per Kaiserschnitt entbundenen NG machen, bei denen die Zeit des Blasensprunges mehr als drei Stunden zurücklag, verglichen zu NG, welche innerhalb von drei Stunden nach Blasensprung per Kaiserschnitt entbunden worden waren [43].

Überdies wurde in zurückliegenden Arbeiten in Abstrichergebnissen von „späten“ Sektiogeburten, bei denen der Blasensprung um mehr als drei Stunden zurücklag, ein Normalfloraspektrum nachgewiesen, das deutlich von Mikroorganismen des unteren Genitaltraktes der Frau geprägt war, wohingegen in Proben der „frühen“ Sektiogeburten mehr zur allgemeinen Hautflora zählende Mikroorganismen nachgewiesen wurden, Beobachtungen, welche wiederum die Hypothese der peri- und postnatalen Entstehung der Normalflora des Neugeborenen unterstützen [43, 71].

Bei Bindehautabstrichen vaginal entbundener NG zeigt sich üblicherweise eine deutliche Übereinstimmung des isolierten Bakterienspektrums mit typischerweise im unteren Genitaltrakt der Frau vorzufindenden Mikroorganismen.

Neben diesen beschriebenen Mechanismen endogener Übertragung mütterlicher Mikroorganismen auf das Kind wird eine Akquisition von Normalfloraorganismen durch Kontakt mit der natürlichen Umgebung (Mutter, Klinikpersonal und –ambiente, etc.) des Neugeborenen diskutiert. [43, 47, 79].

Klinische Bedeutung erlangt die Erforschung der Bindehautflora des Neugeborenenauges in Fällen von Entzündungssymptomen der Bindehaut, bei denen in vielen Fällen eine Akquisition pathogener Mikroorganismen des mütterlichen Genitaltraktes zugrunde liegt.

Die Prävalenz bestimmter pathogener, bzw. multiresistenter Keime auf der Bindehaut Neugeborener spiegelt in gewissem Maße die Häufigkeit jener Mikroorganismen innerhalb einer bestimmten Population wider, und die Erforschung von Prävalenzraten derartiger Keime spielt eine wesentliche Rolle für die erfolgreiche Behandlung von Augeninfektionen.

Vor diesem Hintergrund stellt die Untersuchung dieses Bakterienspektrums in Bindehautabstrichen von NG in zwei Krankenhäusern in Nordargentinien und Paraguay den Hauptgegenstand vorliegender Arbeit dar.

A.1. Die Normalflora des Menschen und der menschlichen Bindehaut sowie ihre Funktion

Bereits vom Zeitpunkt der Geburt werden die gesamte menschliche Körperoberfläche sowie die menschlichen Schleimhäute von Mikroorganismen besiedelt, wodurch der menschliche Körper einen Teil seiner Immunabwehr erhält. Auch am menschlichen Auge lassen sich, bereits zum Zeitpunkt der Geburt, Bakterien und Pilze auf der Bindehaut nachweisen, deren Zusammensetzung und Vielfalt sich mit dem Alter stetig verändert, und Einflüssen durch Umweltfaktoren (Hygiene, klimatische Einflüsse, etc.) unterworfen ist.

Da unter gewissen Bedingungen Mikroorganismen der Bindehaut – normalerweise eine schützende Platzhalterfunktion ausübend – Augeninfektionen hervorrufen können, steht die Erforschung der Normalflora der Bindehaut von Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen in zentralem Interesse zahlreicher Autoren weltweit [20, 43, 62, 65, 71].

Auch heute noch, im Zeitalter hochtechnisierter molekularbiologischer Nachweismethoden, finden konventionelle mikrobielle Kultur- und Nachweismethoden ihre Anwendung, um das Spektrum von Mikroorganismen der menschlichen Haut und Schleimhäute zu erfassen bzw. um anschließend mit Hilfe verschiedener Sensibilitätstests Mikroorganismen der Bindehaut auf ihre Antibiotikaempfindlichkeit zu testen.

Nur mit Hilfe derartiger Routinediagnostik lassen sich Aussagen über die Zusammensetzung der Normalflora und damit über optimale Prophylaxe und Therapie von Augeninfektionen in einer Population treffen, sodass eine initiale (empirische) Therapie mit der wirkungsvollsten antibiotischen Substanz sichergestellt werden kann.

In einem zweiten Schritt dient die bakteriologische Routinediagnostik und Sensibilitätstestung von Abstrichen des infizierten Auges der Modifikation einer empirisch begonnenen Antibiotikatherapie, was sich besonders in Fällen von keiner oder nur langsamer Besserung der Symptome als äußerst nützlich erweisen kann.

A.1.1. Besiedelung des Menschen durch Bakterien; Unterscheidung von Kommensalen und pathogenen Keimen

Im Jahre 1683 beschrieb der holländische Tuchhändler A. van Leeuwenhoek verschiedene Formen von Mikroorganismen im Zahnbelag, die sich mit Hilfe eines Mikroskops, welches aus einer Sammellinse mit nur sehr kleiner Brennweite bestand, beobachten ließen. Pasteur, in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts und schließlich Koch durch Formulierung der Henle-Koch Postulate 1890, trugen entscheidend dazu bei, dass die bei zahlreichen, schon lange bekannten Krankheiten nachgewiesenen Mikroorganismen für die Ätiologie der Krankheit verantwortlich gemacht wurden [47]

Durch die Weiterentwicklung der Infektionslehre kam man im letzten Jahrhundert zunehmend zu einem genauen Verständnis der Pathogenität und Virulenz von Bakterien als Krankheitserreger (auf welche an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll) aber auch zu der grundlegenden Unterscheidung zwischen Kommensalen (Mikroorganismen als normale Bewohner von Haut und Mukosa = Normalflora), pathogenen (schädlichen) Mikroorganismen (klassische Krankheitserreger) und den Opportunisten als fakultativ pathogene (bedingt schädliche) Mikroorganismen, welche bei geschwächter Abwehrlage des Wirtes Infektionen hervorrufen können, und welche gleichzeitig oftmals Keime der Normalflora sind [47, 79].

A.1.2. Die Normalflora der menschlichen Körperoberfläche als Bestandteil der menschlichen Immunabwehr

Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus

Allgemeine, oder auch als unspezifisch bezeichnete Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus beziehen sich auf eine Summe unterschiedlicher Wirtsresistenzfaktoren, welche die Fähigkeit eines Mikroorganismus, in den Wirt (z.B. in den menschlichen Organismus) einzudringen und ihm Schaden zuzufügen, herabzusetzen vermögen.

Neben der Besiedelung der menschlichen Haut durch Bakterien und Pilze in Form der sogenannten Normalflora als einer der wichtigsten unspezifischen Resistenzfaktoren (Kommensalenbesiedelung als Platzhalterfunktion), tragen auch eine Vielzahl weiterer Schutzmechanismen zu dieser unspezifischen Abwehr bei, wie zum Beispiel genetische Faktoren, natürliche Killerzellen sowie chemische und physikalische Barrieren.

Diese unspezifischen, ungerichteten Abwehrfaktoren stehen einem gerichteten Abwehrsysteem gegenüber, wie zum Beispiel der Bildung spezifischer Antikörper durch Lymphozyten, einer Untergruppe von Leukozyten (weißer Blutzellen). In einem äußerst komplexen Zusammenwirken gegenseitiger Aktivierungsmechanismen spielen somit sowohl spezifische als auch unspezifische Abwehrmechanismen eine entscheidende Rolle bei der menschlichen Immunabwehr (Abb. 1) [47, 79]

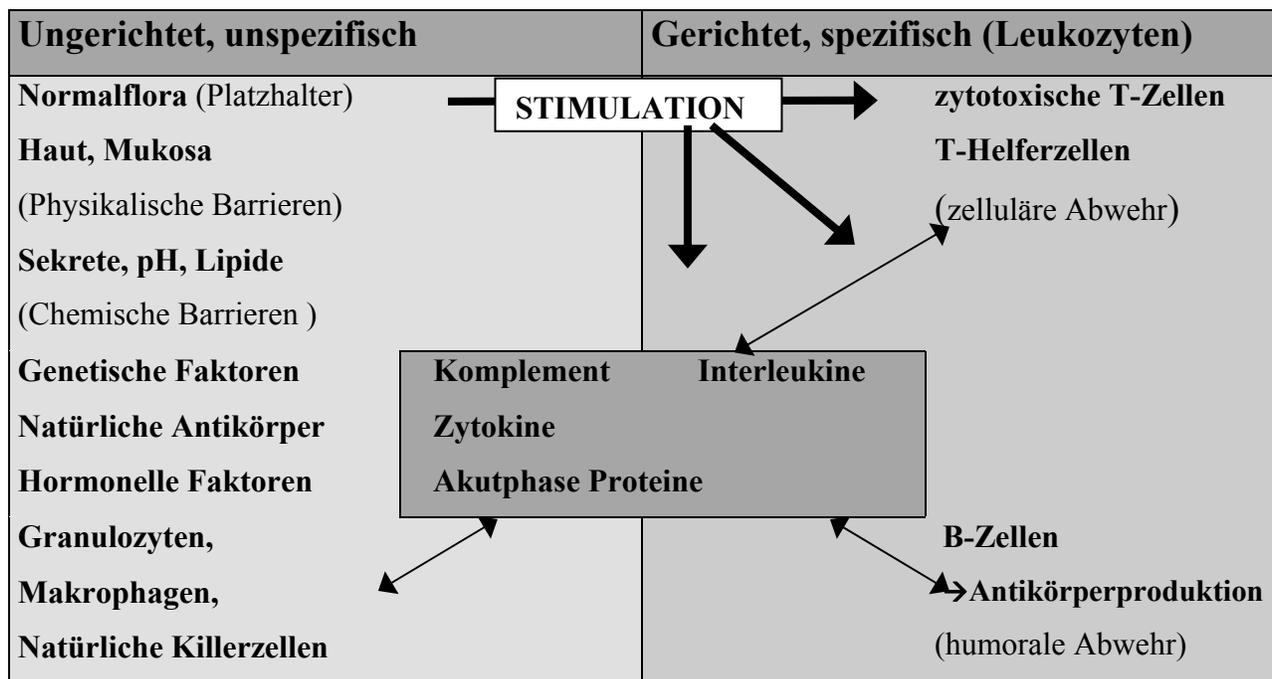


Abb. 1: Unspezifische und spezifische Mechanismen der menschlichen Immunabwehr und deren Zusammenwirken.

Funktion der Normalflora des Menschen

Die mikrobielle Flora auf den Häuten und Schleimhäuten des Wirtsorganismus kann in die Gruppe der permanent vorhandenen Normalflora (Platzhalter) unterteilt werden, welche ständig vorhanden ist und sich nach Störungen selbständig regeneriert, sowie in eine vorübergehende,

transiente Flora, welche den Wirt nur für einige Stunden bis Wochen besiedelt, und sich nicht selbständig regeneriert.

Die Keime der Normalflora leisten einen entscheidenden Beitrag zum Schutz des Wirtes vor der Besiedelung oder dem Eindringen pathogener (schädlicher) Mikroorganismen, was entweder durch Konkurrenz um die selben Nährstoffe oder Rezeptoren auf Geweben/Zellen des Wirtes (Tropismus), oder aber durch Bakterienprodukte, welche auf andere Keime teilweise toxisch wirken, zustande kommt.

Ein wichtiger, möglicherweise auch der bedeutendste Schutzeffekt der Normalflorakeime auf den Wirtsorganismus ist die ständige Stimulation des Immunsystems, welche die Reaktionsbereitschaft und Effektivität des menschlichen Abwehrsystems bei der Eliminierung pathogener Bakterien erhöht.

Antigene (Stoffe, welche eine Immunantwort auslösen, wie z.B. Mikroorganismen und ihre Produkte) müssen dem Immunsystem in einer geregelten Weise präsentiert werden, um eine adäquate Immunreaktion im menschlichen Organismus auszulösen. T-Lymphozyten erkennen Antigene nur dann, wenn sie auf der Oberfläche eines Makrophagen (oder einer antigenpräsentierenden Zelle) in Verbindung mit einem bestimmten Baustein (Klasse II Histokompatibilitätsmolekül = DR Molekül) präsentiert werden. Die Rate an DR-Molekül exprimierenden Monozyten bei Erwachsenen ist mit 75-85% relativ hoch und damit wesentlich höher als bei menschlichen Neugeborenen, neonatalen Mäusen und bei keimfreien Versuchstieren, was eine konstante Stimulation des Immunsystems durch die Normalflora nahe legt [47, 79]

Tropismus

Die Zusammensetzung der normalen mikrobiellen Flora an verschiedenen Stellen des menschlichen Körpers stellt sich unterschiedlich dar, was neben anderen Faktoren hauptsächlich mit der Affinität (Bindungsstärke) der Mikroorganismen an Rezeptoren unterschiedlicher Gewebszellen des menschlichen Organismus zusammenhängt (Tropismus, 47, 79).

Die Normalflora der menschlichen Bindehaut

Die Bindehaut des menschlichen Auges besitzt neben oben genannten Schutzfaktoren eine Reihe weiterer Mechanismen zur Verhinderung des Eindringens pathogener Mikroorganismen (z.B.

Tränenfilm und Lidschlag). Auch hier kommt Mikroorganismen der Normalflora, deren Zusammensetzung stark altersabhängig ist und von zahlreichen weiteren Einflüssen abhängig ist (regionale und klimatische Faktoren, Hygiene, Kontaktlinsentragen, etc.) eine besondere Bedeutung zu.

Zu den Hauptvertretern der menschlichen Bindehautflora gehören koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis*, etc.), *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus sp.*, ferner Streptokokken, *Neisseria sp.*, *Moraxella sp.* und *Enterobacteriaceae* [9, 11, 14, 15, 20, 29, 34, 46, 47, 48, 64, 71, 77, 79, 82], worauf in Kapitel A.2.2. näher eingegangen wird.

A.1.3. Anatomie der vorderen Augenabschnitte und der Bindehaut (Konjunktiva)

Die Bindehaut des Menschen erstreckt sich *als conjunctiva bulbi vom limbus corneae* (zur Hornhaut angrenzende Anteile) jeweils zur oberen und unteren Übergangsfalte (*fornix conjunctivae*) wo sie jeweils auf der oberen und unteren Lid- und Tarsusinnenseite in die *conjunctiva tarsi* übergeht.

Dabei steht die transparente Bindehaut nur mit dem Tarsus in fester Verbindung und ist andererseits frei verschieblich und lose mit der Unterlage verbunden, wobei sie die Lederhaut und die Meibomb-Drüsen bedeckt.

Obere- und untere Übergangsfalte dienen als faltenreiche Reserve für extreme Auenbewegungen. Im inneren Augenwinkel befindet sich eine Schleimhautduplikatur (*plica semilunaris*), und nasal davon die Karunkel (*caruncula lacrimalis*), ein hautähnliches Tränenwärzchen, welche vereinzelte Härchen und Drüsen besitzt.

Die *conjunctiva bulbi* besitzt ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel mit Becherzellen, deren Sekret der Anfeuchtung des Auges dient und einen wesentlichen Anteil des präkornealen Tränenfilms darstellt.

Die *conjunctiva tarsi* trägt ein mehrschichtiges Zylinderepithel, deren follikelähnliche Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen bei Entzündungen vergrößern und vorwölben können (Folikelschwellung) [66].

A.2. Mikrobiologische Untersuchung der Bindehaut Neugeborener

A.2.1. Die Untersuchung der Normalflora der gesunden Bindehaut Neugeborener

Eine fortwährende Untersuchung der mikrobiellen Normalflora des Auges Neugeborener innerhalb der letzten Jahrzehnte leistete einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis und zur Verhütung von Augeninfektionen von Neugeborenen.

Die Erforschung der mikrobiellen Flora der Bindehaut steht seit langem in zentralem Interesse der Neonatologie, in der man sich - unter anderem und in Zusammenarbeit mit Ophthalmologen und Mikrobiologen - mit der Prophylaxe und Behandlung der Neugeborenenkonjunktivitis auseinandersetzt, auf welche im Punkt **A.2.3** näher eingegangen wird.

Dabei ermöglicht die Kenntnis der häufig anzutreffenden Zusammensetzung der konjunktivalen Normalflora in einer Population zusammen mit klinischen Gesichtspunkten eine Abgrenzung der Infektionen durch Normalflorakeime (z.B. bei geschwächter menschlicher Abwehrlage) von Infektionen des Auges durch pathogene Mikroorganismen. Diese wichtige Unterscheidung ermöglicht nachfolgend die Auswahl und Anwendung der am besten geeigneten antibiotisch wirksamen Substanz zur Behandlung von Infektionen der vorderen Augenabschnitte bei Neugeborenen wie auch bei älteren Individuen [9, 17, 56, 73, 82].

Darüber hinaus herrscht im chirurgischen Bereich der Augenheilkunde großes Interesse an der Untersuchung der Normalflora des menschlichen Auges in allen Lebensabschnitten, wenn es darum geht, das Resistenzspektrum häufig nachgewiesener Keime gegenüber verschiedenen Antibiotika zu kennen, um vor und nach operativen Eingriffen am menschlichen Auge das wirkungsvollste Antibiotikum auszuwählen.

Studien über die Zusammensetzung der Normalflora des menschlichen Auges in verschiedenen Altersstufen, verbunden mit einer *in-vitro* Resistenztestung der isolierten Keime stellen hier eine wesentliche Grundlage für die Vermeidung schwerer postoperativer Augeninfektionen, besonders der gefürchteten Endophthalmitis, dar [46, 48, 56, 64, 65].

A.2.2. Normalfloraorganismen der Bindehaut Neugeborener

Bei einer Mehrheit der Autoren werden Mikroorganismen aus der Familie der Staphylokokken als die Hauptvertreter der Normalflora auf der Bindehaut Neugeborener beschrieben, welche sich mikroskopisch in der Färbung nach Gram als positiv reagierende Haufenkokken darstellen [14, 20, 43, 60, 62, 71, 82].

Bei den meisten Autoren werden dabei koagulase-negative Staphylokokken (KNS) als die am häufigsten vorzufindenden Bakterien des gesunden Neugeborenenauges genannt [14, 20, 43, 62, 71,82]. Dabei fasst der Begriff koagulase-negativ eine Reihe verschiedener Staphylokokkenspezies aufgrund ihrer gemeinsamen Eigenschaft zusammen, dass ihnen die Fähigkeit fehlt, das schädigende Enzym Koagulase (als wesentlicher Pathogenitätsfaktor) zu produzieren [47].

Staphylococcus aureus wird ebenfalls als ein sehr häufiger Vertreter der normalen Augenflora des Neugeborenen zitiert, wenn auch in geringerer Häufigkeit als KNS [43, 60, 71, 79, 82]. Letztere Bakterienspezies erweist sich jedoch klinisch bei Infektionen oftmals als äußerst virulent, da diesem Mikroorganismus zahlreiche gewebserstörende Pathogenitätsfaktoren zu eigen sind [47].

Allen Keimen der Familie *Staphylococcus* ist gemein, dass sie oftmals hohe Resistenzraten gegenüber verschiedenen Antibiotika aufweisen können. Aufgrund dieser Tatsache wurden in vorliegender Arbeit isolierte Staphylokokkenstämme in einem zweiten Schritt auf ihre Sensibilität gegenüber gebräuchlichen antibiotisch wirksamen Substanzen untersucht.

Weitere Studien der bakteriellen Besiedelung des menschlichen Auges, welche ihr Augenmerk auf anaerobe Mikroorganismen als Bestandteil der konjunktivalen Flora richteten [58, 71], konnten neben anderen Mikroorganismen *Propionibacterium sp* in 27% aller gesunden Augen nachweisen und außerdem zeigen, dass die Prävalenzrate dieses Bakteriums bei Erwachsenen signifikant höher lag als bei Kindern [71].

Weitere, häufig anzutreffende Keime der Normalflora des Neugeborenenauges sind α -hämolytische Streptokokken, *Corynebacterium sp.* und weitere gram-positive Stäbchen [43, 62, 71, 79, 82].

A.2.3. Die symptomatische Bindehaut des NG; Mikroorganismen der bakteriellen Konjunktivitis und *ophthalmia neonatorum*.

Einer Entzündung der Bindehaut (Konjunktivitis) können verschiedenste Ursachen zugrunde liegen, z.B. bakterielle, virale (Adenovirus, Herpesviren) oder durch Pilze verursachte Infektionen, physikalische, thermische oder chemische Reize, Traumen, anatomische Pathologien (Tränenabflussstörungen), Refraktionsfehler sowie allergische Reaktionen.

Zu den Symptomen einer Konjunktivitis zählen Schwellung (Chemosis) und hyperämische Reaktionen (oftmals mit Follikelbildung) der tarsalen Konjunktiva. Häufig lassen sich auch Lichtscheu (Photophobie), Lidkrampf (Blepharospasmus) und verstärkter Tränenfluss (Epiphora) beobachten, Symptome, welche die sogenannte Abwehrtrias des Auges bilden [66]. Bei Bindehautentzündungen in Kindern und Erwachsenen werden Fremdkörpergefühl und brennende Schmerzen beschrieben.

Bakterielle Konjunktivitis ist eine häufige Augenerkrankung im Neugeborenen- und Kindesalter die generell in vielen Fällen selbst limitierend verläuft, wobei der Einsatz einer wirksamen topischen antimikrobiellen Therapie jedoch die mit der Entzündung verbundene Zeitdauer verkürzen und weitere Komplikationen verhindern kann. Neben oben beschriebenen Allgemeinsymptomen zeigt sich in den meisten Fällen die Bildung eines eitrigen Sekretes, welches sich als eingetrocknete Borken an den Lidrändern beobachten lässt [55, 66].

Die Vielfalt an Mechanismen zur Krankheitsentstehung schließt Bakterien der Normalflora sowie kontaminierende Mikroorganismen der Bindehautoberfläche gleichermaßen mit ein, wenn die Erreger natürliche Barrieremechanismen der Schleimhaut überwinden und in der Epithelschicht eine von Individuum zu Individuum unterschiedlich schwer verlaufende entzündliche Reaktion auslösen [72].

Ferner lässt die Diagnose bestimmter klinischer Kardinalsymptome auf das Vorhandensein bestimmter Mikroorganismen schließen, wie z.B. Lymphfollikel in der tarsalen Bindehaut, welche auf eine Chlamydieninfektion hinweisen, und in Kombination mit Hornhautnarben und Entropium ein durch Chlamydien der Serovare A-C verursachtes Trachom andeuten.

Die Bildung eitriges Sekretes in hohem Maße kann einen Hinweis auf eine Infektion durch *Neisseria gonorrhoeae* andeuten.

In zahlreichen Studien der letzten Jahrzehnte wurden Bindehautabstriche von Neugeborenen, Kindern oder Erwachsenen mit akuter oder chronischer Entzündung des Auges untersucht, welche wiederum hohe Prävalenzraten koagulase-negativer Staphylokokken sowie von *Staphylococcus aureus* als fakultativ pathogene Mikroorganismen zeigen konnten [24, 68]. Diese Arbeiten über Mikroorganismen symptomatischer Augenabstriche erstreckten sich von Fällen äußerer Augeninfektionen bis hin zu Fällen post-traumatischer und post-operativer Endophthalmitis [9, 10, 21, 41, 43, 52, 58, 62].

Von der Gruppe dieser fakultativ pathogenen Mikroorganismen der Bindehautnormalflora unterscheidet man die Gruppe der pathogenen Bakterien.

Vertreter dieser Gruppe sind die bereits zuvor erwähnten hoch pathogenen Bakterienspezies *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*, welche jeweils beide für sich in der Lage sind, Entzündungen der Bindehaut hervorzurufen. Neben zahlreichen weiteren Erregern stellen sie in den meisten Fällen die Ursache einer *ophthalmia neonatorum* dar, einer Entzündung der Bindehaut mit Sekretion innerhalb der ersten 28 Lebenstage eines Neugeborenen.

Ophthalmia neonatorum stellt in den meisten Fällen das Ergebnis einer Übertragung im mütterlichen Genitaltrakt (nach erfolgtem Blasensprung) vorhandener pathogener Keime auf das Neugeborene vor oder während der Geburt dar und ist eine potentielle Erblindungsursache. Dieses Risiko besteht besonders in Fällen einer durch *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufenen Konjunktivitis oder Keratitis, aber auch bei Infektionen durch weitere Keime in ärmeren Regionen der Welt, in denen schlechte Hygienebedingungen mit zum Teil fehlenden Therapiemöglichkeiten vorherrschen [27, 30, 31, 49, 55, 66].

Im Zusammenhang sehr weitläufiger ätiologischer und epidemiologischer Gesichtspunkte dieser Augenentzündung mit pathogenen Mikroorganismen im unteren Genitaltrakt Schwangerer unterliegt die Infektionshäufigkeit teilweise bedeutenden regionalen und sozioökonomischen Unterschieden.

In den letzten Jahren sind in den europäischen Ländern durch Gonokokken hervorgerufene Entzündungen der Bindehaut selten geworden, was – neben anderen Maßnahmen - vor allem auf die weit verbreitete prophylaktische Verwendung von Silbernitratlösung zurückzuführen ist.

Gleichzeitig lässt sich jedoch eine steigende Inzidenz nicht durch Gonokokken verursachter Augenentzündungen beobachten, welche hauptsächlich durch zunehmende Verbreitung von *Chlamydia trachomatis* verursacht wird [61,79]. Dieser weltweit vorkommende Erreger wird häufig (und in vielen Industrie- und Entwicklungsländern zunehmend) als Ursache von akuten und chronischen Genitalinfektionen diagnostiziert [61,68].

Insgesamt beobachtet man in Regionen mit hohen Prävalenzraten sexuell übertragbarer Erkrankungen (sexually transmitted diseases, STDs) bei gebärenden Frauen auch hohe Inzidenzraten von *ophthalmia neonatorum* [51, 52].

A.3. Antibiotikasensibilität von Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken und von *Staphylococcus aureus*

Über die letzten Jahrzehnte hinweg wurde in weiten Feldern der Medizin eine weltweit steigende Prävalenz antibiotikaresistenter Staphylokokken beobachtet [3, D1a, 47, 77]. Die zunehmende Entwicklung multiresistenter koagulase-negativer Staphylokokken (KNS) und *Staphylococcus aureus* erfordert auch in der Augenheilkunde eine fortwährende Untersuchung dieser Mikroorganismen auf ihre Antibiotikasensibilität [1, 3, 28, 33, 35, 56].

A.3.1. Routinetestung der Antibiotikasensibilität und ihre Bedeutung für die optimale Behandlung von Augeninfektionen.

Im Bereich der Augenheilkunde ist eine stetige Auswahl wirkungsvoller und wegen zunehmender Resistenzentwicklung auch die Einführung neuer Generationen von Antibiotika zur optimalen Prophylaxe und zur Behandlung von Augeninfektionen unabdingbar [9, 28].

Die im Falle einer Neugeborenenkonjunktivitis zur Auswahl stehenden Antibiotika sollten ein möglichst breites Wirkspektrum gegenüber pathogenen und fakultativ pathogenen Mikroorganismen aufweisen, auf geringes Resistenzverhalten seitens der Mikroorganismen stoßen und zugleich geringe Toxizität für das Neugeborene aufweisen. Weitere allgemeine Faktoren zur optimalen Behandlung früher Stadien okulärer Infektionen bilden die sichere Anwendung, einfache Applikation, sowie, besonders hinsichtlich unserer Studienregion geringe Kosten und dadurch leichte Verfügbarkeit [45].

Dabei behalten neben der Erhebung allgemeiner Daten zur Antibiotikasensibilität von Normalfloraorganismen der Bindehaut von Kindern und Erwachsenen im klinischen Alltag Bindehautabstriche mit Antibiotikaresistenztestung in Fällen schwerer oder unklarer Infektionen der vorderen Augenabschnitte ihre Wichtigkeit. Nur auf diesem Wege kann nämlich eine initiale, empirisch begonnene Antibiotikabehandlung entweder in ihrer Wirksamkeit bestätigt werden oder auf ein wirksameres Antibiotikum umgestellt werden.

In nicht industrialisierten Ländern beobachtet man häufig ein schnelles Voranschreiten von Augeninfektionen, besonders dann, wenn Patienten, bzw. Eltern symptomatischer Kinder lange Wege von Ihren Wohnorten zum nächstgelegenen Augenzentrum zurückzulegen haben und Möglichkeiten zur Routineabstrichentnahme und Testung der Abstriche nicht zur Verfügung stehen.

Gerade in diesen Fällen stellt die empirische Behandlung von Augeninfektionen in vielen Teilen der Welt die einzige Behandlungsmöglichkeit dar [44].

Vor diesem Hintergrund mögen vorliegende Untersuchungsergebnisse einen Beitrag leisten, in den Regionen Paraguays und Nordargentiniens verbreitete Resistenzspektren hinsichtlich gebräuchlicher Antibiotika aufzuzeigen, um eine Behandlung von akuten Augeninfektionen und prophylaktische Antibiotikaaanwendung auch dort zu ermöglichen, wo mehr klinische als mikrobiologische Ressourcen zur Verfügung stehen.

Im chirurgischen Bereich der Augenheilkunde stellen Daten zur Resistenzlage von Augenflorakeimen (insbesondere von Staphylokokken) eine wichtige Grundlage für die Sicherstellung einer wirkungsvollen Keimzahlreduktion prä- bzw. perioperativer Normalflora vor geplanten intraokulären Eingriffen dar, wobei die Mehrheit derartiger Eingriffe an Patienten höheren Lebensalters vorgenommen werden [3, 14, 15, 16, 22, 28, 33, 66].

In Fällen von akuten Augeninfektionen besteht die Hauptgefahr des Vorhandenseins antibiotikaresistenter Bakterien im Allgemeinen darin, dass im Falle einer bakteriellen Entzündung ein womöglich unwirksames Medikament die Expositionszeit der pathogenen Mikroorganismen verlängert. In diesem Zusammenhang konnten in Studien bei Patienten mit chronischer Konjunktivitis und Endophthalmitis überwiegend multiresistente Erreger nachgewiesen werden [54, 34]

Die Frage, ob eine Infektion mit einem multiresistenten Keim prinzipiell zu einer stärkeren Destruktion führt, kann aus ethischen Gründen nicht im Zuge eines prospektiv randomisierten klinischen Verfahrens am Menschen getestet werden. Im Kaninchenmodell zeigten sich jedoch bei einer Endophthalmitis mit multiresistent induzierten KNS größere Destruktionen und stärkere Entzündungsreaktionen [56].

A.3.2. Daten zur Prävalenz von Staphylokokken und deren Antibiotikasensibilität in unserer Studienregion

Neben einer Fülle von Forschungsergebnissen aus Industrieländern, jedoch nur zu geringerem Anteil aus Untersuchungen an Neugeborenen findet man derzeit nur wenige Daten bezüglich Resistenzmuster jener Mikroorganismen aus nicht-industrialisierten Ländern, wie z.B. Argentinien und Paraguay.

Andauernde Studien über Neugeborenenkonjunktivitis im Großraum Buenos Aires seit 1995, Argentinien zeigten *Staphylococcus aureus* als den Haupterreger (27.2%) und *Chlamydia trachomatis* als statistisch geringere Ursache für *ophthalmia neonatorum*. Die Untersuchungen fanden jedoch hier ausschließlich am symptomatischen Auge statt und Resistenzspektren von Bakterien wurden nicht untersucht [24].

Aus vorigen paraguayischen Arbeiten an Individuen jenseits des Neugeborenenalters lassen sich Daten des entzündeten Auges finden, z.B. eine Studie, in der die Prävalenzrate von *Chlamydia trachomatis* (und verschiedener anderer Mikroorganismen) bei Augenentzündungen untersucht wurde (1996). Darin wurden KNS (n = 53) in Fällen akuter und chronischer Konjunktivitis mit okulärer Sekretion als die größte Fraktion von Mikroorganismen (23%) sowie in geringerem Ausmaße *Staphylococcus aureus* (17%) nachgewiesen. In dieser Veröffentlichung wurden jedoch keine Angaben über das Resistenzverhalten dieser Mikroorganismen gemacht [17]. Eine weitere Studie erfasste über einen Zeitraum von 13 Jahren hinweg epidemiologisch-mikrobiologische Daten in 660 Keratitisfällen, und zeigte KNS in 25% sowie *Staphylococcus aureus* in 23% der 267 positiven Bakterienkulturen, wobei keine Vergleichsuntersuchung gesunder Augen stattfand und auch keine Angaben zu Antibiotikaresistenzverhalten der Staphylokokkenstämme gemacht wurden [53].

Überdies wies eine groß angelegte Studie mit 6343 Isolaten von 5603 Patienten mit (nicht-ophthalmologischen) nosokomialen bakteriellen Infektionen aus 27 Gesundheitseinrichtungen in

Argentinien zeigte hohe Methicillinresistenzraten, jedoch aber volle Vancomycinsensibilität bei Staphylokokken nach, und riet zu bewussterem Einsatz von Antibiotika auf [12].

Vor dem Hintergrund vermuteter hoher Prävalenzraten von Staphylokokken und hinsichtlich ihrer bekannten Eigenschaft, Infektionen der vorderen Augenabschnitte hervorzurufen, wurden in unserer Studie alle aus den Bindehautabstrichen Neugeborener isolierten Staphylokokkenstämme (KNS und *Staphylococcus aureus*) auf ihre *in-vitro* Antibiotikasensibilität untersucht.

A.3.3. Das Prinzip und die Bedeutung des Agardiffusionstests

Um die *in-vitro* Wirksamkeit verschiedener Antibiotika den isolierten Bakterienstämmen zu untersuchen wurde der Kirby-Bauer Agardiffusionstest verwendet [13] da dieser im Kliniklabor bei einer hohen Anzahl schnellwachsender Bakterienstämme und verschiedener Antibiotika derzeit zu den am besten geeigneten Testverfahren zählt.

Dabei werden die Agarplatten (Müller Hinton Agar) mit einer Lösung des entsprechenden Bakterienstammes einheitlich bestrichen und ein Papierplättchen mit einer bekannten Konzentration des Antibiotikums auf der Agaroberfläche platziert. Darauf folgend werden die Agarplatten bei 35°C für 24 Stunden inkubiert.

Das Wachstum eines Bakterienstammes im Umfeld des Antibiotikaplättchens führt zu einem Hemmhof, innerhalb diesem die Antibiotikumkonzentration die Hemmkonzentration übersteigt. Der Durchmesser zeigt nach Berücksichtigung der Richtlinien des „National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, siehe unten)“ an, ob ein Bakterium empfindlich, mäßig empfindlich bzw. teilresistent oder resistent auf jedes einzelne der getesteten Antibiotika reagiert [74, 75].

A.4. Mikrobiologische Untersuchung des unteren Genitaltraktes der Frau

Vor dem Hintergrund des Einflusses der bakteriellen Besiedelung des unteren Genitaltraktes der Schwangeren auf die spätere kindliche Bindehaut Normalflora sowie hinsichtlich möglicher Übertragung pathogener Keime von der Mutter auf das Neugeborene wurden in vorliegender Studie auch Proben des unteren Genitaltraktes der Mütter entnommen. Die Materialgewinnung erfolgte nach einem Protokoll durch einen Gynäkologen während des letzten Trimesters der

Schwangerschaft im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung oder zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung zur Entbindung.

A.4.1. Pathogene Mikroorganismen im unteren Genitaltrakt der Frau

Vor dem Hintergrund genitaler Infektionen Schwangerer und dem daraus resultierenden Risiko schwerer Augeninfektionen bei Neugeborenen wurde das Vorhandensein pathogener Mikroorganismen im unteren Genitaltrakt bei Frauen im gebärfähigen Alter in zahlreichen Arbeiten von Autoren verschiedener Länder untersucht.

Im Vergleich verschiedener Regionen weltweit ergeben sich deutliche Unterschiede in den Häufigkeitsraten bestimmter pathogener Mikroorganismen, besonders von *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis*, die beide dazu in der Lage sind, schwere Infektionen im Neugeborenenauge hervorzurufen.

Eine Studie von DiBartolomeo et al. im Großraum von Buenos Aires in Argentinien untersuchte die Prävalenz pathogener Mikroorganismen im unteren Genitaltrakt 868 symptomatischer Frauen (im Alter von 15 bis 60 Jahren) im Großraum Buenos Aires, Argentinien und berichtete über hohe Prävalenzraten unspezifischer Bakterien (24%) und *Candida sp.* (18%). Dagegen wurde *Chlamydia trachomatis* in nur sehr geringer Häufigkeit von lediglich in 7 in 400 Frauen nachgewiesen, und *Neisseria gonorrhoeae* wurde in keiner der untersuchten Patientinnen nachgewiesen [25]. In Rosario, Argentinien, betrug die Inzidenz von *Chlamydia trachomatis* bei 400 Patientinnen weniger als 2% in einem Zeitraum von zwei Jahren [78]. Gleichermäßen erbrachte eine Studie aus Campinas, Brasilien [69], eine 2% Häufigkeit für Chlamydieninfektionen des unteren Genitaltraktes der Frau während der Schwangerschaft.

Da die Normalflora des unteren Genitaltraktes gewöhnlich eine außerordentliche Fülle verschiedener Mikroorganismen aufweist und nicht Gegenstand unserer Fragestellung war, beschränkte sich die Untersuchung auf herkömmliche pathogene, bzw. fakultativ pathogene Keime, im besonderen auf die Prävalenz von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* [79, 47].

A.4.2. Das Prinzip und die Bedeutung des Chlamydiennachweises im unteren Genitaltrakt der Frau

Chlamydia trachomatis, als gram-negative, obligate Zellparasiten, welche je nach Entwicklungsstadium in Form eines Elementarkörperchens (infektiöse Form, außerhalb der Wirtszelle) oder eines Initialkörperchens (zur Vermehrung, innerhalb von Wirtszellen) auftreten, werden anhand von Gewebezellen unter Anwendung eines direkten Immunfluoreszenztestes (DIF) nachgewiesen. Der Test erfasst dabei alle 15 Serotypen von *Chlamydia trachomatis*. Der Nachweis erfolgt über die Reaktion von an Fluoreszenzmoleküle gebundenen monoklonalen Antikörpern mit Chlamydien-Antigenen, im mikroskopischen Vergleich mit positiven und negativen Kontrollen [47].

Aufgrund mangelnder technischer Durchführbarkeit wurde bei den untersuchten Patientinnen keine Serumbestimmung von Chlamydia-Antikörpern durchgeführt, obwohl diese häufig als gezielte Untersuchung auf bestehende Chlamydieninfektion durchgeführt wird [32].

A.5. Hintergrundinformation über die Länder Argentinien und Paraguay

A.5.1. Länderinformation Argentinien



Argentinien, mit einer Fläche von 2.766.890 km² zweitgrößter südamerikanischer Staat, grenzt an Chile, Bolivien, Paraguay, Brasilien und Uruguay sowie an den atlantischen Ozean, und wies 2005 eine Einwohnerzahl von ungefähr 38.5 Millionen Einwohnern auf. Der Name, abgeleitet vom lateinischen *argentum* (für Silber), stammt von spanischen Kolonisten und bezieht sich auf Schätze, welche diese dort einst zu finden hofften. Das Land weist eine Fülle verschiedener Landschafts- und Vegetationsformen auf. Nordargentinien besteht aus der heißen Trockensavanne des Gran Chaco, welche am

Länderdreieck Argentinien-Paraguay-Brazilien entlang des Río Paraná in das Hügelland der Provinz Misiones übergeht (Abb. 2, 83).

Größte wirtschaftliche Bedeutung des Landes trägt die mit 12 Millionen Einwohnern bevölkerte Hauptstadt Buenos Aires, welche gegenüber anderen Regionen auch weitaus niedrigere Armutsraten aufweist. Spanisch ist neben einer Reihe von indianischen Sprachen die alleinige Amtssprache. Während der Einwanderungswelle von 1880-1930, welche hauptsächlich durch europäische Einwanderer gebildet wurde, beobachtete man in den letzten Jahren vorwiegend Zuwanderung aus den Nachbarländern. Neben dem Handel mit in kleineren Mengen verfügbaren Bodenschätzen, Erdöl und Erdgas ist die argentinische Wirtschaft stark von Agrarwirtschaft und in geringerem Umfang durch den Industriesektor geprägt. Nach einer Epoche wirtschaftlichen Wohlstandes unter Peron in den 50er Jahren beobachtete man zeitweise massive Wirtschaftskrisen, hervorgerufen durch Korruption und Staatsverschuldung. Durch den Staatsbankrott im Jahre 2001/02 ergab sich eine nationale Krise in allen sozioökonomischen Bereichen.

Trotz einer nachfolgenden Besserung der Gesamtwirtschaftslage des Landes zeigen sich derzeit weiterhin hohe Armutsraten in der Bevölkerung. Die Arbeitslosenrate beläuft sich auf etwa 12.1% und schätzungsweise 5 Millionen Einwohner verdienen ihren Lebensunterhalt im informellen Wirtschaftsbereich, weitgehend ohne effektiven Arbeitnehmerschutz oder sozialer

Sicherheitsstrukturen. Des weiteren lassen sich in Argentinien derzeit Landkonflikte, meist gegenüber indianischer Minderheiten beobachten [83, 6]

A.5.1. Länderinformation Paraguay



Die Republik Paraguay ist ein Binnenstaat in Südamerika, der an Argentinien, Bolivien und Brasilien grenzt, mit einer Fläche von 406.752 km². Der Name des Staates entstammt der Sprache indianischer Ureinwohner und bedeutet „Wasser, das zum Wasser geht“: parà („Ozean“) gua („zu/von“) y („Wasser“) nach gleichnamigem Fluss Río Paraguay, welcher das Land in ein trockenes Savannenland (Gran Chaco) sowie in Feuchtlandschaften im Osten unterteilend, den Staat mit dem Atlantischen Ozean verbindet (Abb. 3, 81).

Die Mehrheit der 6.5 Millionen Einwohner (CIA 2006) zählenden paraguayischen Bevölkerung bilden Mestizen aus der Verbindung Spanischer Einwanderer mit Indianischer Bevölkerung. Daneben bilden indigene Volksgruppen den zweitstärksten Bevölkerungsanteil, und ihre Sprache (Guaraní) hat verfassungsrechtlich nach Spanisch offiziellen Status. Des weiteren zählt Paraguay eine große Anzahl europäischer Zuwanderer aus dem 20. Jahrhundert, unter denen die deutschsprachigen Mennoniten am stärksten vertreten sind.

Im Ballungsraum der Hauptstadt Asunción leben etwa eine Million Einwohner. Neben Agrarwirtschaft zählen Holz, Nahrungsmittel- und Textilindustrie zu den bedeutenden Wirtschaftssektoren, wobei die paraguayische Marktwirtschaft durch eine starke Schattenwirtschaft gekennzeichnet ist, welche sich durch labile Regierungsstrukturen und aufgrund weit verbreiteter Korruption als schwer kontrollierbar zeigt.

Zwischen 1992 und 2000 belief sich der Anteil der Staatsausgaben für das Gesundheitswesen auf 7%, für das Bildungswesen auf 22% sowie auf das Militär auf 11%. Sozioökonomisch zeigen sich eine hohe Armutsrate ländlicher Bevölkerung von etwa 40% mit zahlreichen, teilweise blutigen Landkonflikten sowie weiteren sozioökonomischen Missständen. Berichten des UN Special Rapporteurs 2004 zufolge zeigen sich auch Missstände hinsichtlich des Schutz des Kindes, wie (häusliche) Kinderarbeit anstatt adäquater Schulbildung, Kinderhandel und sexuelle Ausbeutung von Kindern. [84, 7]

A.6. Ziele der Studie

Folgende Fragestellungen erschienen in vorliegender Arbeit als Wesentlich:

- Aus welchen Mikroorganismen setzt sich die Normalflora der Bindehaut Neugeborener in der zu untersuchenden Studienpopulation zusammen?
- Inwiefern unterscheidet sich die konjunktivale Normalflora vaginal entbundener Neugeborener von der Flora der per Kaiserschnitt entbundenen Kinder, und spielen Umwelteinflüsse und andere Faktoren (Sozioökonomischer Status der Mutter, etc.) eine wesentliche Rolle für die Zusammensetzung der Normalflora der kindlichen Bindehaut?
- Welche Resistenzmuster zeigen sich in den isolierten Stämmen von KNS und *Staphylococcus aureus* gegenüber verschiedenen Klassen von Antibiotika und wie stellen sich die Resistenzspektren häufig verwendeter Antibiotika dar?
- Unterscheidet sich das Spektrum der bei Neugeborenen isolierten Mikroorganismen wesentlich von Ergebnissen vorausgegangener Arbeiten in anderen Ländern, und welche Unterschiede bezüglich Antibiotikaresistenzmuster lassen sich finden?
- Wie hoch stellen sich die Prävalenzraten von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* sowie weiterer (fakultativ) pathogener Mikroorganismen in den Abstrichen des unteren Genitaltraktes der Schwangeren dar?
- Welche Prophylaxe- und Therapieempfehlungen sowie allgemeine Empfehlungen lassen sich aus der Diskussion oben genannter Aspekte für Augeninfektionen Neugeborener, Kinder und Erwachsener in unserer Studienregion ableiten?

Diese Aspekte sollten durch die Untersuchungen von Neugeborenen sowie einem Teil ihrer Mütter in zwei Krankenhäusern, in Nordargentinien und Paraguay, beantwortet werden.

B. Patienten, Untersuchungsmaterial und Untersuchungsmethoden

B.1. Design und Organisation der Studie

Die Untersuchungen dieser prospektiv-klinischen Studie wurden im Provinzkrankenhaus “Cruz Felipe Arnedo” in Clorinda-Formosa, Nord-Argentinien und in der Mutter-Kind Klinik des Paraguayschen Roten Kreuzes in Asuncion, Paraguay durchgeführt. Bei beiden Krankenhäusern handelt es sich um öffentliche Einrichtungen, deren Patienten eine nahezu identischen sozioökonomischen Hintergrund aufweisen.

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommissionen beider Institutionen und der Einwilligung der Patientinnen wurde nach Geburt des Kindes ein Abstrich von der Bindehaut des rechten Auges vorgenommen. Zusätzlich wurde bei einigen Patientinnen, sofern Zeit und Umstände es erlaubten, vor der Geburt ein Abstrich aus dem unteren Genitaltrakt (Vagina und Zervix) durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum lag in Asuncion zwischen dem 01. August und dem 06. Oktober, in Clorinda zwischen 15. September und dem 14. Oktober 2002.

B.2. Patientenkollektiv und -rekrutierung

Grundsätzlich wurden alle in diesem Zeitraum entbundenen Kinder in das Kollektiv der Studie eingeschlossen, wobei von jedem vaginal geborenen jedoch aber nur von jedem zweiten per Kaiserschnitt geborenen Kind ein Bindehautabstrich vorgenommen wurde. Diese Vorgehensweise war gewählt worden, weil in vorliegender Studie ein Schwerpunkt auf vaginal geborene Kinder gelegt werden sollte, im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge zwischen dem Bakterienspektrum des mütterlichen Geburtskanals und dem des Kindesauges.

Dieser Vorgang wurde so früh wie möglich nach der Geburt (unmittelbar nach oder bis zum Verstreichen von höchstens 12 Stunden nach der Geburt) und vor Verabreichung jeglicher prophylaktischer Antibiotika durchgeführt. Kein Bindehautabstrich wurde durchgeführt, wenn die Geburt eines Neugeborenen bereits mehr als 12 Stunden zurück lag.

B.3. Probenentnahme, Beimpfung der Kulturmedien und Inkubation

B.3.1. Durchführung der Bindehautabstriche und ihre Weiterverarbeitung

Bei der Abstrichentnahme wurde das untere Augenlid unter Verwendung steriler Latexhandschuhe vorsichtig nach unten bewegt. Ein kleiner, mit Thioglykolatlösung angefeuchteter Wattetupfer wurde mit einer leichten Drehbewegung über die Konjunktiva geführt (unterer saccus conjunctivalis, Abb. 4). Unmittelbar nach Abstrichentnahme wurden die Proben auf folgende Kulturmedien aufgebracht: 5% Schafsblutagar, Schokoladenagar, Schokoladen Thayer-Martin Agar und Sabouraud Agar. Nach Inokulation der Medienplatten wurde der Wattetupfer in ein Reagenzglasröhrchen mit 10 ml Thioglykolatlösung eingebracht und darin belassen (Abb. 5).



Abb. 4

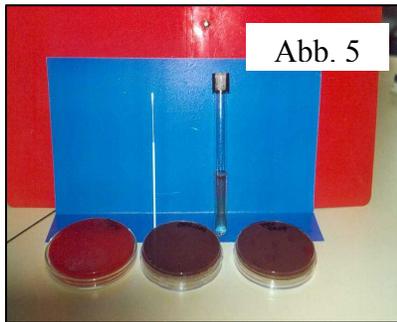


Abb. 5

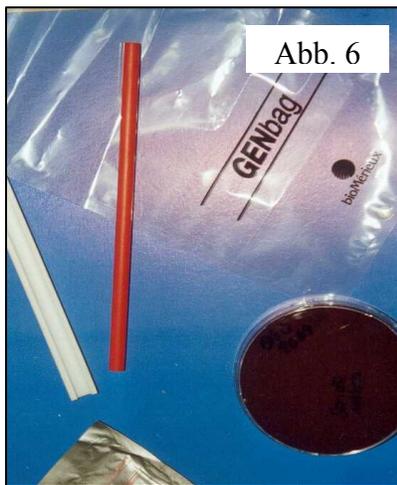


Abb. 6

Alle in der Studie verwendeten Nährmedien waren Produkte der BioMérieux®, Stuttgart, Deutschland.

Blutagar, Schokoladenagar und Thayer-Martin Schokoladenagar wurden in 5-10% Kohlendioxidatmosphäre im Kerzentopf bebrütet, um mikroaerophiles Bakterienwachstum zu ermöglichen, wogegen die Schokoladenagarplatten in einem Anabag-System (ANAER®, BioMérieux, Stuttgart, Germany, Abb. 6) kultiviert wurden, um das Wachstum von Anaerobiern zu gewährleisten. Mit Ausnahme der Sabouraud-Agarplatten, die das Wachstum von Pilzen ermöglichen sollten und aus diesem Grund über 2 Wochen in einem sterilen Feuchtigkeitsbehälter bei 30°C bebrütet wurden, wurden alle übrigen Medienplatten über 5 Tage bei einer Temperatur von 35°C bebrütet. Die Thioglykolatlösung wurde über mindestens 6 Tage hinweg bei einer Temperatur von 35°C bebrütet.

Alle isolierten Bakterienkolonien wurden identifiziert und gezählt. Auf den Nährmedienplatten von Blut, Schokoladen, Thayer-Martin Schokoladenagar und Sabouraudagar wurde die Zahl der koloniebildenden Einheiten bestimmt (koloniebildende Einheiten = KBE). In gleicher Weise wurde die Anzahl von Tagen zwischen dem Zeitpunkt der Bebrütung und dem ersten Nachweis bakteriellen Wachstums festgehalten. Ein Abstrich wurde als steril bezeichnet, wenn es in der Thioglykolatlösung nach fünf Tagen keine Anzeichen von Wachstum gab und gleichzeitig auch in allen anderen Medien kein Wachstum nachweisbar war. In Fällen, in denen die Agarplatten steril geblieben waren, jedoch Wachstum in der Thioglykolatlösung vorzufinden war, wurde mit einer Öse etwas Thioglykolatlösung entnommen und auf frischen Blut- und Thayer-Martin Schokoladenagar Nährmedienplatten aufgetragen. Die beimpften Agarplatten wurden wiederum über zwei, bzw. drei Tage lang bei 35°C bebrütet. Alle auftretenden Bakterienkolonien wurden identifiziert und ihre Zahl der koloniebildenden Einheiten auf die Zahl „1“ festgelegt, da sie erst im zweiten Durchgang aus den Bakterienstämmen der Thioglykolatlösung entstanden waren. Falls in der Thioglykolatlösung lediglich erst am fünften oder sechsten Tag Wachstum verzeichnet wurde, wurde angenommen, dass dies Wachstum von anaeroben Bakterien darstellte.

B.3.2. Antibiotikasensibilitätstests der isolierten Staphylokokkenstämme

Alle nach eben beschriebener Vorgehensweise isolierte Stämme koagulase-negativer Staphylokokken (KNS) sowie Stämme von *Staphylococcus aureus* wurden auf ihre Sensibilität gegenüber 15 verschiedener Antibiotika getestet, von welchen die meisten in der Studienregion



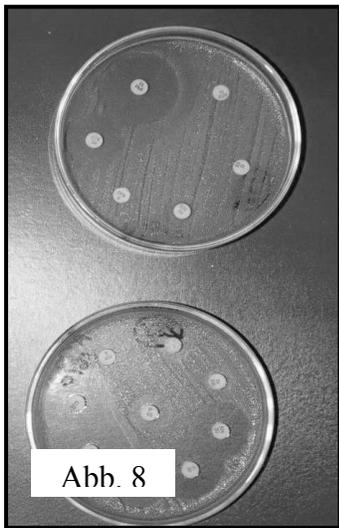
Abb. 7

zu den gebräuchlichsten Substanzen zählen. Alle aus den Bindehautproben isolierten Staphylokokkenstämme repräsentierten die Grundlage für einen weiteren Schwerpunkt unserer Untersuchungen, nämlich die in-vitro Antibiotikaresistenzbestimmung durch den Kirby-Bauer Agardiffusionstest [4]. Sämtliche Stämme

koagulase-negativer Staphylokokken (KNS) und von *Staphylococcus aureus* wurden auf Nährstoffpräparaten mit Mueller-Hinton Agar (mit 5% Schafsblut) aufgetragen, welche nachfolgend mit fünfzehn antibiotikaimprägnierten Testplättchen versehen wurden. Diese Testplättchen umfassten Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline (Oxacillin und Penicillin), Cephalosporine (Cefotaxim), Carbapenemantibiotika (Imipenem), Aminoglycoside (Amikacin,

Gentamycin, Neomycin und Tobramycin), Makrolide (Azithromycin und Erythromycin), Fluorochinolone (Ciprofloxacin und Ofloxacin), sowie Tetracyclin, Chloramphenicol und Vancomycin (Abb. 7 und 8).

Nach einer 48 Stunden Zeitintervall umfassenden Inkubation wurden die Durchmesser der Bakterien Hemmhöfe (Agardiffusionsmethode) bestimmt und dokumentiert. Unter Anwendung der Richtlinien des *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, wurden die



gemessenen Hemmhöfe des jeweiligen Stammes koagulase-negativer Staphylokokken bzw. *Staphylococcus aureus* einer der drei folgenden Kategorien zugeordnet: Volle Antibiotikasensibilität, intermediäre Antibiotikasensibilität sowie Antibiotikaresistenz des Bakterienstammes gegenüber des getesteten Antibiotikums [74, 75].

In Fällen, in denen eine genaue Bestimmung des Hemmhofes nicht möglich war, wurde der entsprechende Stamm koagulase-negativer Staphylokokken bzw. *Staphylococcus aureus* erneut auf eine frische Zubereitung Mueller-Hinton Agar aufgeimpft und nach entsprechender Bebrütung erneut nach oben beschriebenem Vorgang

zu einer wiederholten Antibiotikatestung herangezogen. Eine wiederholte Antibiotikatestung erfolgte auch in Fällen, in denen sogenannte „Doppel-Halos“ auf der bebrüteten Agarplatte aufgetreten waren, ein Phänomen, das durch ein Vorhandensein zweier Bakterienstämme zur gleichen Zeit beobachtet wird. In diesen Fällen wurden die beiden Stämme jeweils auf separaten neuen Müller-Hinton Zubereitungen aufgeimpft und bebrütet, und nachfolgend zur erneuten Antibiotikatestung herangezogen.

B.3.3. Abstriche aus dem unteren Genitaltrakt der Schwangeren

Nach Einwilligung der Schwangeren Patienten gemäß der jeweiligen Richtlinien der Ethikkommissionen an beiden Institutionen wurden Proben durchgeführt. Die Abstriche wurden durchgeführt, indem ein steriler Wattetupfer unter leichter Drehbewegung über die Mukosa des unteren Genitaltraktes zum Gebärmutterhals geführt wurde. Die Abstriche wurden unmittelbar anschließend auf Nährmedienplatten mit Blutagar, Thayer-Martin Schokoladenagar aufgetragen und nachfolgend für 2-3 Tage bei einer Temperatur von 35°C bebrütet. Das Ziel dieses

Vorgehens war dabei die Erfassung pathogener Mikroorganismen im mütterlichen Unteren Genitaltrakt, wofür die anaerobe Kultivierung des Probenmaterials auf Schokoladenagar oder die Bebrütung in Thioglykolatlösung nicht erforderlich waren.

Mütterliche, endozervikale Zellen wurden ferner auf das Vorhandensein des Erregers *Chlamydia trachomatis* getestet, unter Benutzung eines *Pathfinder® Chlamydia trachomatis Direct Specimen Kit* (Bio-Rad® Laboratories Diagnostics Group, Redmont, WA, USA). Endozervikale Zellen wurden mit einer kleinen sterilen Abstrichbürste unter mehrmaligen Rotationsbewegungen 2-3 cm innerhalb des Gebärmutterhalses (Endozervix) gewonnen. Die Bürste wurde nachfolgend unter leichten Drehbewegungen über einen speziellen Objektträger zur mikroskopischen Untersuchung auf Chlamydien geführt, worauf das Probenmaterial unmittelbar danach mit Methanol fixiert wurde. Nachdem das Abstrichmaterial luftgetrocknet war, erfolgte (2-3 Minuten später) der Transport ins Labor, wo die Objektträger mit Hilfe einer *Chlamydia* spezifischen Fluoreszenz-Antikörperlösung mikroskopisch untersucht wurden. Die Objektträger wurden unter einem Fluoreszenzmikroskop (Direkt-Immunfluoreszenz) zum Nachweis aller 15 Serotypen von *Chlamydia* im Vergleich mit positiv/negativen Kontrollen des *Pathfinder® Test Kits* untersucht.

B.4. Datenverarbeitung und statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Studienergebnisse wurden mit Hilfe eines Excel Tabellenkalkulationsprogramms weiter verarbeitet (Microsoft, Redding, Washington, USA), statistische Analysen erfolgten mit dem Programm SPSS für Windows (© SPSS Technologies Inc., Chicago, Illinois, USA). Chi-square Test und Fisher's Exact Test wurden zum Vergleich diskreter Variablen angewandt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Student-t Tests für normalverteilte Stichproben verarbeitet und der Mann-Whitney-U Test wurde für nicht normalverteilte Stichproben verwendet. Ein *P*-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

B.5. Organisationsdiagramm des Studienaufbaus

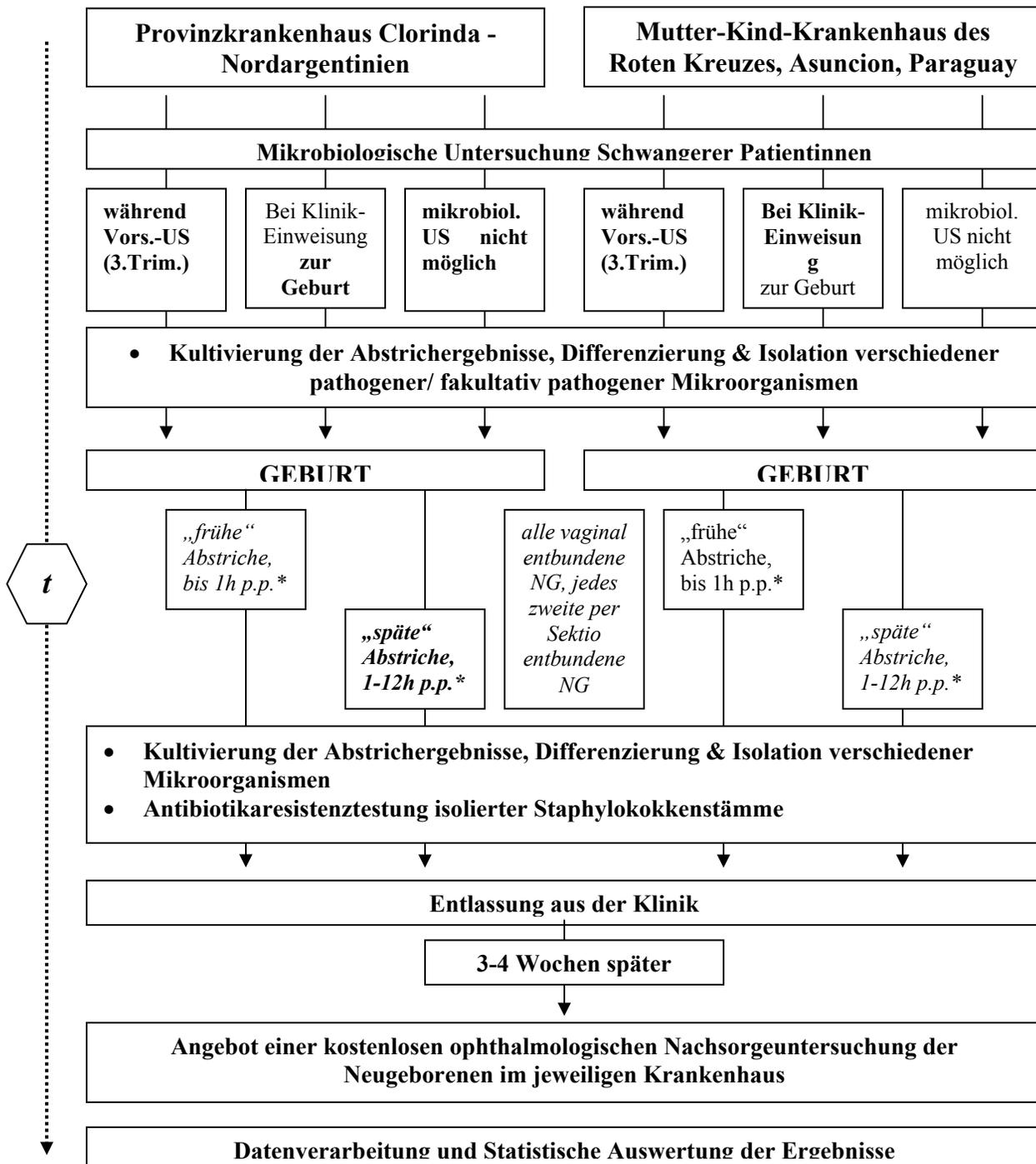


Abb.1111: Darstellung der einzelnen Arbeitsschritte im Studienaufbau. * vor Verabreichung jeglicher Antibiotikaphylaxe untersuchter NG p.p. (post partum). t zeitlicher Verlauf.

C. Ergebnisse

C.1. Kulturergebnisse von Bindehautabstrichen der Neugeborenen

C.1.1. Allgemeine und demographische Ergebnisse.

Insgesamt wurden 190 Bindehautabstriche an Neugeborenenaugen durchgeführt, 58 davon im Provinzkrankenhaus von Clorinda, in Nordargentinien sowie 132 im Mutter-Kind Krankenhaus des Roten Kreuzes in Asunción, Paraguay. Von diesen in beiden Kliniken gewonnenen 190 Bindehautabstrichen stammten etwa zwei Drittel von vaginal entbundenen Kindern (126/190) und ein Drittel von per Kaiserschnitt zur Welt gebrachten NG (64/190). Der Anteil der untersuchten per Kaiserschnitt geborenen Kinder lag höher ($P = 0.013$) im Krankenhaus des Paraguayschen Roten Kreuzes in Asuncion, Paraguay (52 von 132 Abstrichen, 38%) als im Krankenhaus “Cruz Felipe Arnedo” in Clorinda-Formosa, Argentinien (12 von 58 Abstrichen, 21%, Tabelle 1).

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen untersuchten Kindern lag bei 1.2 (Tabelle 2).

Geburtsweg der NG	Studienort	VAG	SEKTIO	Gesamt
	Asuncion (PY)	80	52	132
	Clorinda (ARG)	46	12	58
	Gesamtzahl	126 (66,3%)	64(33,7%)	190 (100%)

Tabelle 1: Darstellung der untersuchten vaginal (VAG, $n=126$) bzw. per Kaiserschnitt (SEKTIO, $n=64$) entbundenen NG (absolute Werte, $n=190$), aufgeteilt nach den beiden Studienorten Paraguay (PY) und Argentinien (ARG).

Geschlecht der NG	Studienort	männlich	weiblich	Gesamt
	Asuncion (PY)	73	59	132
	Clorinda (ARG)	29	29	58
	Gesamtzahl	102 (53,7%)	88 (46,3%)	190 (100%)

Tabelle 2: Darstellung der Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten NG (absolute Werte, $n=190$), aufgeteilt nach den beiden Studienorten in Paraguay (PY, $n=132$) und Argentinien (ARG, $n=58$).

Insgesamt willigten 189 Mütter von 190 Neugeborenen zur Teilnahme Ihres Kindes an der Studie ein (eine Mutter entband Zwillinge). Das Lebensalter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt bzw. Abstrichentnahme bewegte sich zwischen 14 und 42 Jahren, wobei das Durchschnittsalter 24.1 Jahre betrug (Tabelle 3, Abb. 9).

	VAG	SEKTIO	Gesamt
Durchschnittsalter der Mütter	*23.80	*24.81	24.13
Standardabweichung	5.835	6.182	5.971
Altersbereich	23 (15-38)	28 (14-42)	28 (14-42)

Tabelle 3: Demographische Daten der Mütter ($n=189$) vaginal (VAG, $n=126$) und per Kaiserschnitt (SEKTIO, $n=63$) entbundener Neugeborener, jeweils mit Standardabweichung. * $P=0.270$ wurde mit Hilfe des Student-t Testes bestimmt.

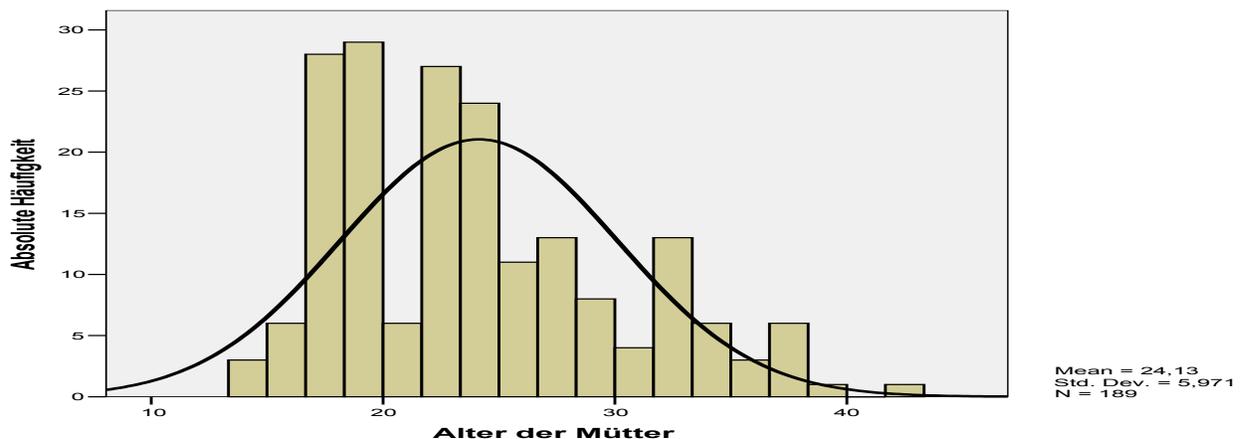


Abb. 9: Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung der Mütter untersuchter NG ($n=189$)

Die Mehrheit (93%) der Mütter und ihrer Familien stammte aus dem Großraum oder aus Vororten Asuncions (Paraguay) oder aus dem Stadtgebiet von Clorinda (Argentinien), wohingegen nur 7% aus ländlichen Gebieten stammten. 85 von 189 Müttern (45%) hatten weniger als 6 Jahre Schulbildung.

Neunzehn (10%) der Mütter hatten keine Geburtsvorsorgeuntersuchungen wahrgenommen. Insgesamt hatte jedoch jede der Mütter an durchschnittlich 4.4 Geburtsvorsorgeuntersuchungen teil genommen.

Die untersuchte Studienpopulation war nahezu vollständig mestizischer Herkunft mit Ausnahme von zwei Müttern, welche aus Indianerreservaten eines Guarani-Stammes stammten, sowie von drei Patientinnen aus Mennonitischen Gemeinschaften mitteleuropäischer Herkunft.

Ein Teil der Mütter untersuchter Neugeborener gaben medizinische Probleme in ihrer Krankheitsgeschichte an: Chronischer Bluthochdruck (6), Gestationsbluthochdruck (3), chronischer Diabetes (1), sowie zurückliegende Tuberkulose (3).

C.1.2. Allgemeiner Vergleich der Kulturergebnisse aus Bindehautabstrichen von vaginal und per Sektio entbundenen Kindern.

In der Gruppe der vaginal entbundenen Kinder wurde bei 117 von 126 Kindern (93%) positives Wachstum nachgewiesen. Aus diesen 117 positiven Kulturen wurden 180 Stämme verschiedener Mikroorganismen isoliert, d.h. durchschnittlich 1.54 verschiedene Stämme pro kultur-positivem Abstrich. In der Gruppe der per Kaiserschnitt entbundenen NG zeigten 52 von 64 Kindern (81%) positives Wachstum, wobei 77 Stämme unterschiedlicher Mikroorganismen isoliert wurden, d.h. im Durchschnitt 1.48 verschiedene Stämme pro kultur-positivem Abstrich (Tabelle 4, Abb. 10, Tabelle 5).

Geburtsweg		isolierte Bakterienstämme
	VAG ($n=126$)	180
	SEKTIO ($n=64$)	77
	GESAMT ($n=190$)	257

Tabelle 4: Anzahl der aus der Bindehaut Neugeborener isolierten Bakterienstämme ($n=257$), aufgeteilt in Vaginal (VAG)- und Kaiserschnittgeburten (SEKTIO) sowie alle NG (GESAMT).

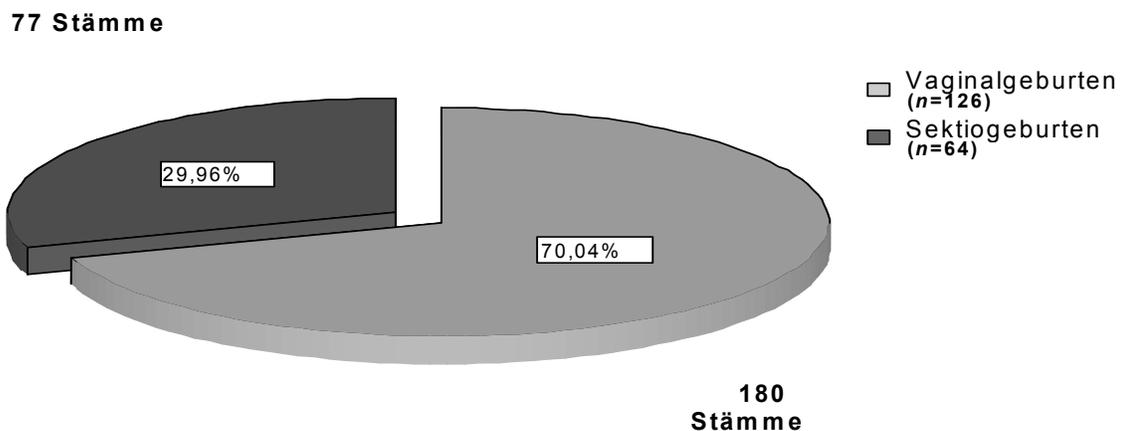


Abb. 10: Anzahl der aus der Bindehaut Neugeborener isolierten Bakterienstämme ($n=257$), aufgeteilt in Vaginal- ($n=126$) und Sektiogeburten ($n=64$), in absoluten Werten und in %.

Geburtsweg		n kulturpositive Proben	\bar{X} Anzahl Mikroorg.	Std. Abweichg
	VAG ($n=126$)	117	1,54	,689
	SEKTIO ($n=64$)	52	1,48	,542

Tabelle 5: Durchschnittliche Anzahl verschiedener Bakterienstämme pro kulturpositiver Probe ($n=169$), mit Standardabweichungen, aufgeteilt nach Vaginal- (VAG) und Sektiogeburten (SEKTIO).

In der Gruppe der vaginal entbundenen Kinder blieben 9 der kultivierten Abstriche steril (7%), im Vergleich zu 12 sterilen Abstrichen (19%) in der Gruppe der per Kaiserschnitt entbundenen Kinder ($P = 0.026$; Chi-Square test).

Kulturen der Abstriche vaginal entbundener Kinder lieferten im Durchschnitt 1.43 verschiedene Bakterienspezies pro Individuum, verglichen mit den per Kaiserschnitt entbundenen Kindern mit 1.20 verschiedenen Bakterienspezies pro Individuum ($P = 0.058$; Student-t test, Tabelle 6, Abb. 11).

Die Anzahl der Koloniebildenden Einheiten (KBE) lag etwas höher bei den Vaginalgeburten als bei den Kaiserschnittgeburten (26.3 und 12.1), dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($P = 0.110$; Student-t test).

Tabelle 7 stellt eine Übersicht der Kulturergebnisse aller Bindehautabstriche dar.

		Anzahl verschiener Bakterienspezies pro Individuum				<i>n</i> untersuchte Individuen
		0 (sterile Probe)	1	2	3	
Geburtsweg	VAG	9	67	37	13	126
	SEKTIO	12	28	23	1	64
Gesamt		21	95	60	14	190

Tabelle 6: Anzahl verschiedener Bakterienspezies pro untersuchtem Individuum, aufgeteilt in vaginal (VAG, $n=126$) und per Sektio (SEKTIO, $n=64$) entbundene Neugeborene (NG, $n=190$)

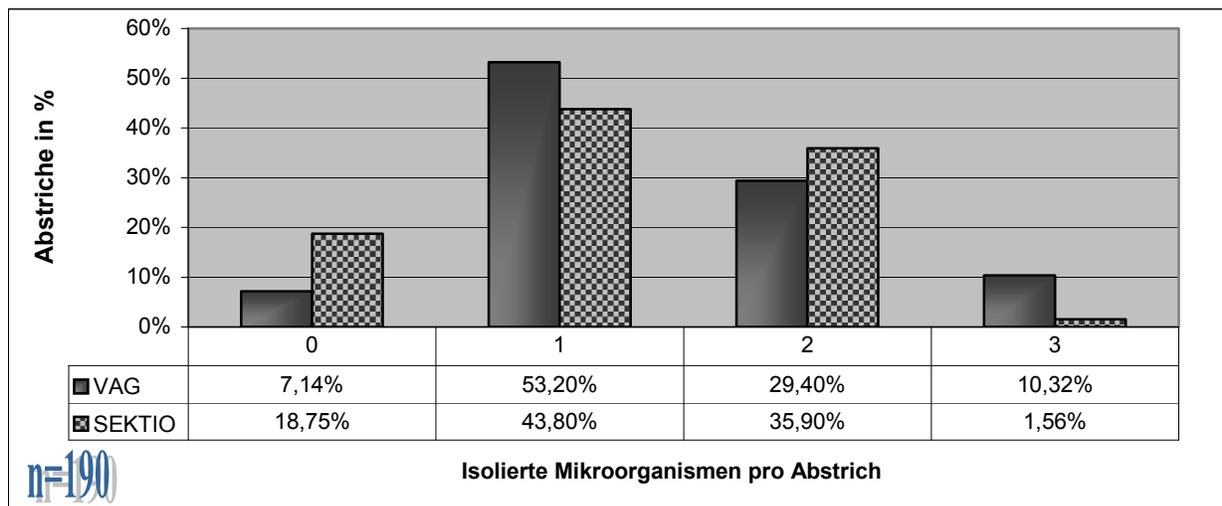


Abb.11: Häufigkeitsraten Neugeborener mit sterilen Bindehautabstrich sowie Rate an Abstrichen mit *einer* isolierten Art von Mikroorganismen oder mit *mehreren* Arten isolierter Mikroorganismen (in %, $n=190$), Vaginal- und Sektiogeburten

	Entbindungsmethode		
	VAG	SEKTIO	GESAMT
Anzahl untersuchter Neugeborener	126	64	190
			<i>P</i> Wert
Absolute Anzahl (und %-werte) kulturpositiver Bindehautabstriche	117 (93%)	52 (81%)	0.026 *
Absolute Anzahl (und %-werte) steriler Bindehautabstriche	9 (7%)	12 (19%)	0.026 *
Anzahl der verschiedenen isolierten Bakterienstämme	180	77	0.078
Anzahl versch. Bakterienstämme per kulturpositivem Abstrich mit Std.Abweichung	1.54 ± 0.689	1.48 ± 0.542	0.594
Verschiedene Bakterienspezies pro Individuum mit Std.Abweichung	1.43 ± 0.774	1.20 ± 0.760	0.058
Anzahl koloniebildender Einheiten (Koloniebildende Einheiten =KBE) mit Std.Abweichung	26.78 ± 47.309	19.25 ± 29.409	0.243

Tabelle 7: Kulturergebnisse aller durchgeführten Bindehautabstriche, aufgeteilt nach vaginal (VAG; n = 126) und per Sektio (SEKTIO; n = 64) entbundenen Kindern. *P*-Werte vergleichen die beiden Gruppen; * symbolisiert ein $P < 0.05$.

C.1.3. Allgemeiner Vergleich der Kulturergebnisse aus „frühen“ und „späten“ Abstrichen.

Insgesamt 101 Bindehautabstriche (d.h. von 70 vaginal und 31 per Kaiserschnitt entbundenen Kindern) wurden innerhalb einer Stunde nach Geburt bei den NG vorgenommen (frühe Abstriche). Bei 89 der 190 Kinder (d.h. bei 56 vaginal entbundenen Kindern und 33 Kaiserschnittgeburten) wurden die Abstriche in einem Zeitraum zwischen einer Stunde bis zu max. 12 Stunden nach Geburt durchgeführt (späte Abstriche).

In der Gruppe der frühen Abstriche zeigten 62 von 70 vaginal entbundenen Kindern (89%) und 23 von 31 per Kaiserschnitt entbundenen Kinder (74%) positives Kulturwachstum ($P = 0.149$; Student-t test). Die frühen Abstriche, welche von Kindern innerhalb der ersten Stunde nach Geburt gewonnen worden waren, ergaben nach Bebrütung eine signifikant höhere Anzahl ($P =$

0.038; Student-t test) an Bakterienspezies pro Individuum (durchschnittlich 1.17 Spezies), verglichen mit den Kulturergebnissen früher Abstriche der Kaiserschnittgeburten (durchschnittlich 0.87 Spezies).

In der Gruppe der Kinder, die mit einer Verzögerung von mehr als einer Stunde bis zu maximal 12 Stunden untersucht worden waren, hatten 55 von 56 (98%) vaginal entbundener Kinder positive Kulturergebnisse der Bindehautabstriche, verglichen mit 29 von 33 (88%) Kaiserschnittkindern ($P = 0.068$).

Ein Vergleich der Anzahl von Bakterienspezies pro Individuum bei den späten Proben ergab einen geringeren Unterschied zwischen der Gruppen vaginal entbundener Kinder und Kaiserschnittgeburten, $P = 0.227$ (Student-t test).

Im Vergleich der Kulturergebnisse früh und spät vorgenommener Abstriche ergeben sich insgesamt 85/101 positive Proben aus früh gewonnenen Abstrichen (84%) vaginal und per Kaiserschnitt geborener Kinder. Demgegenüber ergaben sich 84/89 positive Proben aus spät vorgenommenen Abstrichen (94%), was einer signifikant höheren Rate an positivem Wachstum entspricht ($P = 0.034$, Chi-Square).

Die Anzahl von Bakterienstämmen pro Individuum lag signifikant höher bei den späten Abstrichen, im Vergleich zu den frühen Abstrichen (1.12 ± 0.711 vs. 1.62 ± 0.761 ; $P < 0.001$; Student-t test), und ebenso zeigte sich ein höhere Nummer koloniebildender Einheiten (KBE) bei den späten Proben, im Vergleich mit den frühen Proben (21.95 ± 41.328 vs. 26.76 ± 43.093), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. ($P = 0.433$).

Die Anzahl der jeweiligen Abstriche, aufgeteilt nach verschiedenen Zeitintervallen nach Geburt, sind in Tabelle 8 dargestellt.

	Post-partum Zeitintervall								
	Früh (n=101)			Spät (n=89)			Gesamt (n=190)		
	VAG	SEKTIO	GESAMT	VAG	SEKTIO	GESAMT	VAG	SEKTIO	GESAMT
Anzahl untersuchter Neugeborener (n)	70	31	101	56	33	89	126	64	190
Anzahl kulturpositiver Bindehautabstriche	62	23	85	55	29	84	117	52	169
Prozentrage kulturpositiver Bindehautabstriche	89%	74%	84%	98%	88%	94%	93%	81%	89%
Anzahl steriler Bindehautabstriche	8	8	16	1	4	5	9	12	21
Prozentrage steriler Bindehautabstriche	11%	26%	16%	2%	12%	6%	7%	19%	11%
Anzahl verschiedener Bakterienstämme	84	28	112	96	49	145	180	77	257
Anzahl verschiedener Bakterienspezies pro Individuum	1.17	0.87	1.12	1.71	1.48	1.62	1.43	1.20	1.35
	*	*	***	**	**	***	****	****	

Tabelle 8: Übersichtsdarstellung der Bindehautabstriche. Ergebnisse aufgeteilt in Vaginal- (VAG) und Sektio- (SEKTIO) Geburten, sowie in die gesamten untersuchten NG (GESAMT), getrennt nach "frühen" Abstrichen (innerhalb der ersten Stunde nach Geburt) und nach "späten" Abstrichen (ein bis 12 Stunden nach Geburt). X symbolisiert ein $P = 0.034$ (Chi-Quadrat Test); * symbolisiert ein $P = 0.038$, ** symbolisiert ein $P = 0.227$, *** symbolisiert ein $P < 0.001$, **** symbolisiert ein $P = 0.058$ (Student-t test).

C.1.4. Das Spektrum der aus Bindehautabstrichen isolierten Mikroorganismen.

Insgesamt wurde aus den Bindehautabstrichen aller NG eine Gesamtzahl 257 verschiedener Bakterienstämme isoliert. Die am häufigsten isolierten Bakterien waren dabei koagulase-negative Staphylokokken (KNS), gefolgt von *Propionibacterium sp.*

Unter den 180 verschiedenen Bakterienstämmen, die aus den Augen vaginal entbundener Kinder isoliert wurden, stellten koagulase-negative Staphylokokken (KNS) (38%), *Propionibacterium sp.* (20%) und *Corynebacterium sp.* (16%) die häufigsten Vertreter dar. Bei den Bindehautabstrichen per Kaiserschnitt zur Welt gebrachter Kinder wurde in 77 Fällen positives Kulturwachstum nachgewiesen, wobei koagulase-negative Staphylokokken (KNS) (51%), *Propionibacterium sp.* (29%) und *Staphylococcus aureus* (8%) am häufigsten isoliert wurden.

Aus der Bindehaut von Kaiserschnittkindern wurden koagulase-negative Staphylokokken (KNS) häufiger isoliert als von vaginal entbundenen NG, obgleich dies statistisch nicht signifikant war ($P = 0.067$; Chi-square test).

Gram-positive Stäbchen (*Corynebacterium sp.*, *Bacillus sp.*, und *Lactobacillus sp.*) wurden signifikant häufiger aus Konjunktivalabstrichen vaginal entbundener Neugeborener isoliert als von Kaiserschnittkindern ($P = 0.017$; Chi-square test).

Ein weiterer bedeutender - jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied zeigte sich auch bezüglich *Gardnerella vaginalis* und gram-negativer Stäbchen (*Escherichia coli*, *Enterobacter sp.* und *Pseudomonas sp.*), welche ausschließlich bei Abstrichen vaginal geborener Kinder und in keiner Probe von Kaiserschnittkindern nachgewiesen wurden, obwohl dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Im Hinblick auf die Gruppe vaginal geborener Kinder, erbrachten die früh (innerhalb der ersten Stunde nach Geburt) vorgenommenen Kulturproben signifikant geringere Prozentraten koagulase-negativer Staphylokokken (KNS; 30%) verglichen mit einem Anteil von 46% in den spät (eine bis zwölf Stunden nach Geburt) vorgenommenen Kulturproben (Tabelle 9; Abb.12). In gleicher Weise wurden in 5% der frühen Proben *Gardnerella vaginalis* nachgewiesen, ein Keim, welcher sich in späten Proben nicht nachweisen ließ ($P = 0.046$, Chi-square test).

Gruppen von Mikroorganismen	Post partum Intervall der Proben (n = 257)					
	Früh	Spät	P	Früh	Spät	P
	(n = 84)	(n = 28)		(n = 65)	(n = 49)	
	VAG, Ergebnisse in %			SEKTIO, Ergebnisse in %		
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	30%	46%	0.027	50%	51%	0.931
<i>Staphylococcus aureus</i>	6%	3%	0.476	7%	8%	1.000
<i>Streptococcus viridans</i> und Enterococcus	6%	10%	0.280	7%	2%	0.550
<i>Corynebacterium sp.</i> und weitere gram-pos. Stäbchen	21%	11%	0.069	4%	6%	1.000
<i>Propionibacterium sp.</i>	18%	22%	0.378	25%	31%	0.600
<i>Gardnerella sp.</i>	5%	0%	0.046	0%	0%	const.
gram-negative Stäbchen	6%	2%	0.170	0%	0%	const.
<i>Bacteroides sp.</i>	8%	2%	0.084	7%	0%	0.129
<i>Candida sp.</i>	0%	3%	0.249	0%	2%	1.000

Tabelle 9: Häufigkeit isolierter Mikroorganismen (n = 257) aus Bindehautabstrichen von 190 NG, unterteilt in die Gruppen vaginal (VAG) und per Sektio (SEKTIO) entbundener Neugeborener. Dabei werden jeweils Unterschiede zwischen "frühen" (erste Stunde post partum) und den "späten" Proben (ein bis 12 Stunden post partum) reflektiert, * symbolisiert $P < 0.05$.

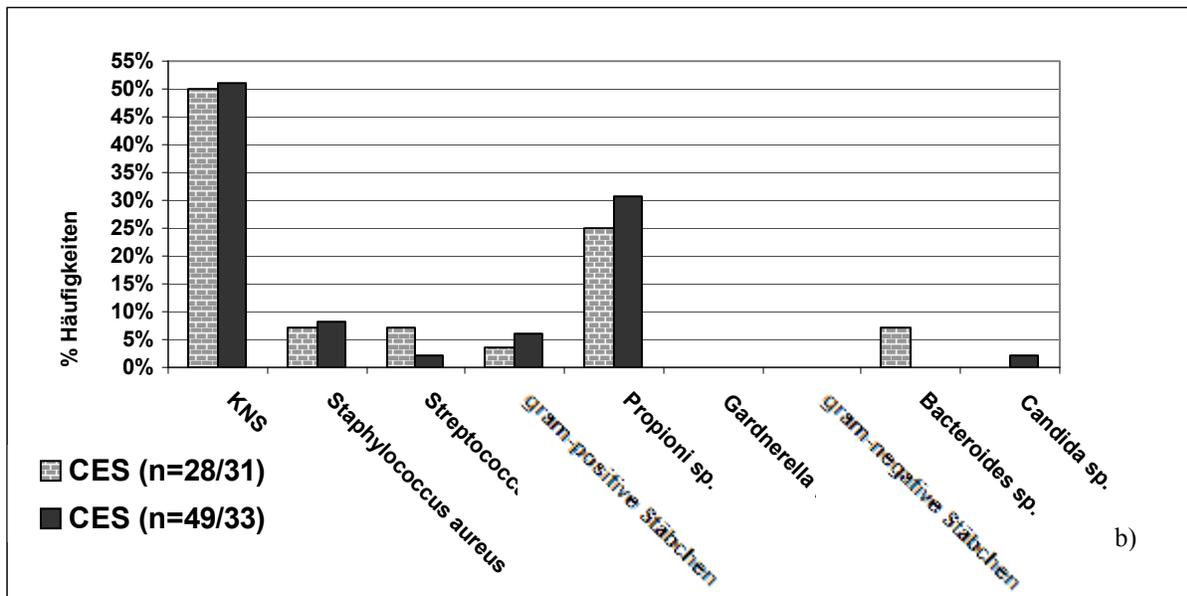
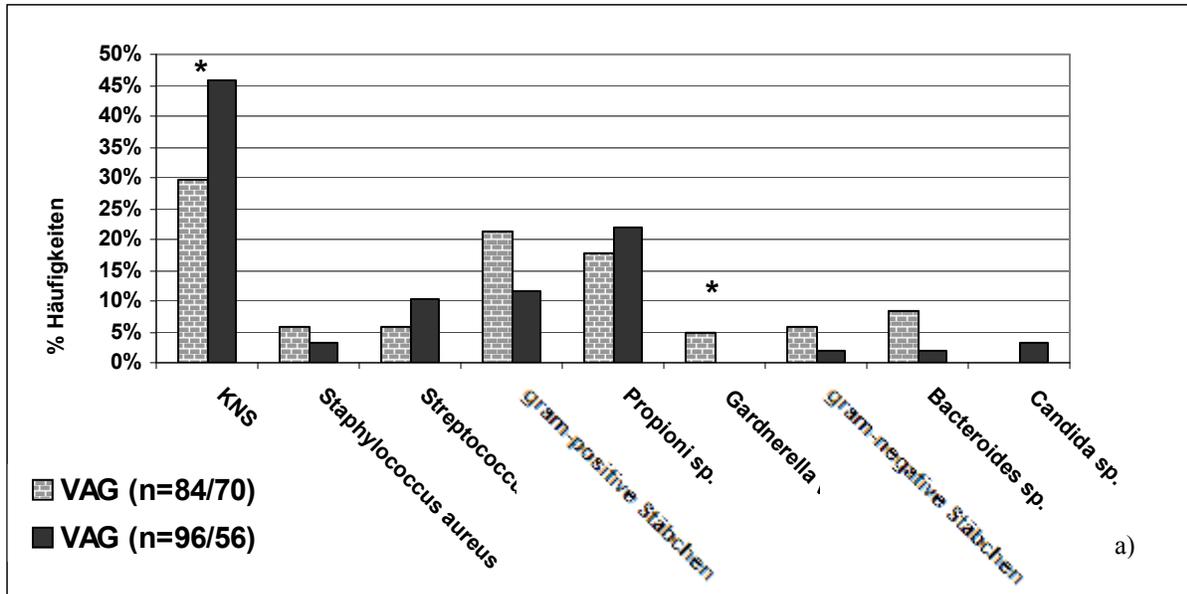


Abb. 12: Konjunktivale Mikroorganismen, isoliert aus **a)** Bindehautabstrichen 126 vaginal entbundener NG (n = 180) und aus **b)** Abstrichen von 64 per Sectio entbundenen NG (n = 77). Jede der beiden Darstellungen ist unterteilt in frühe Abstriche (in grau; innerhalb der ersten Stunde post-partum) und in späte Abstriche (schwarz; ein bis zwölf Stunden nach Geburt) Proben, * symbolisiert ein $P < 0.05$.

Neisseria gonorrhoeae ließ sich in keiner der beiden Gruppen nachweisen.

Tabelle 10 und 11, sowie die Abbildungen 13 a), b) und c) verdeutlichen die jeweiligen Kulturergebnisse.

Geburtsweg	VAG (n = 180)		SEKTIO (n = 77)		P Wert
	Total	%	Total	%	
Mikroorganismen					
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	69	38%	39	51%	0.067
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	4%	6	8%	0.367
<i>α-hemolytic Streptococcus</i> und Enterococcus	15	8%	3	4%	0.202
<i>Corynebacterium sp.</i> und weitere gram-positive Stäbchen	29	16%	4	5%	0.017 *
<i>Propionibacterium sp.</i>	36	20%	22	29%	0.107
<i>Gardnerella sp.</i>	4	2%	0	0%	0.320
<i>Escherichia coli</i> und weitere gram-negative Stäbchen	7	4%	0	0%	0.080
<i>Bacteroides sp.</i>	9	5%	2	3%	0.514
<i>Candida sp.</i>	3	2%	1	1%	1.000
<i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	0	0%	0	0%	const.
	180	100%	77	100%	

Tabelle 10 Aus der Bindehaut isolierte Mikroorganismen (n = 257), unterteilt in die Gruppen vaginal (VAG) und per Sektio entbundener Neugeborener (SEKTIO). Gesamtzahlen, Prozentraten und P, * symbolisiert ein $P < 0.05$.

GRAMFÄRBUNG	BAKTERIENSPEZIES	ABSOLUTE ANZAHL			PROZENT		
Gram-positiv							
Micrococcaceae		VAG	SEKTIO	GES	VAG	SEKTIO	GES
	Koag-neg Staphylokokken	66	37	103	37%	48%	40%
	<i>Micrococcus sp.</i>	3	2	5	2%	3%	2%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	8	6	14	4%	8%	5%
Streptococcus sp.							
	α -haem. Streptokokken	13	2	15	7%	3%	6%
	β -haem. Streptokokken	0	0	0	0%	0%	0%
	γ -haem. Streptokokken	0	0	0	0%	0%	0%
Enterokokkus sp.							
	<i>Enterococcus sp.</i>	2	1	3	1%	1%	1%
Aerobe Stäbchen							
	<i>Bacillus sp.</i>	6	2	8	3%	3%	3%
	<i>Corynebacterium sp.</i>	14	2	16	8%	3%	6%
	<i>Lactobacillus</i>	9	0	9	5%	0%	4%
Anaerobe Stäbchen							
	<i>Propioni sp.</i>	35	20	55	20%	26%	21%
	Peptostrepctokkus	1	0	1	1%	0%	0%
	<i>Clostridium sp.</i>	0	1	1	0%	1%	0%
	andere	0	1	1	0%	1%	0%
Gram-negativ							
Aerobe Stäbchen		VAG	SEKTIO	GES	VAG	SEKTIO	GES
	<i>Enterobacter chloacae</i>	2	0	2	1%	0%	1%
	<i>Escherichia coli</i>	1	0	1	1%	0%	0%
	<i>Haemophilus sp.</i>	0	0	0	0%	0%	0%
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0%	0%	0%
	Nicht-Glukose-ferm. Stäbch.	4	0	4	2%	0%	2%
Anaerobe Stäbchen							
	<i>Bacteroides</i>	8	2	10	4%	3%	4%
	Andere als <i>Bacteroides</i>	1	0	1	1%	0%	0%
Andere							
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	4	0	4	2%	0%	2%
	Chlamydia sp.	0	0	0	0%	0%	0%
Andere							
	<i>Candida sp.</i>	3	1	4	2%	1%	2%

Tabelle 11: Auflistung der isolierten verschiedenen Bakterienspezies

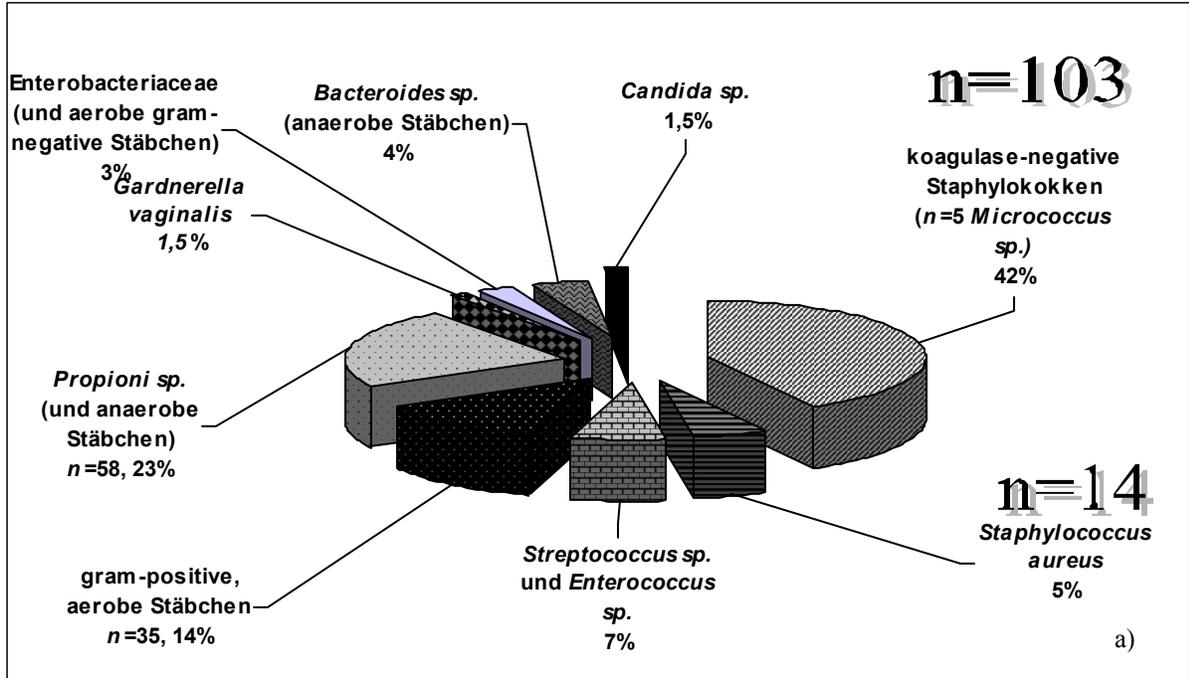


Abb. 13a): Alle aus der Bindehaut vaginal und per Sektio entbundener Neugeborener isolierten Mikroorganismen (n = 257).

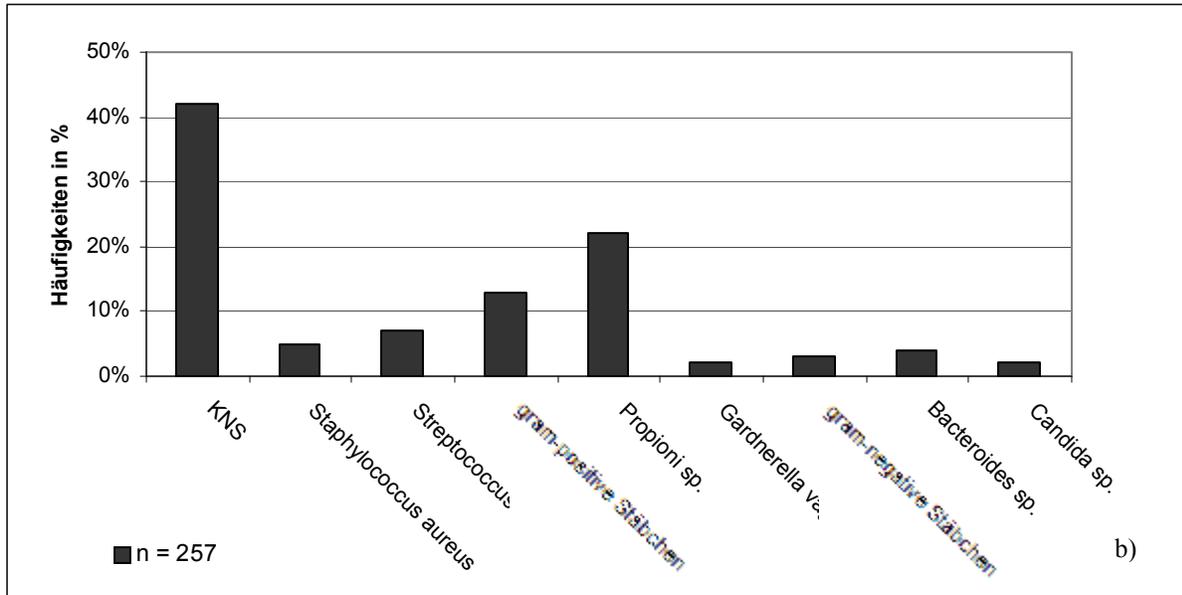


Abb. 13 b): Alle aus der Bindehaut vaginal und per Sektio entbundener Neugeborener isolierten Mikroorganismen (n = 257).

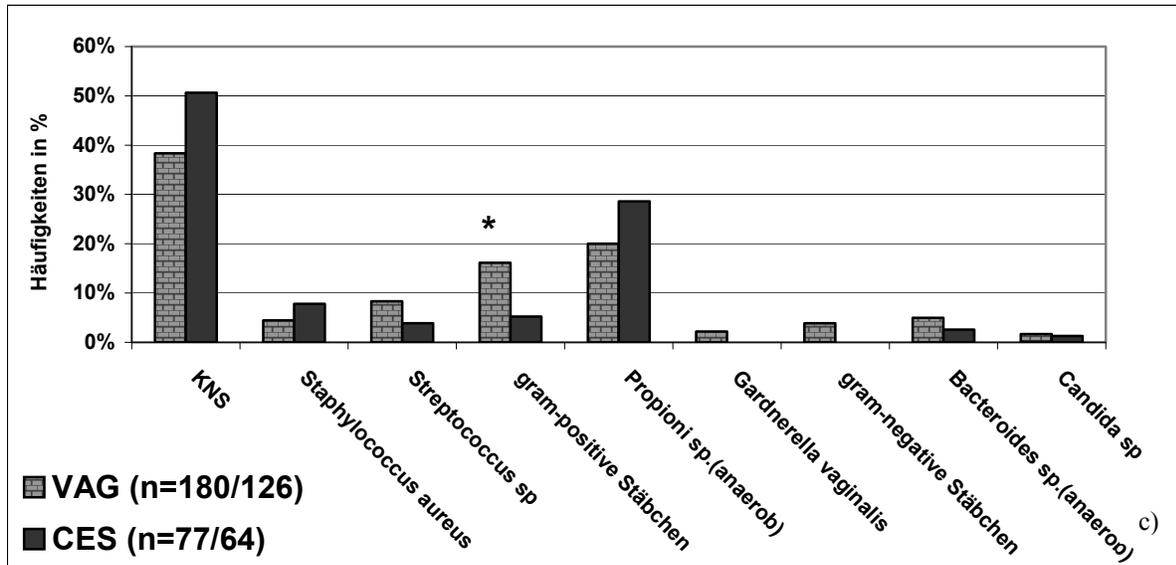


Abb. 13 c): Häufigkeiten von aus 190 Bindehautabstrichen isolierten Gruppen von Mikroorganismen (n = 257) unterteilt in Ergebnisse von 126 vaginal entbundenen (VAG; graue Farbe, n = 180) und von 64 per Sektio entbundenen NG (SEKTIO; schwarz; n = 77), * symbolisiert ein $P < 0.05$.

C.2. Ergebnisse der Antibiotikasensibilitätstestung von Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken und von *Staphylococcus aureus*.

Eine Gesamtzahl von 103 Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken (88%) und von 14 Stämmen von *Staphylococcus aureus* (12%), isoliert aus 107 Bindehautabstrichkulturen von insgesamt 190 untersuchten NG wurden auf ihre Antibiotikasensibilität getestet.

Unter allen getesteten Staphylokokkenstämmen ($n = 117$), ließen sich 17 (14.5%) vollsensible Stämme nachweisen, sowie 100 (85.5%) Stämme, welche sich in unterschiedlichem Maße gegen die in der Studie eingesetzten Antibiotika resistent zeigten. Die Gruppe resistenter Bakterienstämme wurden weiter unterschieden in eine Gruppe von Bakterienstämmen welche sich gegen bis zu vier verschiedene Antibiotika resistent zeigten (80 Stämme; 68.4%) sowie in eine Gruppe multi-resistenter Bakterienstämme (20 Stämme; 17%), die sich als resistent gegen mehr als fünf von insgesamt 15 verschiedenen Antibiotika zeigten.

Dreizehn Stämme (12.6%) koagulase-negativer Staphylokokken ($n=103$) zeigten sich vollsensibel gegen alle getesteten antibiotischen Substanzen, im Vergleich zu vier vollsensiblen Stämmen (28.6%) unter den insgesamt 14 ($n=14$) getesteten *Staphylococcus aureus* Stämmen. ($P=0.121$, Fisher's exact test).

Bei 20 Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken (20.4%) konnte Resistenzverhalten gegen mehr als vier verschiedene Antibiotika nachgewiesen werden (multi-resistente Bakterienstämme), wohingegen keine multiresistenten *Staphylococcus aureus* Stämme nachgewiesen wurden. Jedoch erreichte der Unterschied des Auftretens multiresistenter Mikroorganismen in der Gruppe der KNS gegenüber der Gruppe der *Staphylococcus aureus* Stämme keine statistische Signifikanz (P=0.061, Fisher's exact test, Tab 12, Abb. 14 c)). In der Gruppe der koagulase-negativen Staphylokokken (n=103) zeigte sich insgesamt aber eine signifikant höhere Durchschnittszahl antibiotikaresistenter Bakterienstämme (2.67, ± 2.121 Standardabweichung) als in der Gruppe von *Staphylococcus aureus* (n=14; 1.50; ± 1.401 Standardabweichung; P <0.05; Student-t test; Tabelle 12, Abb. 14).

> 5 abx		empfindliche	Resistente	Resistente	N
		Stämme	Stämme ≤ 4	Stämme > 5	
			Antibiotika	Antibiotika *	
Koagulase-negative	Staphylokokken	13 (12.6%)	70 (68.0%)	20(19.4%)	103
(KNS)					
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4(28.6%)	10 (71.4%)	0 (0%)	14
Gesamt		17	80	20	117

Tabelle 12: Absolute Anzahl und Prozentraten empfindlicher, resistenter (bis zu vier verschiedene Antibiotika) sowie multi-resistente Stämme * (mehr als fünf verschiedene Antibiotika) von KNS und *Staphylococcus aureus*.

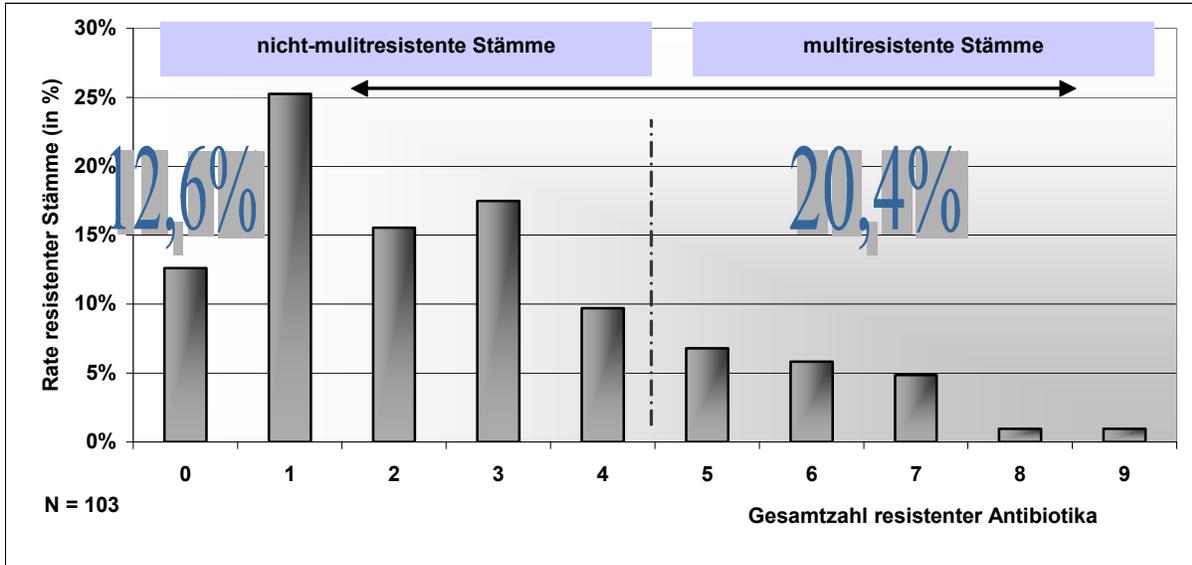


Abb. 14a) Prozentwerte vollsensibler (12.6%), resistenter, sowie multi-resistenter (20.4%) Stämme von KNS (y-Achse) in Korrelation zur Gesamtzahl resistenter getesteter Antibiotika (x-Achse).

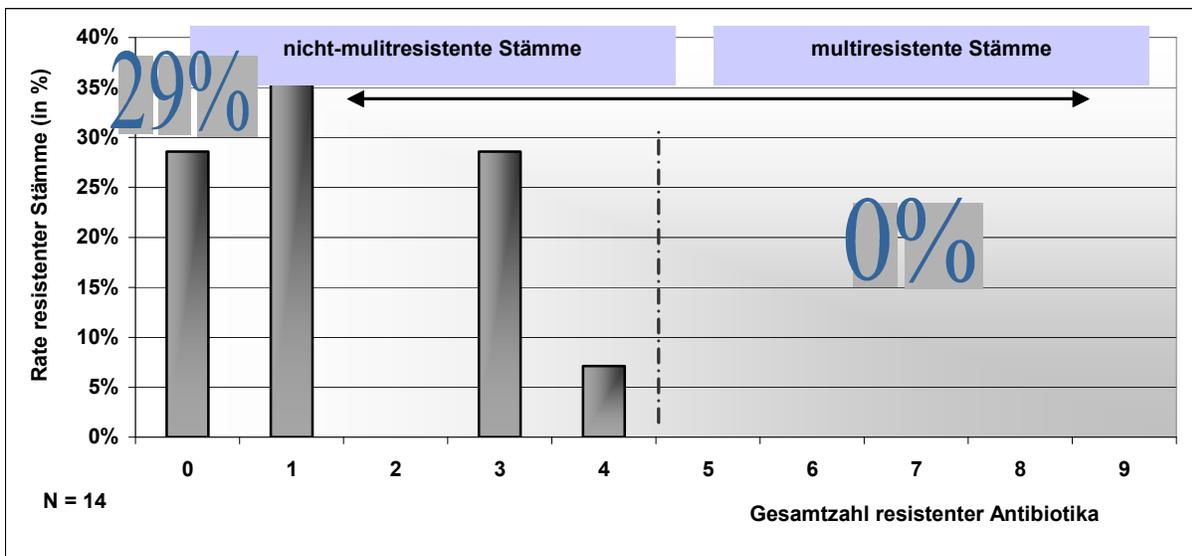


Abb. 14b) Prozentwerte vollsensibler (28.6%) und resistenter Stämme von *Staphylococcus aureus* (y-Achse) in Korrelation zur Gesamtzahl resistenter getesteter Antibiotika (x-Achse). Es wurden keine multi-resistenten Stämme beobachtet.

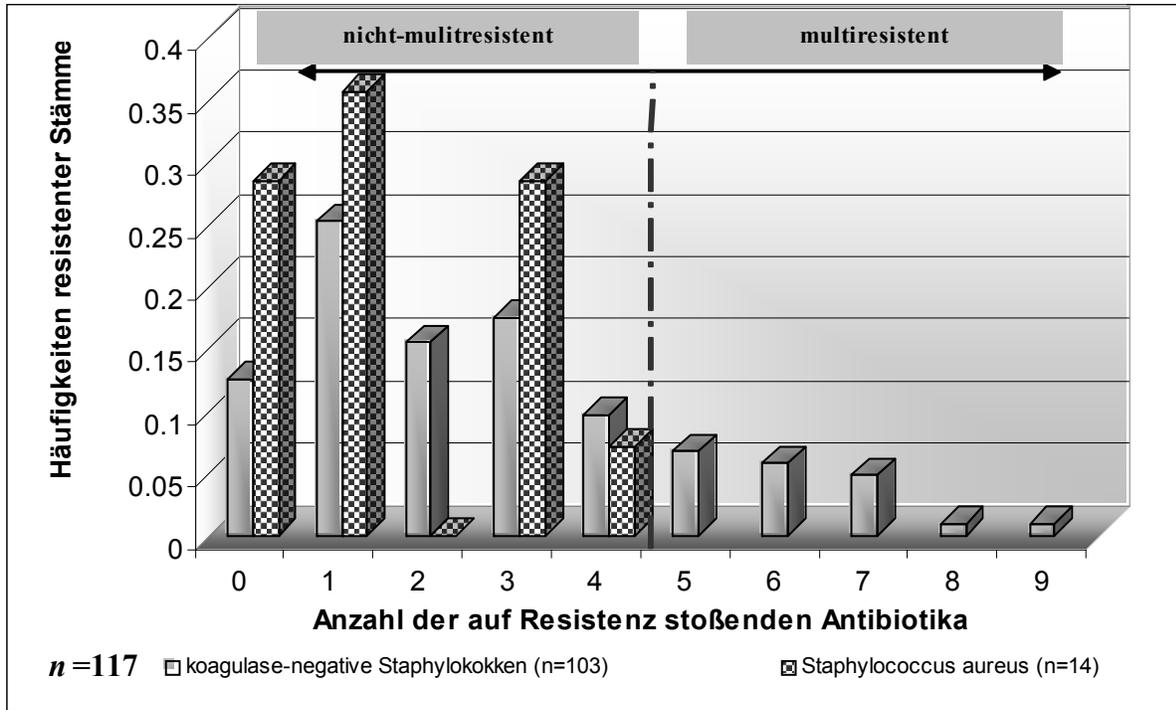


Abb. 14 c) Vergleichende graphische Gegenüberstellung des Resistenzverhaltens der Stämme von KNS und *Staphylococcus aureus*.

Penicillinresistenz ließ sich in 77 Stämmen (76%) koagulase-negativer Staphylokokken, sowie in 10 Stämmen (71%) von *Staphylococcus aureus* nachweisen, wonach Penicillin in dieser Studie als das am häufigsten auf Bakterienresistenz treffende Antibiotikum bezeichnet werden kann. Dies gilt in gleichem Maße bezüglich KNS als *Staphylococcus aureus* Stämmen (P =0.501, Fisher's exact test).

Statistisch signifikant höhere Raten von Oxacillinresistenz fanden sich bei den KNS (35 Stämme; 34%), verglichen mit *Staphylococcus aureus* Stämmen (ein Stamm; 7.1%; P < 0.05, Fisher's exact test).

Ebenso gegenüber Tetracyclin zeigten sich statistisch significant höhere Raten von KNS resistent (23 Stämme, 22.3%), als *Staphylococcus aureus* Stämme (keine resistenten Stämme; P < 0.05, Fisher's exact test).

Obwohl statistisch nicht significant, ließ sich in weitaus höherem Ausmaße bei KNS als bei *Staphylococcus aureus* Resistenzverhalten gegenüber Makroliden (Azithromycin und Erythromycin, P=0.116, bzw. 0.132) sowie gegenüber Chloramphenicol (P=0.246) nachweisen. Im Gegensatz dazu zeigten sich ähnliche Resistenzraten bezüglich Cefotaxim, Imipenem, und

Aminoglycosiden, bezüglich der Fluorochinolone (Ciprofloxacin und Ofloxacin) sowie Vancomycin für die Stämme von KNS und *Staphylococcus aureus*.

Im Hinblick auf die Frage nach den wirkungsvollsten Antibiotika bezüglich der getesteten Staphylokokkenstämme stehen die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin, sowie Cefotaxim und Amikacin eindeutig in Vordergrund wobei alle von diesen genannten Substanzen extrem niedrige Resistenzraten zeigten ($\leq 1\%$). Bei keinem aller getesteten Staphylokokkenstämmen ließen sich eine Imipenem- oder Vancomycinresistenz nachweisen.

Unter den getesteten Stämmen koagulase-negativen Staphylokokken ($n = 103$) fanden sich mittelgradige Resistenzraten bezüglich den Aminoglykosiden, wie Gentamycin, Neomycin und Tobramycin (22.3%, 14.6%, bzw. 15.5%), gefolgt von geringfügig höheren Resistenzraten gegenüber den Makroliden Azithromycin und Erythromycin (25.2% und 24.3%) sowie Tetracyclin (22.3%), von denen alle Substanzen in der Studienregion häufig eingesetzte Antibiotika darstellen. Nach Penicillin erwies sich das Antibiotikum Chloramphenicol als das am häufigsten auf Resistenz stoßende Antibiotikum (27.2%).

Im Vergleich zu den Stämmen koagulase-negativer Staphylokokken zeigten die Stämme von *Staphylococcus aureus* ein signifikant geringeres allgemeines Resistenzverhalten. Nach Penicillin wiesen *Staphylococcus aureus* Stämme relativ hohe Resistenzraten gegenüber Tobramycin, Chloramphenicol sowie Gentamycin auf, wobei jedoch alle Resistenzraten deutlich niedriger waren im als bei den KNS Stämmen. Tabelle 13 stellt einen Überblick der Absolutzahlen und Prozentwerte resistenter KNS sowie von *Staphylococcus aureus* Stämmen gegenüber den verschiedenen getesteten Antibiotika dar, zusammen mit den jeweiligen Signifikanzwerten (P nach Fisher's exact test).

	KNS (n = 103)		<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 14)		P
	N	%	N	%	
Penicillins					
Oxacillin (OX)	35	34.0	1	7.1	0.033*
Penicillin (P)	77	74.8	10	71.4	0.506
Cephalosporins					
Cefotaxime (CTX)	1	1.0	0	0	0.880
Carbapenems					
Imipenem (IPM)	3	2.9	0	0	0.680
Aminoglycosides					
Amikacin (AN)	0	0	0	0	const.
Gentamycin (GM)	23	22.3	2	14.3	0.385
Neomycin (N)	15	14.6	1	7.1	0.396
Tobramycin (NN)	16	15.5	3	21.4	0.405
Macrolids					
Azithromycin (AZM)	26	25.2	1	7.1	0.116
Erythromycin (E)	25	24.3	1	7.1	0.132
Quinolones					
Ciprofloxacin (CIP)	1	1.0	0	0	0.880
Ofloxacin (OFX)	1	1.0	0	0	0.880
Chloramphenicol					
Chloramphenicol (C)	28	27.2	2	14.3	0.246
Tetracyclines					
Tetracycline (TE)	23	22.3	0	0	0.038*
Glycopeptids					
Vancomycin (VA)	0	0	0	0	const.

Tabelle 13: Absolute Zahlen resistenter Stämme gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen, aufgeteilt nach Antibiotikaklassen, und unterteilt in KNS (n = 103) und *Staphylococcus aureus* (n = 14) mit P (Fisher's exact Test).

C.3. Abstrichergebnisse aus Proben des unteren Genitaltraktes der schwangeren Mütter untersuchter Neugeborener

Insgesamt wurden 81 Abstriche aus zervikovaginalem Sekret der Mütter gewonnen (Tabelle 14; Abb. 15). 68 von diesen wurden im Zeitraum von 1-6 Stunden vor der Geburt gewonnen, 13 wurden zwischen der 35. und 38. Gestationswoche im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung vorgenommen. Aus den 81 Abstrichen wurden 130 verschiedene pathogene und fakultativ pathogene Bakterienarten isoliert, neben einer großen Anzahl zahlreichen weiterer, unspezifischer Mikroorganismen. Dabei waren die am häufigsten vorzufindenden Mikroorganismen *Lactobacillus sp.* (n = 61; 46.9%), *Corynebacterium sp.* (n = 27; 20.8 %), *Gardnerella vaginalis* (n = 19; 14.6 %) und *Candida sp.* (n = 18; 13.8%). Alle diese Organismen waren auf Blutagar Kulturmedien kultiviert worden. Dabei konnten weder *Chlamydia trachomatis* noch *Neisseria gonorrhoeae* in den endozervikalen Abstrichen nachgewiesen werden.

	Gesamtzahl isolierter Mikroorganismen	Prozentwerte isolierter Mikroorganismen
<i>Lactobacillus sp.</i>	61	46,9 %
<i>Corynebacterium sp.</i>	27	20,8 %
<i>Gardnerella vaginalis</i>	19	14,6 %
<i>Candida sp.</i>	18	13,8 %
<i>Staphylococcus sp.</i> (nicht hämolytisch)	3	2,3 %
β-hämolytische Streptokokken	2	1,5 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0 %
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0 %
Gesamtzahl	130	100%

Tabelle 14: Aus dem unteren Genitaltrakt von 81 untersuchten Müttern isolierte pathogene und fakultativ pathogene Mikroorganismen (n = 130), vor Geburt, geordnet nach Häufigkeit. *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* wurden dabei in keiner der Proben vorgefunden.

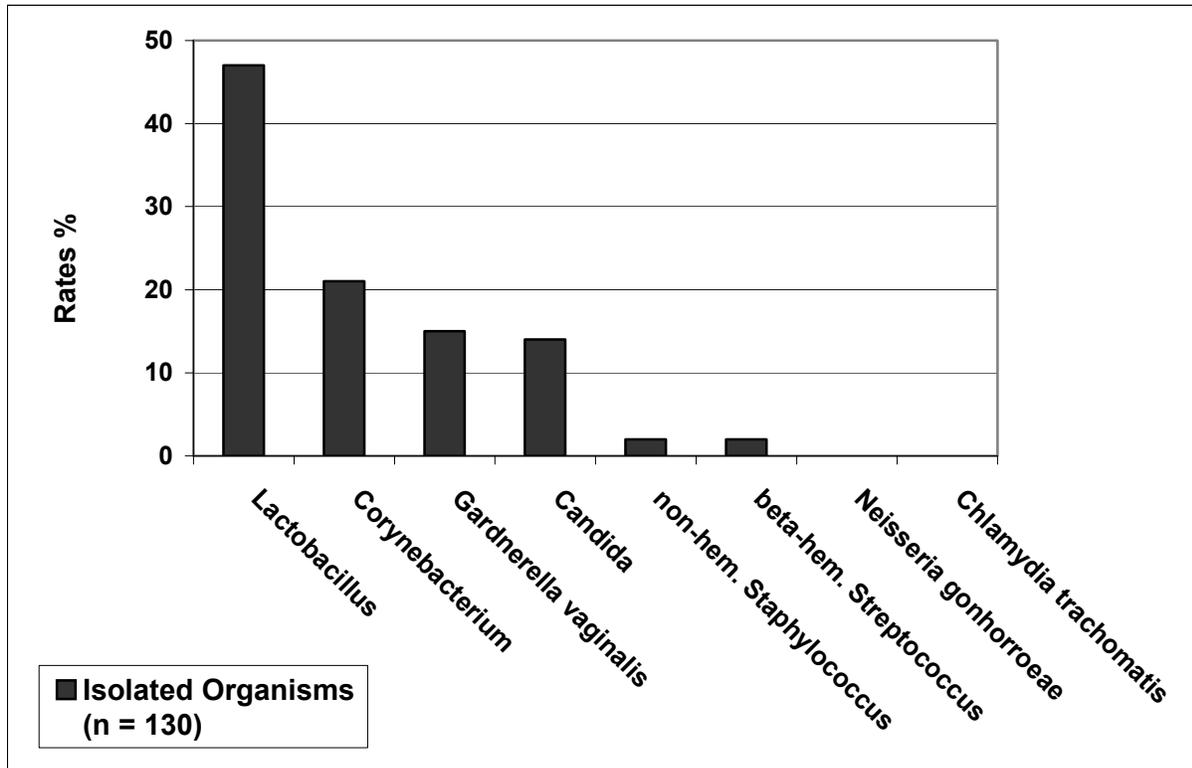


Abb. 15: Aus Abstrichen des unteren Genitaltraktes von untersuchten 81 Müttern isolierte pathogene und fakultativ pathogene Mikroorganismen (n = 130), geordnet nach Häufigkeit. *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* wurden dabei in keiner der Proben vorgefunden.

C.4. Augenärztliche Nachsorgeuntersuchung

Im Anschluss an die Abstrichentnahme wurden die Mütter zu einer kostenlosen augenärztlichen Nachuntersuchung (3-4 Wochen nach Abstrichentnahme) ihrer Neugeborenen aufgerufen (durchgeführt von Ärzten der Stiftung BANCO DE OJOS sowie von Ärztekollegen im Krankenhaus Clorinda). Insgesamt nur 18 Mütter machten von diesem Angebot Gebrauch, neun in der argentinischen und elf in der paraguayischen Einrichtung. Von jenen 18 Müttern kamen drei bereits wenige Tage nach Abstrichentnahme aufgrund von Augensymptomen, die sich bei Ihren Kindern eingestellt hatten (jeweils Rötung, Tränenfluss und Schwellung mindestens eines Auges). Zwei der NG wurden mit topischer Anwendung von Tobramycin behandelt (jeweils KNS im Kulturergebnis), ein weiteres Kind wurde mit topischer Anwendung und oraler Einnahme von Erythromycin behandelt (Ergebnis eines durchgeführten Chlamydientests ergab Verdacht auf eine Infektion mit *Chlamydia sp.*), was in allen drei Fällen eine vollständige Rückbildung der Symptome innerhalb einer Woche bewirkte.

Bei den übrigen drei Kindern waren die klinischen Symptome selbstlimitierend und zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne Anwendung von Arzneimittel bereits abgeklungen.

D. Diskussion

D.1. Kulturergebnisse aus den Bindehautabstrichen Neugeborener

D.1.1. Das allgemeine Spektrum isolierter Normalfloraorganismen

In dieser Studie wurde die normale Bindehautflora Neugeborener in Paraguay und Nordargentinien (Region des Zentral-Chaco) untersucht.

Die Kulturergebnisse vorliegender Studie sind mit einer Arbeit von Singer *et al.* in den Vereinigten Staaten vergleichbar, in der koagulase-negative Staphylokokken als die mit am häufigsten isolierten Mikroorganismen auf der Konjunktiva Neugeborener vorgefunden wurden [43]. Daneben beschrieben eine Vielzahl weiterer Autoren Staphylokokken als die Hauptvertreter des symptomlosen Neugeborenenauges [14, 20, 60, 82].

In gleicher Weise wurden bei den 344 von Reeder und Kollegen [62] in Großbritannien (innerhalb der ersten fünf Lebenstage) untersuchten NG mit symptomlosen Augen äußerst hohe Raten an KNS (79.9%) sowie weiterer gram-positiver Kokken nachgewiesen.

In einer weiteren Studie von Isenberg und Singer, ebenfalls in den Vereinigten Staaten, wurden 229 gesunde Augen von 144 Kindern und Erwachsenen untersucht, wobei koagulase-negative Staphylokokken als die am häufigsten isolierten Mikroorganismen, und in hoher Rate auch *Propionibacterium sp.* (27.1%) vorgefunden wurden. Dabei wurden signifikant höhere Raten dieser Mikroorganismen bei Erwachsenen nachgewiesen (30.2% versus 12.8%; $P < 0.05$) [71].

Propionibacterium sp., *Bacterioides sp.* und *Peptostreptococcus sp.* neben einer Reihe weiterer anaerober Bakterien als wichtige Vertreter der Normalflora Neugeborener wurden auch in Arbeiten anderer Autoren beschrieben, wie z.B. bei Bezirtzoglou *et al.* [14] und Brook *et al.* [20]. Vergleichbar mit oben genannten Arbeiten, stellen die Ergebnisse vorliegender Arbeit *Propionibacterium acnes* als zweithäufigsten Vertreter der neonatalen Bindehautflora dar, mit 20% in etwas geringerer Häufigkeit bei Vaginalgeburten als bei Kaiserschnittgeburten (29%).

Brook *et al.* isolierten neben Bakterienstämmen aus Magensaftaspirat 45 Stämme anaerober Bakterien aus Kulturproben von der Bindehaut 35 gesunder Neugeborener, sowie ein mit vorher genannten Studien vergleichbares Spektrum aerober Mikroorganismen [20].

D.1.2. Vergleich der Kulturergebnisse aus früh und spät gewonnenen Bindehautabstrichen

Verglichen mit Proben, welche zum Zeitpunkt von 48 Stunden nach Geburt gewonnen worden waren, zeigten unmittelbar nach Geburt gewonnene Bindehautabstriche bei Brook et al. im weiteren eine Zunahme gram-positiver Kokken und von *Propionibacterium sp.* sowie eine Abnahme gram-negativer Stäbchen. Ähnliches gilt auch für die Beobachtung pathogener Bakterien, die bei Brook und Kollegen hauptsächlich in den frühen Proben nachgewiesen wurden.

Derartige Beobachtungen lassen sich auch in vorliegender Arbeit anstellen, im Hinblick auf unmittelbar nach Geburt bzw. auf 12 Stunden nach Geburt vorgenommene Proben, insbesondere hinsichtlich koagulase-negativer Staphylokokken (30% vs. 46%; $P = 0.027$) und *Gardnerella sp.* (5% vs. 0%; $P = 0.046$). Auch hier scheinen Veränderungen zu erfolgen von einer anfänglichen Besiedlung durch vorwiegend gram-positive und negative Stäbchen (wie z.B. *Gardnerella sp.* und *Bacteroides sp.*) hin zu einer Besiedelung mit überwiegend koagulase-negativen Bakterien (wie z.B. Staphylokokken) einige Stunden nach Geburt.

Ein Hauptgrund dieser Veränderungen in der Zusammensetzung der Normalflora nach Verstreichen mehrerer Stunden *post partum* liegt vermutlich in der Zunahme des Sauerstoffgehaltes nach Geburt, welche die Entwicklung aerober und mikroaerophiler Keime fördert und das Überleben anaerober Keime erschwert. Weitere Gründe für Veränderungen im Keimspektrum mit zunehmendem Zeitabstand nach der Geburt sind möglicherweise der Erwerb von Keimen der Umgebungsflora und Raumluft nach Geburt, sowie der Kontakt des Neugeborenen mit Mutter, Familie und Krankenhauspersonal.

Die erhöhte Anzahl an Mikroorganismen pro Individuum in den späten Proben vorliegender Arbeit im Vergleich zur etwas geringeren Gesamtzahl von Isolaten in Brooks späten Abstrichen liegt möglicherweise am Einsatz von Silbernitratlösung vor Abstrichentnahme bei Brook und Kollegen, wobei der Einsatz prophylaktischer Agenzien in vorliegender Arbeit der Abstrichentnahme nachgeschaltet war.

D.1.3. Vergleich des Normalfloraspektrums der Bindehaut NG abhängig vom Geburtsweg

Bezüglich der Frage nach Unterschieden in der Zusammensetzung der konjunktivalen Normalflora vaginal und per Sektio entbundener Neugeborener ließen sich in vorliegender Arbeit

zahlreiche entscheidende Beobachtungen anstellen: Kulturproben vaginal geborener Kinder wiesen eine signifikant höhere Rate positiven Kulturwachstums auf als die per Kaiserschnitt entbundener Kinder. Gleichmaßen konnte auch die Tendenz einer höheren Anzahl unterschiedlicher Bakterienstämmen in der Bindehaut vaginal geborener Kinder festgestellt werden, obwohl dies statistisch nicht signifikant war.

Diese Ergebnisse sind auch in diesem Punkt vergleichbar mit der Studie von Isenberg et al. über die Herkunft der Normalflora bei Neugeborenen [43], in welcher signifikant höhere Anzahlen von Bakterienspezies pro Individuum und KBE in der Bindehaut 56 vaginal entbundener Kinder gefunden wurden, verglichen zu den Kulturergebnissen der 50 per Kaiserschnitt entbundenen Kinder (Student-*t* test). Unsere Ergebnisse zeigten ebenso eine höhere Anzahl von Koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Individuum in der Gruppe vaginal geborener Kinder, besonders bei den Kulturproben von jenen Abstrichen, welche innerhalb der ersten Stunde nach Geburt gewonnen worden waren, jedoch zeigten sich diese Ergebnisse nicht als statistisch signifikant.

Pathogene Bakterien des unteren Genitaltraktes der Frau, häufig Ausgangspunkt für lokale Infektionen, können während seinem Weg durch den mütterlichen Geburtskanal auf das Neugeborene übertragen werden. *Lactobacillus sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacteriaceae* und diptheroide Bakterien sind nur einige wichtige Vertreter der Flora des unteren Genitaltraktes der Frau [79] und lassen sich oftmals auf der Bindehaut vaginal entbundener Kinder nachweisen [43, 58].

In unserer Studie zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von gram-positiven Stäbchen und *Corynebacterium sp.* in der Bindehaut vaginal entbundener Kinder, verglichen mit NG die per Kaiserschnitt zur Welt gebracht worden waren. *Gardnerella vaginalis sp.* und gram-negative Stäbchen wurden ausschließlich von der Bindehaut vaginal entbundener Neugeborener isoliert und bei keinem Kind aus der Gruppe der Kaiserschnittgeburten nachgewiesen.

In der Bindehaut per Kaiserschnitt entbundener Kinder werden typischerweise vermehrt Keime nachgewiesen, die zur normalen Hautflora gezählt werden [79], wie beispielsweise koagulase-negative Staphylokokken und *Propionibacterium sp.* [14, 43, 58]. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen vorliegender Arbeit wider, in welcher koagulase-negative Staphylokokken,

Propionibacterium sp. und *Staphylococcus aureus* die am häufigsten nachgewiesenen Mikroorganismen darstellen.

Ungenauigkeiten in der Datenerhebung bezüglich des exakten Zeitraumes zwischen Blasensprung und Geburt zufolge war es in vorliegender Arbeit leider nicht möglich, exakte Auswirkungen dieses unterschiedlichen zeitlichen Abstandes auf die Zusammensetzung der konjunktivalen Flora der Neugeborenen zu bestimmen. Isenberg *et al.* konnten nämlich im Vorfeld unserer Arbeit eine signifikant höhere Anzahl sowohl verschiedener Bakterienarten als auch KBE pro Individuum bei Kaiserschnittgeburten nach einer frühen Membranruptur nachweisen im Vergleich zu Kaiserschnittgeburten, bei denen die mütterliche Fruchtblase intakt gewesen war ($P < 0.001$, bzw. $P = 0.02$), was die Theorie einer Akquisition der Normalflora des Fötus im Mutterleib vor Geburt durch Bakterien des unteren Genitaltraktes der Frau nach Blasensprung nahe legt [43].

D.1.4. Prävalenzraten von Normalfloraorganismen, bzw. von pathogenen Mikroorganismen im entzündeten Neugeborenenauge

Von der Erfassung der Zusammensetzung des Bakterienspektrums der gesunden Bindehautflora Neugeborener in vorliegender Arbeit ausgehend, ist die Betrachtung der Flora in Fällen von Neugeborenenkonjunktivitis von außerordentlich hohem Interesse. Dabei richtet sich die Häufigkeit, dass Normalfloraorganismen als Infektionsursache ausgemacht werden kann, bzw. die Häufigkeit des Vorhandenseins typischer pathogener Keime als Infektionsursache meist nach einer Vielfalt von Faktoren (geographische, klimatische, hygienische Faktoren bzw. die Prävalenz von Genitalinfektionen, im Rahmen sexuell übertragbarer Erkrankungen, STDs).

Von Bredow fand in einer kleinen Anzahl infizierter Neugeborenenaugen ($n = 9$) in Paraguay [17, 18] *Chlamydia trachomatis* und gram-negative Bakterien als die am häufigsten isolierten Erreger.

In den Jahren 1999-2003 von Di Bartolomeo *et al.* im Großraum von Buenos Aires untersuchten Kinder mit Neugeborenenkonjunktivitis fanden in hohem Maße Staphylokokken in konjunktivalen Abstrichen [24].

In einer Studie von Schaller *et al.* in München wurden 15 Neugeborene mit diagnostizierter Neugeborenenkonjunktivitis (*ophthalmia neonatorum*) untersucht, worauf in 27.4% der Fälle

koagulase-negative Staphylokokken sowie in 10.6% *Staphylococcus aureus* [68] als verantwortliche Keime nachgewiesen wurden.

Reeder *et al.* in Großbritannien untersuchten die Bindehautflora in infizierten Augen von 61 Kindern im Alter von 3 bis 5 Tagen und fanden hohe Prävalenzraten für KNS (67.2%), Streptokokken (62.3%) sowie von *Staphylococcus aureus* (16.4%) [62].

Neisseria gonorrhoeae sind dafür bekannt, schwere Formen von *ophthalmia neonatorum* hervorzurufen.

In unserer Studie wurde *Neisseria gonorrhoeae* weder in den Bindehautabstrichen der NG noch in zervikovaginalem Abstrichmaterial der Müttern nachgewiesen. Vergleichbarerweise wurde in einer mehr als zehn Jahre und noch weiter andauernden Studie von Di Bartolomeo *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* in keinem der Bindehautabstriche von 322 Kindern nachgewiesen, die aufgrund von Augensymptomen in einem Krankenhaus im Großraum Buenos Aires, Argentinien untersucht wurden [24, 25].

In der Studie von Bredow *et al.* über Augeninfektionen durch Chlamydien in Paraguay 1996 wurde *Neisseria gonorrhoeae* bei keinem der 9 Neugeborenen mit *ophthalmia neonatorum* nachgewiesen [18], ebenso wenig konnten in der Studie von 15 NG in München mit *ophthalmia neonatorum* keine Gonokokken nachgewiesen werden [68].

Somit ergeben vorherige mikrobiologische Studien in Argentinien und Paraguay über die bakterielle Besiedelung des unteren Genitaltraktes von Frauen und der Bindehaut Neugeborener übereinstimmend eine sehr niedrige oder nicht existierende Prävalenzrate von *N. Gonorrhoeae*, wohingegen Berichte über die Häufigkeit von *Chlamydia trachomatis* mehr variieren. Di Bartolomeo *et al.* berichtete anhand ihrer Studien in Buenos Aires über die Abwesenheit von Gonokokken verursachter Konjunktivitis, fand aber dagegen in 7.9% von 332 Neugeborenen mit Augensymptomen eine von Chlamydien hervorgerufene Konjunktivitis [24, 25].

D.2. Diskussion der Resistenzmuster isolierter Stämme von KNS und *Staphylococcus aureus* gegenüber häufig verwendeten Antibiotika im Vergleich mit Ergebnissen aus Arbeiten in anderen Ländern, und ihre klinische Bedeutung.

Aus vorausgegangenem Studienmaterial sind wesentliche Daten bezüglich Antibiotikasensibilität von Staphylokokken meist aus Untersuchungen von Proben aus Abstrichen von Patienten im späteren Kindes- und Erwachsenenalter zu erhalten. Von diesen Daten wiederum stammt lediglich ein Teil von (z.B. präoperativ untersuchten) asymptomatischen Augen, und zu einem anderen Teil von entzündeten Augen.

D.2.1. Allgemeine Aspekte zum Resistenzverhalten isolierter Stämme von KNS und *Staphylococcus aureus*

Bezüglich der Testung der Antibiotikaresistenz der in unserer Studie isolierten Stämme, zeigten sich nur 12.6% aller KNS als vollsensibel gegenüber allen getesteten Antibiotika. Daneben erwiesen sich eine hohe Anzahl von Stämmen als resistent sowie ein Viertel von letzteren wiederum als resistent gegenüber mehr als vier verschiedene Antibiotika (multi-resistente Stämme).

Demgegenüber erwiesen sich interessanterweise mehr als ein Drittel aller isolierten Stämme von *Staphylococcus aureus* als vollsensibel gegenüber allen getesteten Antibiotika, und es wurden keinerlei multi-resistenten Stämme nachgewiesen.

Ebenso wurden bei Stämmen von *Staphylococcus aureus* eine statistisch geringere Gesamtempfindlichkeit gegenüber den getesteten Antibiotika nachgewiesen, im Vergleich zu den isolierten Stämmen von KNS.

Eine allgemein geringeres Resistenzverhalten von *Staphylococcus aureus* Stämmen verglichen mit Stämmen von KNS wurde gleichermaßen bei Jensen et al beschrieben, wo okuläre Staphylokokkenstämme aus Nord-, Mittel- und Südamerika auf ihr Resistenzverhalten untersucht wurden [44].

Han et al. analysierten Bakterienstämme aus 420 Fällen von Endophthalmitis im Nordosten der Vereinigten Staaten, und beschrieben in ähnlicher Weise geringeres Resistenzverhalten in isolierten *Staphylococcus aureus* Stämmen, verglichen mit KNS für die meisten der von ihm getesteten Antibiotika [37].

Im Gegensatz zu vorliegenden Ergebnissen zeigten jedoch Ta et al. in Kalifornien extrem hohe Raten multi-resistenter Stämme von *Staphylococcus aureus* in asymptomatischen, präoperativen Augenabstrichen auf.

Diese Bakterienstämme waren zumeist resistent gegenüber Penicillinen, Makroliden und Chloramphenicol, aber auch gegenüber neueren Antibiotikaklassen, wie beispielsweise die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin [77], was am langjährigen Einsatz dieser Substanzen in der Studienregion liegen mag.

D.2.2. Antibiotikaempfindlichkeit gegenüber einzelnen Substanzklassen

Penicilline

Eine wichtige Feststellung in vorliegender Arbeit ist eine ausgeprägte Penicillinresistenz, welche bei mehr als zwei Drittel aller Staphylokokkenstämme nachgewiesen wurde. Äußerst hohe Resistenzraten gegenüber Methicillin bei Staphylokokkenstämmen wurden auch bei Bantar et al. in ihrer Studie von 6343 Isolaten von 5603 Patienten mit nosokomialen bakteriellen Infektionen aus 27 Gesundheitseinrichtungen in Argentinien aufgezeigt [12].

Ähnlicherweise starkes Penicillinresistenzverhalten wurde auch bei Pinna et al beschrieben, die in 71% von 42 KNS-Stämmen, isoliert aus Patienten mit chronischer Blepharitis, Penicillinresistenz nachwiesen [59], sowie bei Davis et al mit einer Resistenzrate gegenüber Penicillin von 78% in aus 37 Endophthalmitisfällen isolierten KNS-Stämmen [22].

Gleichermaßen, konnten Ta et al. in 120 präoperativen Augenabstrichen bei Stämmen von KNS bzw. *Staphylococcus aureus* eine äußerst niedrige Penicillinsensibilität von nur 10% bzw. 14% nachweisen [77].

Fluorchinolone

Besonders wichtig hervorzuheben ist in vorliegender Studie die hohe in-vitro Sensibilität von Fluorchinolonen (Ciprofloxacin und Ofloxacin), Cefotaxim sowie Amikacin sowohl bei Stämmen von KNS als auch von *Staphylococcus aureus*, mit jeweiligen Resistenzraten von weniger als einem Prozent.

Fluorchinolone, als eine vergleichsweise neue Klasse antibiotisch wirksamer Substanzen, trafen innerhalb der letzten zehn Jahre im Vergleich zu der Mehrzahl anderer Antibiotika in vielen Teilen der Welt auf niedrige Resistenzraten, wobei neuere Studien bereits auf eine zunehmende

Fluorchinolonresistenz hinweisen. Dies gilt im Besonderen gegenüber Fluorchinolonen der ersten und zweiten Generation, wie z.B. Norfloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin.

Jensen et al berichteten 1998 über die höchste *gesamt-in-vitro* Sensibilität von Fluorchinolonen im Vergleich zu anderen Antibiotikaklassen bei gram-positiven Mikroorganismen von 1291 Augenabstrichen aus den Vereinigten Staaten, Kanada, Mexiko und Argentinien (92%). Leider finden sich bei jener Studie neben diesen allgemeinen Informationen keine Angaben zu den Untersuchungsergebnissen aus einzelnen Ländern innerhalb Lateinamerikas, weshalb ein Direktvergleich von getesteten Isolaten aus Argentinien und Paraguay mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit nicht möglich ist [44].

Hohe Ansprechraten okulärer Staphylokokkenstämme gegenüber Fluorchinolonen werden auch in zahlreichen weiteren Arbeiten erwähnt: Aus Korneainfektionen isolierte Staphylokokken zeigten in Italien in hohem Maße Sensibilität gegenüber Fluorchinolonen [59] und ebenso wiesen in einer Studie in Österreich aus symptomatischen Augen isolierte Stämme von *Staphylococcus aureus* nahezu fehlende Resistenzraten und KNS-Stämme Resistenzraten nur 13% bis 15% auf [28].

Insgesamt gibt es jedoch zunehmende Hinweise zunehmender Fluorchinolonresistenz aus Studien in den Vereinigten Staaten: So stellten Alexandrakis et al. in 1468 positiven Kulturenergebnissen Kornealer Ulzera (mit Prävalenzraten von *Staphylococcus aureus* von etwa 19.4%) im Zeitraum von 1990 (11%) bis 1998 (28%) eine Zunahme von Fluorchinolonresistenz [3], sowie Ta et al. bei der Untersuchung asymptomatischer Augen vor Kataraktoperation in Kalifornien/USA höhere Resistenzraten gegenüber älteren, und seit vielen Jahren eingesetzten Fluorchinolonen fest, mit 15-16% bei KNS-Stämmen etwa 29% bei *Staphylococcus aureus* - Stämmen (Ciprofloxacin und Ofloxacin). Resistenzraten gegenüber neueren Fluorchinolonen, wie z.B. Levofloxacin, erwiesen sich in letzterer Arbeit jedoch noch als vergleichsweise niedrig. In den Industrienationen bereits seit Anfang der neunziger Jahre äußerst häufig eingesetzt [2, 16, 22, 35, 57, 77] gab es letzters auch aus dem Schwellenland Indien Hinweise über zunehmende Resistenzentwicklungen gegen Ciprofloxacin, als ein leicht und rezeptfrei (“over-the-counter”) erhältliches Antibiotikum, wie Kunimoto et al. anhand von 1558 untersuchten Kornea-Isolaten mit einer in-vitro Resistenzrate von 30.7% unter allen Bakterienstämmen nachweisen konnte [50].

Vancomycin, Imipenem und Cefalosproine

Alle in unserer Studie getesteten Staphylokokken zeigten allgemein hohe Empfindlichkeitsraten gegenüber Cefotaxim sowie vollständige Empfindlichkeit gegenüber Imipenem und Vancomycin.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen berichten auch zahlreiche weitere Autoren über fehlende Resistenz gegenüber Imipenem und Vancomycin [22, 34, 37]. Vergleichbar mit den Ergebnissen von Davis et al., der fehlende Resistenzen gegenüber Cephalosporine und Vancomycin in den von ihm untersuchten Staphylokokkenstämmen beschrieb, fanden wir ebenfalls eine extrem niedrige Resistenzrate (1%) gegenüber Cefotaxim in KNS und fehlende Resistenz in Stämmen von *Staphylococcus aureus* [22].

In Argentinien fanden Untersuchungen von KNS in Fachgebieten außerhalb der Augenheilkunde (in Fällen von nosokomialen Infektionen bzw. in Dialysekathetern) volle Vancomycinresistenz [12, 23].

D.2.3. Diskussion der klinischen Bedeutung von Resistenztestergebnissen der Staphylokokkenstämmen.

Klinische Ableitungen der Antibiotikasensibilitätstestung isolierter Staphylokokken

Vor dem Hintergrund oftmals mangelnder Ressourcen zur individuellen Abstrichentnahme mit nachfolgendem Bakteriennachweis (bzw. Chlamydientest) und Resistenztestung, sollten vorliegende Untersuchungsergebnisse einen Beitrag leisten, wirkungsvolle Antibiotika aufzuzeigen, welche neben ihrer Effektivität gegenüber pathogenen Erregern von Neugeborenenkonjunktivitis auch staphylokokkären Resistenzentwicklungen in den Regionen Paraguays und Nordargentinens Rechnung tragen. Dies soll eine optimale Behandlung von akuten Augeninfektionen sowie eine ideale Antibiotikaprophylaxe auch dort zu ermöglichen, wo mehr klinische als mikrobiologische Ressourcen zur Verfügung stehen.

Grundlegend zeichnet sich aus oben angeführten Ergebnissen ein geringeres Gesamtresistenzverhalten von *Staphylococcus aureus* -Stämmen im Vergleich zu KNS-Stämmen ab, bei einer gleichzeitig deutlich niedrigerer Prävalenz von *Staphylococcus aureus* im Vergleich zu KNS (n=14 vs. n=103). Diese Tatsache lassen in vorliegender Arbeit die Betrachtung und

klinische Interpretation der Resistenzspektren von KNS als wesentlich bedeutungsvoller erscheinen als die von *Staphylococcus aureus*.

Die hohen Resistenzraten gegenüber Penicillinen, Makroliden (z.B. Azithromycin und Erythromycin (25.2% bzw. 24.3%), Tetracyclinen (22.3%), Chloramphenicol und Aminoglykosiden in Paraguay und Nordargentinien spiegeln vermutlich die Resistenzentwicklung gegenüber in der Vergangenheit einfach erhältlichen und häufig eingesetzten Antibiotika wider.

Aus vorliegender Arbeit abgeleitete konkrete Empfehlungen zur idealen Therapie, bzw. Prophylaxe von Augeninfektionen im Neugeborenenalter bzw. bei älteren Individuen werden im Punkt D.4 näher ausgeführt.

Einschränkungen der klinischen Ableitungen vorliegender Resistenzdaten

Als eine Einschränkung der klinischen Interpretation von Daten zur Antibiotikaresistenz in vorliegender Arbeit ist wichtig hervorzuheben, dass derzeit keine Studienergebnisse hinsichtlich der Übertragbarkeit von Resistenztestergebnissen aus Neugeborenenaugen isolierter Staphylokokkenstämmen auf Individuen über das Neugeborenenalter hinaus vorliegen.

Ein weiterer, oben angeführte Aussagen limitierender Aspekt ist die Frage nach der Vergleichbarkeit von Daten zum Resistenzverhalten von Isolaten aus Neugeborenenaugen mit Studiendaten von Kindern und Erwachsenen, sowie in gleicher Weise die Vergleichbarkeit von Untersuchungsdaten gesunder Individuen mit Datenmaterial zur Resistenzlage von isolierten Mikroorganismen aus symptomatischen Individuen. Außerdem stellen sich Häufigkeits- und Resistenzraten von Mikroorganismen in verschiedenen Altersgruppen und in unterschiedlichen Untersuchungsumgebungen (primäre, allgemeinmedizinische Gesundheitsposten, Augenzentren, universitäre Augenkliniken) möglicherweise als extrem unterschiedlich dar, was direkte Vergleiche von Resistenzraten erschwert.

Ein weiterer, äußerst wichtiger Gesichtspunkt zur Limitiertheit obiger klinischer Korrelationen ist die Tatsache, dass sowohl die Untersuchungen vorliegender Arbeit als auch die Forschungsergebnisse der Vergleichsarbeiten *in-vitro* Angaben darstellen, welche lediglich einen Anhaltspunkt für die erwartete Wirkung der Substanzen *in-vivo*, nach ihrer Verabreichung am Individuum [13].

D.3. Vergleich der Prävalenzraten von *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* sowie weiterer Vertreter (fakultativ) pathogener Erreger in vorliegender Studie mit Daten aus anderen Arbeiten als Kurzübersicht.

Die in vorliegender Studie untersuchten 81 mütterlichen Zellproben des unteren Genitaltraktes konnten weder *Neisseria gonorrhoeae* noch *Chlamydia trachomatis* nachweisen.

Hinsichtlich von Daten aus bereits früher in Argentinien und Paraguay durchgeführten Studien ergeben die Nullprävalenzen von *Neisseria gonorrhoeae*, bzw. von *Chlamydia trachomatis* in vorliegender Studie keinen bedeutenden Widerspruch.

In einer Studie von Di Bartolomeo et al. in Buenos Aires wird über hohe Prävalenzraten unspezifischer Bakterien (24%) sowie von *Candida sp.* (18%) in Fällen von Genitalausfluss bei 868 Frauen (im Alter von 15 bis 60 Jahren) berichtet, wohingegen *Neisseria gonorrhoeae* bei diesen Frauen nicht nachgewiesen wurde. *Chlamydia trachomatis* wurde lediglich in 7 von 400 Patientinnen mit Genitalausfluss nachgewiesen [26]. In einer weiteren Studie in Buenos Aires betrug die Inzidenz von *Chlamydia trachomatis* in 332 Fällen von Neugeborenenkonjunktivitis 7.83% in einer Zwei-Jahres Periode [25]. Gleichmaßen erbrachte eine Studie aus Campinas, Brasilien [69], eine 2% Häufigkeit für *Chlamydien* bei zervikovaginalen Infektionen während der Schwangerschaft.

In einer von Gines et al. an einer Gruppe von Prostituierten in Asunción durchgeführten Immunfluoreszenznachweis von Chlamydien ergaben sich lediglich bei 3 von 31 (9.7%) der Probanden positive Testergebnisse, trotz ihres beträchtlichen Risikogrades für eine aktive Chlamydieninfektion [32].

Bezüglich weiterer (fakultativ) pathogener Mikroorganismen zeigten sich in vorliegender Arbeit *Lactobacillus sp.*, *Corynebacterium sp.* zusammen mit *Gardnerella vaginalis* und *Candida sp.* zahlenmäßig als die wichtigsten Hauptvertreter dieser Klasse. Diese Ergebnisse weisen jedoch andererseits signifikante Unterschiede auf, wie beispielsweise zur Arbeit von Bartolomeo et al, in welcher *Ureaplasma urealyticum* (61,4%) sowie *Mycoplasma hominis* (16,5%) als die Hauptvertreter (fakultativ) pathogener Keime im unteren Genitaltrakt der Probandinnen nachgewiesen wurden [26], wobei die pathogene Bedeutung dieser Mikroorganismen für die Patientinnen und besonders auch für ihre Neugeborenen derzeit nur in äußerst geringem Maße bekannt ist, und deshalb künftig Gegenstand weiterer Forschungen darstellen dürfte.

Der Grund jener Unterschiede dürfte in unterschiedlichen Abstrichmethoden, Transport- und Kulturmedien, aber hauptsächlich auch in unterschiedlichen Patientenspektren begründet liegen (symptomatische Frauen bei Di Bartolomeo vs. zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme meist asymptomatischer Frauen in vorliegender Studie).

Ein Grund für vernachlässigbar niedrige nachgewiesener Trichomonas-Erreger in vorliegender Studie dürfte durch die zeitliche Spanne zwischen Probenentnahme bis zur Direktmikroskopie begründet sein, da im Idealfall der Nachweis dieses begeißelten, im Lichtmikroskop sehr einfach zu identifizierenden parasitären Mikroorganismus unmittelbar nach Vornahme des Abstriches vorzunehmen ist.

D.4. Empfehlungen zur Prophylaxe- und Therapie von Augeninfektionen Neugeborener in der Studienregion und Übertragbarkeit dieser Empfehlungen auf die Therapie von Augeninfektionen bei Individuen jenseits des Neugeborenenalters; Kritikpunkte vorliegender Arbeit und Ausblick auf künftige Entwicklungen

Therapie von Augeninfektionen in der Studienregion

Als Substanzen der ersten Wahl bei bakteriellen Augeninfektionen im Neugeborenen- und Kindesalter stellen Azithromycin und Erythromycin weiterhin wirkungsvolle Antibiotika dar. Sie sind besonders dann zu bevorzugen, wenn der Verdacht auf Chlamydieninfektionen besteht, weshalb sie in solchen Fällen kombiniert topisch und systemisch verabreicht werden, um systemischen Begleitinfektionen (meist als Pneumonie) entgegenzuwirken [39, 43, 62]. In Fällen staphylokokkärer Augeninfektionen treffen sie jedoch vorliegenden Studienergebnissen von Neugeborenenaugen zufolge möglicherweise in höherer Wahrscheinlichkeit auf Resistenzverhalten als andere Antibiotikaklassen. Erythromycin, nicht zuletzt wegen seiner sicheren Anwendung bei Kindern und Schwangeren ein extrem häufig verwendetes Antibiotikum zeigte auch in Arbeiten anderer Regionen hohe Resistenzraten, wie z.B. in München mit 50% der KNS Stämme [67]. Untersuchungen von aus Kathetermaterial in einer Dialyseeinheit in Ticman, Argentinien isolierten KNS ergaben hohe Resistenzraten gegenüber Erythromycin zwischen 57% und 75% [23]

Chloramphenicol und Tetracyclin stellen preiswerte und einfach verfügbare topische Behandlungsalternativen für Augeninfektionen im Kindesalter dar. Letztere Substanzen weisen

jedoch in Untersuchungen vorliegender Arbeit bei KNS höhere Resistenzraten im Vergleich zu Aminoglykosidpräparaten auf.

Fluorchinolone, als zum Zeitpunkt vorliegender Untersuchungen in der Studienregion vergleichsweise wenig verbreitete Antibiotika, zeigten gegenüber den getesteten Staphylokokkenstämmen extrem niedrige Resistenzraten. Hinsichtlich des breiten Wirkspektrums und der allgemein hohen Empfindlichkeitsraten von Fluorchinolonen, aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre hervorgehend, werden diese als topische Anwendung in Fällen von Augeninfektionen empfohlen, bei denen kein spezifischer Mikroorganismus bekannt ist [68].

Bei Kindern im ersten Lebensjahr wird jedoch der topische Einsatz von Fluorchinolonen hinsichtlich ihrer Toxizität nicht als erste Wahl empfohlen [19] und ist vielmehr Fällen von schweren Infektionen vorbehalten.

Neuere Studien in Kenia und in den Philippinen ergaben positive Hinweise auf die Wirksamkeit von Povidon-Jod bei der Behandlung von infektiöser Konjunktivitis des Neugeborenen- und Kindesalters und dürfte in den kommenden Jahre auch für die Behandlung der *ophthalmia neonatorum* eine zunehmende Rolle spielen [40].

Prophylaxe von Augeninfektionen

In zurückliegenden Arbeiten wurde die Wirksamkeit von Povidon-Jod gegenüber beiderseits *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* zur Verhütung von *ophthalmia neonatorum* innerhalb der letzten Jahre bestätigt [39]. Die Fähigkeit dieser Substanz, eine signifikante Reduktion der bakteriellen Augenflora herbeizuführen, lässt sie auch vor operativen Eingriffen bei Individuen in allen Lebensabschnitten, als Prophylaktikum der postoperativen Endophthalmitis, als extrem günstig für den Einsatz zur präoperativen Normalflorareduktion am Auge erscheinen [8,15,63].

Eine Studie von Assadian *et al.* konnte aufzeigen, dass in Österreich, einem Staat, dessen Inzidenzraten chlamydialer Augeninfektionen höher liegen als die Inzidenzraten von durch Gonokokken hervorgerufenen Infektionen, Silbernitrat in 19.7% von 98 Krankenhäusern mit Kreißsaal und Erythromycin in 41.8 % zum Einsatz kommt. Povidon-Jod dagegen kommt in diesem Staat nach Assadians Ergebnissen lediglich sehr selten zum Einsatz [10].

Dagegen konnten zahlreiche Autoren die Wirksamkeit topisch applizierter Antibiotika wie Erythromycin, Tetracyclin sowie von Povidon-Jod-Lösung nachweisen, wonach der Einsatz besonders letzterer Substanz in Regionen mit mittlerer oder niedriger Gonokokkenprävalenz und hoher Chlamydienprävalenz als Prophylaktikum der ophthalmia neonatorum starke Verbreitung gefunden hat [39, 41, 31, 85]

Diese Substanzen sind mit einem nur geringem Risiko einer chemischen Konjunktivitis beim Neugeborenen vergesellschaftet und weisen eine nahezu gleiche Wirksamkeit gegen *Neisseria gonorrhoeae* auf wie Silbernitrat. Dabei besitzen Erythromycin und Povidon-Jod zugleich eine ausgeprägte Wirkung gegen Bakterien der Spezies *Chlamydia trachomatis*, welche Silbernitrat nicht zuzurechnen ist.

Ein weiterer Vorteil von Povidon-Jod ist die fehlende Resistenzentwicklung beim Einsatz dieser Substanz. Für Entwicklungsländer kann der Einsatz von Povidon-Jod nahezu uneingeschränkt empfohlen werden hinsichtlich seiner einfachen Verfügbarkeit und der extrem niedrigen Kosten, zwei Faktoren, die in solchen Ländern oftmals entscheidend für die Verwendung einer Prophylaxe sind [26, 41, 40, 52].

Unserer Studie zufolge stellen somit Povidon-Jod, Erythromycin und Tetracyclin in gleichem Maße für die Region Asunción und Clorinda hervorragende prophylaktische Substanzen zur Vermeidung von ophthalmia neonatorum dar, während der Einsatz von Silbernitrat im Hinblick auf die äußerst niedrige (und in unserer Studie fehlende) Prävalenzraten von *N. gonorrhoeae* als ungerechtfertigt erscheint.

Eine in der Region Asunción und Clorinda durchgeführte Studie über die Prävalenz von Mikroorganismen, wie *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*, welche häufig die Ursache für ophthalmia neonatorum darstellen, könnte in Zukunft die Indikation zum Einsatz alternativer Prophylaktika anstelle von Silbernitrat bestätigen, besonders für den Fall, dass die niedrige Vorkommensrate von *Neisseria gonorrhoeae* in dieser Region bestätigt werden kann.

Zusätzlich zu all den oben angeführten Aspekten behalten jedoch allgemeine Faktoren zur Infektionsvorbeugung außerordentliche Wichtigkeit. In diesem Sinne sind die Förderung des allgemeinen und familiären Hygienebewusstseins, eine verbesserte Erziehung zu

Gesundheitsbewusstsein sowie das Streben nach fortwährender Optimierung der Gesundheitsversorgung von staatlicher Seite notwendig, um eine bestmögliche Verringerung der Prävalenz mütterlicher Infektionen und damit des Übertragungsrisikos mütterlicher Infektionen auf das Neugeborene zu erzielen.

Weitere, indirekte Maßnahmen zur Erreichung dieser Ziele sollten eine weitere, unermüdliche Bekämpfung von Armut und sozioökonomischen Benachteiligung von Entwicklungsländern darstellen, begleitet von Kampagnen gegen ungeschützten Sexualverkehr und Drogenmissbrauch, Faktoren, welche die Verbreitung von HIV-Infektionen und sexuell-übertragbarer Erkrankungen (STDs) begünstigen.

Mögliche Kritikpunkte vorliegender Arbeit und Ausblick auf künftige Entwicklungen

Es ist schwierig, Aussagen über die Häufigkeit einer Manifestation von *ophthalmia neonatorum* in den NG des vorliegenden Studienkollektivs zu treffen, da aus organisatorischen Gründen die Mehrheit der Neugeborenen nicht über einen längeren Zeitraum hinweg verfolgt werden konnten. Durch *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufene Augeninfektionen können gewöhnlich erst ab wenigen Tagen bis hin zu einer Woche nach Geburt diagnostiziert werden, bei zuvor geringer und schwer nachweisbarer Erregermenge von *Neisseria gonorrhoeae* im gesunden Auge, wonach etwaige nachfolgende Infektionen bei den untersuchten NG in vorliegender Arbeit nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Jedoch indiziert der fehlende Nachweis dieser Keime in vorliegenden Untersuchungen eine äußerst niedrige Prävalenz jener Mikroorganismen in vorliegendem Studienkollektiv untersuchter Neugeborener.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit stellt die Möglichkeit dar, dass hinsichtlich der Untersuchung des unteren Genitaltraktes der Mütter auf *Chlamydia trachomatis* falsch-negative Ergebnisse vorliegen. Als Ursache wäre die niedrige Sensitivität des Vorgehens einer alleinigen Untersuchung zervikaler Zellabstriche mit Hilfe des direkten Immunfluoreszenztests in vorliegender Arbeit vorstellbar. Für Ergebnisse höherer Aussagekraft müssten nämlich neben dem Immunfluoreszenztest eine Blutuntersuchung mit Antikörpertest durchgeführt werden, was eine deutlich sensitivere Methode darstellen würde [36, 47].

Ein solches Vorgehen kam jedoch aufgrund des unverhältnismäßig höheren finanziellen und organisatorischen Aufwands von Blutuntersuchungen in vorliegender Studie nicht zur Anwendung.

Ein weiterer Nachteil der Erforschung gesunder Normalflora in vorliegender Arbeit sind fehlende Nachweismöglichkeiten bezüglich *Chlamydia trachomatis*. Aus medizinisch-ethischer Sicht ist die aggressive Bürstenmethode für die Zellgewinnung zur Chlamydientestung bei zu geringen Bakterienmengen im gesunden Neugeborenenauge nicht angemessen und deshalb nicht durchführbar.

Vor diesem Hintergrund wären deshalb künftig weitere, größer angelegte Studien in dieser Region, mit der Möglichkeit gezielter Nachuntersuchungen auf etwaige Infektionen innerhalb der ersten Wochen nach Geburt, gegebenenfalls mit entsprechenden bakteriologischen Routineuntersuchungen von Proben symptomatischer Neugeborenenaugen von außerordentlicher Wichtigkeit.

Außerdem würde in derartigen Folgestudien die Einbindung einer Reihe weiterer Gesundheitseinrichtungen in verschiedenen Regionen Nordargentinens und Paraguays der Frage nach geographischen, klimatischen, sozioökonomischen und weiteren Faktoren für die Prävalenz von Neugeborenenkonjunktivitis weiter erörtern.

In einer derartigen Studie wäre die Einbindung eines Wirksamkeitsnachweises von Povidon Jod im Vergleich zu anderen Prophylaktika von großer Bedeutung.

Die Mehrheit unseres Patientenkollektivs in den beiden öffentlichen Gesundheitseinrichtungen entstammt niedrigeren sozioökonomischen Gruppen und weist durchschnittlich einen niedrigeren finanziellen Lebensstandard auf als Individuen der in Nordamerika und Europa veröffentlichten Studien. Im Vergleich dieser Studienergebnisse untereinander stellt sich die Zusammensetzung der konjunktivalen Normalflora von Individuen in Argentinien und Paraguay bemerkenswerterweise als ähnlich dar, wie die von Individuen in Nordamerika und Europa. Hinsichtlich dieser Feststellungen gestalten sich die Vorbeugung und Behandlung von Augeninfektionen bei Neugeborenen aus verschiedenen Teilen der Welt möglicherweise als ähnlich.



Abb. 16: Forschungsinstitut für Gesundheitswissenschaften „Instituto de investigaciones en las ciencias de la salud“, Asuncion, Paraguay

E. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Studie konnten koagulase-negative Staphylokokken und anaerobe Propionibakterien als die häufigsten Vertreter der Normalflora auf der Bindehaut vaginal- und per Kaiserschnitt geborener Neugeborener in den beiden Krankenhäusern Asunción und Clorinda aufgezeigt werden.

Eine weitere wichtige Beobachtung der Studie ist die Tatsache, dass Abstriche, die unmittelbar nach Geburt vorgenommen worden waren im Vergleich zu denen, welche mit einer Verzögerung von bis zu 12 Stunden nach Geburt vorgenommen wurden, eine andersartige Verteilung des Spektrums von Normalfloraorganismen aufzeigten.

Hinsichtlich der untersuchten Resistenzspektren aus Neugeborenenaugen isolierter Staphylokokken stehen hohe Sensibilitätsraten bezüglich in der Studienregion noch wenig eingesetzter Substanzen wie Fluorchinolone, Ciprofloxacin und Ofloxacin, sowie eine Vollsensibilität gegenüber Imipenem und Vancomycin, ausgeprägtem Resistenzverhalten bezüglich Penicillinen gegenüber.

Eine äußerst wichtige Feststellung in vorliegender Arbeit ist der fehlende Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* in den Augen von Neugeborener sowie in den Proben aus dem unteren Genitaltrakt untersuchter Mütter. Der fehlende Chlamydiennachweis im unteren Genitaltrakt der 81 untersuchten schwangeren Patientinnen weist auf eine niedrige Prävalenzraten dieser Mikroorganismen in untersuchtem Studienkollektiv hin, eine Tatsache, die jedoch noch auf weitere Studien in Zukunft angewiesen ist.

Aus letzteren Aspekten kann ein Verzicht auf den Einsatz von Silbernitratlösung als Prophylaxe von ophthalmia neonatorum (Prophylaxe nach Credé, 38) gerechtfertigt werden, eine Maßnahme, welche innerhalb der letzten zehn Jahre durch den Einsatz alternativer antibiotisch wirksamer Substanzen stark an Bedeutung verloren hat. Der Vorteil jener Alternativpräparate ist die deutlich geringere lokale Reizung des Auges nach Verabreichung im Vergleich zu hohen Raten von Silbernitrat-induzierten chemischen Konjunktividen [52, 36, 67]. Der Einsatz von Povidon-Jod als eine wirksame, neue Form der Prophylaxe sollte jedoch in weiteren Studien in unserer Studienregion klinisch noch weiter untersucht werden [52, 36, 67].

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aires de Sousa M, Miragaia M, Saches IS, Avila S, Adamson I, Casagrande ST, Brandileone MC, Palacio R, Dell'Acqua L, Hortal M, Camou T, Rossi A, Velazquez-Meza ME, Echaniz-Aviles G, Solorzano-Santos F, Heitmann I, de Lencastre H (2001) Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1986 to 1998. *Journal of Clinical Microbiology* 39(6):2197-205
- 2 Alexander ER, Harrison HR (1990) Chlamydial infections, in: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 2nd ed. Plenum Publishing Corporation, New York
- 3 Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D (2000) Shifting Trends in Bacterial Keratitis in South Florida and Emerging Resistance to Fluoroquinolones. *Ophthalmology* 107:1497-1502
- 4 Alrawi AM, Chern KC, Cevallos V, Lietman T, Witcher JP, TP Margolis, Cunningham ETjr (2002) Biotypes and Serotypes of *Haemophilus influenzae* ocular isolates. *Br J Ophthalmol* 86:276-277
- 5 Amer M (1989) Balanitis and Vulvitis. In: *Sexually transmitted diseases*, in: Parish LC, Gschnait F, eds. *Sexually Transmitted diseases*. Springer-Verlag, New York
- 6 Argentina, in: Amnesty International (2006) *Amnesty International Rapport; the state of the world's human rights*, Amnesty International Publications, The Alden Press, Oxford, United Kingdom.
- 7 Paraguay, in: Amnesty International (2006) *Amnesty International Rapport; the state of the world's human rights*, Amnesty International Publications, The Alden Press, Oxford, United Kingdom.
- 8 Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, Chang A, Lam G, Wachler B, Neumann D (1995) The effect of Povidone-Iodine solution applied at the conclusion of ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 119:701-705
- 9 Armstrong RA (2000) The microbiology of the eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 20:429-441
- 10 Assadian O, Assadian A, Aspöck C, Hahn D, Koller W (2002) Prophylaxis of ophthalmia neonatorum--a nationwide survey of the current practice in Austria. *Wien Klin Wochenschr*,114:194-9
- 11 Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA (1997) The source of Coagulase-Negative *Staphylococci* in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 115:357-361
- 12 Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M (2000) Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. The Antimicrobial Committee; and the National Surveillance Program (SIR) Participants Group *International Journal of Infectious Diseases* 4(2):85-90
- 13 Bauer, A.W., Kirby, W.M., Sherris, J.C. & Turck, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk Method. *Am J Clin Pathol* 45, 493-496 (1966).
- 14 Bezirtzoglou E, Romond C (1991) Nosocomial Infections of Ocular Conjunctiva in Newborns Delivered by Cesarean Section. *Ophthalmic Res.* 23:79-83
- 15 Binder CA, Mino de Kaspar H, Klauss V, Kampik A (1999) Präoperative Infektionsprophylaxe mit 1%iger Povidon-Jod-Lösung am Beispiel von konjunktivalen Staphylokokken. *Ophthalmologie* 96:663-667
- 16 Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ (1996) Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 121:712-5
- 17 Bredow C, Mino De Kaspar H, Klauss V (1999) *Chlamydia trachomatis* bei Augeninfektionen in Paraguay. Department of Ophthalmology. Munich: University of Munich

- 18 Bredow C, Mino De Kaspar H, Moralez M, Klauss V (1997) *Chlamydia trachomatis* bei Augeninfektionen in Paraguay. *Ophthalmologie* 132:94 Suppl
- 19 British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society (2005) *British National Formulary* 50 BMJ Publishing Group Ltd.
- 20 Brook I, Barrett CT, Brinkman CR, Martin WJ, Finegold SM (1979) Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study. *Pediatrics* 63:451-5
- 21 Caldwell HD, Wood H, Crane D, Bailey R, Jones RB, Mabey D, Maclean I, Mohammed Z, Peeling R, Roshick C, Schachter J, Solomon AW, Stamm WE, Suchland RJ, Taylor L, West SK, Quinn TC, Belland RJ, McClarty G (2003) Polymorphisms in *Chlamydia trachomatis* tryptophan synthase genes differentiate between genital and ocular isolates. *J Clin Invest* 111:1757-69
- 22 Davis JL, Koidou-Tsiligianni A, Pflugfelder SC, et al (1988) Coagulase-negative staphylococcal endophthalmitis. Increase in antimicrobial resistance. *Ophthalmology* 95:1404-10
- 23 De Allori MC, Jure MA, Romero C, de Castillo ME (2006) Antimicrobial resistance and production of biofilms in clinical isolates of coagulase-negative *Staphylococcus* strains. *Biol Pharm Bull.* 29(8):1592-6
- 24 Di Bartolomeo S, Higa M, Janer M, Pennisi A, Balbin G, Priore G (2005) Neonatal conjunctivitis in a hospital at Gran Buenos Aires. 37(3):139-41
- 25 Di Bartolomeo S, Mirta DH, Janer M, Rodriguez Fermepin MR, Sauka D, Magarinos F, de Torres RA (2001) Incidence of *Chlamydia trachomatis* and other potential pathogens in neonatal conjunctivitis. *Int J Infect Dis* 5:139-143
- 26 Di Bartolomeo S, Rodriguez Fermepin M, Sauka DH, Alberto de Torres R (2002) Prevalence of associated microorganisms in genital discharge. *Argentina Rev Saude Pública* 36:545-52
- 27 Dillon HCjr, (1986) Prevention of Gonococcal Ophthalmia Neonatorum. *N Engl J Med* 315:1414-1415
- 28 Egger SF, Ruckhofer J, Alzner E, Hell M, Hitzl W, Huber-Spitzy V, Grabner G (2001) In vitro susceptibilities to topical antibiotics of bacteria isolated from the surface of clinically symptomatic eyes. *Ophthalmic Res* 33:117-20
- 29 Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW (1974) Bacterial flora of the normal conjunctiva. I. Topographical distribution. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 52:786-800
- 30 Foster A, Gilbert C (1992) Epidemiology of childhood blindness. *Eye.* 6:173-176
- 31 Foster A, Klauss V (1995) Ophthalmia neonatorum in developing countries. *N Engl J Med* 332:600-1
- 32 Gines A, Meyer T, Ortíz de Rojas E (1988) Infecciones por *Chlamydia trachomatis* en Ginecoobstetricia. *Disertación Soc. Paraguay Ginecol:* 7-11
- 33 Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ (199) Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 106:1313-8
- 34 Grasbon T, Mino de Kaspar H, Klauss V (1995) Koagulasenegative Staphylokokken auf der blanden und chronisch entzündeten Bindehaut. *Ophthalmologie* 92:793-801

- 35 Graves A, Henry M, O'Brien TP, et al (2001) In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones. *Cornea* 20:301-5
- 36 Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, Williams TH, Delke I (1989) Efficacy of Neonatal Ocular Prophylaxis for the Prevention of Chlamydial and Gonococcal Conjunctivitis. *N Engl J Med* 320:769-72
- 37 Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, et al (1996) Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 122:1-17
- 38 Hoyme UB, Bialasiewicz AA (1992) Credésche Ophthalmieprophylaxe in der Diskussion. *Zent.bl. Gynäkol.* 114:437-440
- 39 Isenberg SJ, Apt L, Del Signore M, Gichuhi S, Berman NG (2003) A double application approach to ophthalmia neonatorum prophylaxis. *Br J Ophthalmol* 87:1449-1452
- 40 Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, Del Signore M, Cubillan L, Labrador MA, Chan P, Berman NG (2002) A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol* 134:681-8
- 41 Isenberg SJ, Apt L, Wood M. (1995) Povidone-iodine for ophthalmia neonatorum prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 118:701-6
- 42 Isenberg SJ, Apt L, Wood M (1996) The Influence of Perinatal Infective Factors on Ophthalmia Neonatorum. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 33:185-187
- 43 Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, McCarty JW, Alvarez SR (1988) Source of the conjunctival bacterial flora at birth and implications for ophthalmia neonatorum prophylaxis. *Am J Ophthalmol* 106:458-62
- 44 Jensen HG, Felix C (1998) In Vitro Antibiotic Testing Group of ocular isolates in North and South America. *Cornea* 17:79-87
- 45 Karow T, Lang R (2001) Antibiotika. In: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Karow, T, Pulheim 533-567
- 46 Kato T, Hayasaka S, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from conjunctivas of preoperative patients. *Jpn J Ophthalmol* 42:461-5
- 47 Kayser FH (1997) Bakterien als Krankheitserreger, in: Kayser FH (Hrsg.) *Medizinische Mikrobiologie : verstehen, lernen, nachschlagen*. Thieme, Stuttgart, New York. 221-350.
- 48 Klauss V, Miño de Kaspar H, Kampik A (1997) Endophthalmitis. In: Kampik A, Grehn F *Entzündungen des Augeninneren*. Bücherei des Augenarztes Bd 138, Enke Stuttgart, S 122-128.
- 49 Krumpaszky HG, Klauss V (1992) Erblindungsursachen in Bayern. *Klin Monatsbl Augenheilk* 200:143-146
- 50 Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN (1999) In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. *Am J Ophthalmol* 106:80-5
- 51 Laga M, Plummer FA, Nzanze H, Namaara W, Brunham RC, Ndinya-Achola JO, Maitha G, Ronald AR, D'Costa LJ, Bhullar VB (1986) Epidemiology of ophthalmia neonatorum in Kenya. *Lancet* 2:1145-9
- 52 Laga M, Plummer FA, Piot P, Datta P, Namaara W, Ndinya-Achola JO, Nzanze H, Maitha G, Ronald AR, Pamba HO (1988) Prophylaxis of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. A comparison of silver nitrate and tetracycline. *N Engl J Med* 318:653-7

- 53 Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Farina N, Sanabria R, Klauss V, Mino de Kaspar H (2004) Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 242(3):204-9.
- 54 Mariani, K.J. & Hiasa, H (1997) Mechanism of quinolone action. A drug-induced structural perturbation of the DNA precedes strand cleavage by topoisomerase IV. *J Biol Chem* 272, 9401-9
- 55 McDonnell PJ, Green WR Chapter 98, SECTION N Eye Infections 98. Conjunctivitis INFECTIOUS DISEASES
- 56 Miño De Kaspar H, Hoepfner AS, Engelbert M, Thiel M, Ta CN, Mette M, Schulze-Schwering M, Grasbon T, Sesma-Vea B, Casas JM, Iturralde-Goni R, Klauss V, Kampik A (2001) Antibiotic resistance pattern and visual outcome in experimentally-induced *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis in a rabbit model. *Ophthalmology* 108:470-8
- 57 Neu HC (1991) Microbiologic aspects of fluoroquinolones [review]. *Am J Ophthalmol* 112 (4Suppl): 15S-24S.
- 58 Perkins R, Kundsinn R, Pratt M, Abrahamsen I, Leibowitz HM (1975) Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *J Clin Microbiol* 1:147-9
- 59 Pinna A, Zanetti S, Sotgiu M, et al (1999) Identification and antibiotic susceptibility of coagulase negative staphylococci isolated in corneal/external infections. *Br J Ophthalmol* 83:771-3
- 60 Rao K, Ramji S, Thirupuram S, Prakash K (1992) Clinical and bacteriological study of normal and inflamed neonatal conjunctivae. *Indian Journal of Paediatrics* 29(2):161-5
- 61 Rapoza PA, Quinn TC, Kiessling LA, Taylor HR (1986) Epidemiology of neonatal conjunctivitis. *Ophthalmology* 93:456-61
- 62 Reeder JC, Westwell AJ, Hutchinson DN (1985) Indifferent streptococci in normal and purulent eyes of neonates. *J Clin Pathol* 38:942-5
- 63 Reimer K, Schreier H, Erdos G, Konig B, Konig W, Fleischer W (1998) Molecular effects of microbial substance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical studies on Povidone-iodine. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 200/5-6:423-434
- 64 Rummelt V, Boltze HJ, Bialasiewicz AA, Naumann GO (1990) Bacterial pathogen and resistance spectrum of the non-irritated conjunctiva. 7,845 preoperative smears at the ophthalmologic clinic at Erlangen university. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 197:172-175
- 65 Rummelt V, Boltze HJ, Bialasiewicz AA, Naumann GO (1992) Incidence of postoperative bacterial infections after planned intraocular interventions. Crede's prevention of ophthalmia under discussion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 200:178-81
- 66 Sachsenweger, M (2002) Bindehaut (Konjunktiva). In: Sachsenweger et al: *Duale Reihe Augenheilkunde*, 2. Auflage, Stuttgart.
- 67 Schaller UC, Klauss V (2002) Wann ist das rote Auge ein Alarmsignal? Von der Bindehautentzündung bis zum Glaukomanfall. *MMW* 11:181-185
- 68 Schaller U, Mino de Kaspar H, Schriever S, Klauss V (1997) Ophthalmia neonatorum caused by *Chlamydia trachomatis*. Rapid diagnosis and therapy. *Ophthalmologe* 94:317-20

- 69 Simoes JA, Giraldo PC, Faundes A (1998) Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 6:129-33
- 70 Simon JW (2003) Povidone-iodine prophylaxis of ophthalmia neonatorum. *Br J Ophthalmol* 87:1437
- 71 Singer TR, Isenberg SJ, Apt L (1988) Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects. *Br J Ophthalmol* 72:448-51
- 72 Soukiasan SH, Baum J (1997) Bacterial conjunctivitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea, cornea and external disease: clinical diagnoses and management*; vol. II St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 759-72.
- 73 Speaker MG, Milch Fa, Shah ML, et al (1991) Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98:639-49
- 74 National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2000). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically—Fifth Edition: Approved Standard M7-A5*. NCCLS, Wayne, PA.
- 75 National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2002). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement M100-S12*. NCCLS, Wayne, PA.
- 76 Sugana T, Sommer A (1978), Prevention of neonatal blindness. *Lancet* 1978;2:1101
- 77 Ta CN, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Shriver EM, Blumenkranz MS, Mino de Kaspar H (2003) Antibiotic Resistance Patterns of Ocular Bacterial Flora. *Ophthalmology* 2003 110:146-1951
- 78 Tozzini RI, Ruiz AI, Molteni OA, Belmonte A, Noguera MG, Ombrella AM (1998) Investigación de la flora vaginal autóctona y de transmisión sexual en 100 mujeres sintomáticas y asintomáticas. *Obstet Ginecol Lationam* 56:185-8
- 79 Tramont EC (1990) General or non-specific host defense mechanisms. In: Mandell GL, Douglas jRG, Benett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York.
- 80 www.unicef.org/infobycountry/argentina.html
- 81 www.unicef.org/infobycountry/paraguay.html
- 82 Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V (1993) Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr* 122:10-4
- 84 Argentinien <http://de.wikipedia.org/wiki/Argentinien>
- 82 Paraguay <http://de.wikipedia.org/wiki/Paraguay>
- 85 Wutzler P, Sauerbrei A, Klöcking R, Burkhardt, Schacke M, Thust R, Fleischer W, Reimer K (2000) Virucidal and Chlamydicidal Activities of Eye Drops with Povidone-Iodine Liposome Complex. *Ophthalmic Res* 32;118-125

G. DANKSAGUNG

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. V. Klaufß möchte ich herzlich für die Überlassung dieses Themas danken. Neben seiner tatkräftigen Unterstützung bei der Planung und Durchführung des Projektes stand er mir in jeglichen Situationen stets mit viel Geduld und ermunternden Ratschlägen zur Seite.

Frau Dr. Herminia Miño de Kaspar danke ich sehr für Ihre unbegrenzte und großartige Betreuung meiner Arbeit. Ihre unermüdliche Unterstützung meiner Arbeit im Laufe der Vorbereitung, vor Ort sowie bei den späteren Präsentationen und Publikationen war ein wesentlicher Teil in der Entstehung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich an dieser Stelle Frau Herminia Miño de Kaspar und Herrn Professor Klaufß und vielen weiteren Kollegen zusammen auch dafür danken, dass sie bereits in all den Jahren vor dieser Arbeit mit ihrem außerordentlichen Einsatz ein so reiches Netz an wissenschaftlicher Zusammenarbeit der Augenkliniken München, Asuncion, Nairobi, Stanford und vieler weiterer Orte der Welt aufgebaut haben. All dies führte nicht nur zur Verbesserung der augenmedizinischen Betreuung unzähliger Patienten an all diesen Orten, sondern ermöglichte auch vielen jungen Medizinerinnen unvorstellbar schöne und bereichernde Erfahrungen, die Realität auf wissenschaftlich-medizinischer aber auch auf menschlich-kultureller Ebene in anderen Plätzen der Welt kennen zu lernen.

Außerdem möchte ich Frau Teresa Miño de Kaspar, Hebamme im Krankenhaus „Cruz Felipe Arnedo“, Clorinda/Argentinien sehr herzlich für ihre Mühe danken, die sie zusammen mit ihren Kollegen der Geburtshilfeabteilung und mit Herrn Dr. Manoel Simancas für die Durchführung dieses Projektes aufgewandt hat. Gleichmaßen danken möchte ich meinen lieben Kollegen im Forschungslabor Bakteriologie im Institut für Gesundheitswissenschaften, an der Nationaluniversität Asunción sowie Herrn Professor Andres Gines mit seinen Kollegen der Abteilung für Geburtshilfe im Mutter-Kind Krankenhaus des Paraguayschen Roten Kreuzes in Asunción/Paraguay für all die enthusiastische Unterstützung in diesem Projekt danken.

Ebenso standen mir die biochemischen Kollegen im Labor Díaz Gill sowie die Kollegen der Stiftung Banco de Ojos “Fernando Oca del Valle” in Asunción, stets unermüdlich mit viel konstruktiven Vorschlägen zur Seite, wofür ich ihnen allen sehr dankbar bin.

Meiner Frau Karen danke ich sehr für ihre bereichernde Unterstützung und Motivation, die mir in so vielen Momenten während dieser Arbeit weiterhalfen.

Meinen Eltern sowie auch meiner Schwester Gabriele als meine wohlwollenden Begleiter durch meine Ausbildung und besonders auch durch diese Arbeit möchte ich an dieser Stelle aus ganzem Herzen danken.



Abb. 17: Blick auf den Río Lagareza, Asunción, Paraguay

H. VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Eder M, Koss M, Fariña N, Gines A, Simancas M, Klauf V, Miño de Kaspar H (2005) Impact of antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* on prophylaxis and treatment of ocular infections in Argentina and Paraguay.

Kurzvortrag auf der 103. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 25-29. September in Berlin.

Eder M, Fariña N, Sanabria, Ta CN, Koss M, Samudio M, Cuevas C, Gines A, Simancas M, Klauf V, Miño de Kaspar H (2005) Normal ocular flora in newborns delivered in two hospital centers in Argentina and Paraguay.

Graefe's Archive of Clinical and Experimental Ophthalmology.

Eder M, Fariña N, Sanabria R, Samudio M, Ruíz A, Gines A, Simancas M, Cuevas C, Klauf V, Miño de Kaspar H (2004) Conjunctival Normal Flora in Neonates delivered in two Hospital Centers in North-Argentina and Paraguay.

Posterpräsentation auf dem Jahreskongress der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), 25.-28. April 2004 in Ft. Lauderdale, Florida.

Eder M, Fariña N, Sanabria R, Samudio M, Gines A, Simancas M, Cuevas C, Kossakiewicz M, Klauf V, Miño de Kaspar H (2003) Normalflora der Bindehaut bei Neugeborenen in Argentinien und Paraguay.

Kurzvortrag auf der 101. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 25-29. September 2003 in Berlin.

I. LEBENSLAUF

MARCUS KONRAD EDER

04. Oktober 1977 Geboren in Wasserburg a. Inn.

SCHULBILDUNG:

1984-1988 Grundschule Mühldorf a. Inn
1988-1997 Ruperti-Gymnasium Mühldorf

ZIVILDIENTST:

1997-1998 Kreiskrankenhaus Mühldorf am Inn; Krankenpflege

AKADEMISCHER WERDEGANG:

1998-2000 Medizinstudium, vorklinischer Abschnitt (Physikum),
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

2000-2005 Medizinstudium, klinischer Abschnitt
Klinikum Rechts der Isar, München, Medizinische Fakultät der Technischen
Universität München.

Juli bis Oktober 2002 Forschungsaufenthalt am Forschungsinstitut für Gesundheitswissenschaften der
Nationaluniversität Asunción (IICS), Paraguay und im Krankenhaus „Cruz Felipe
Arnedo“ Clorinda – FSA, Argentinien

April 2004 –
März 2005 Praktisches Jahr

- ❖ 1. PJ Tertial im Fach Chirurgie
Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasilien, Klinikum der Universität
- ❖ 2. PJ Tertial im Fach Neurologie
McMaster Universität, Hamilton, ON, Kanada, Klinikum der Universität
- ❖ 3. PJ Tertial im Fach Innere Medizin
Universität Genf, Hôpital Sud Fribourgeois, französische Schweiz

19.04.2005 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote „gut“

August 2005 bis
Juli 2006 Ärztliche Tätigkeit als House Officer, Norwich, Großbritannien

Seit August 2006 Ärztliche Tätigkeit (Innere- und Akutmedizinische Rotation) als Senior House
Officer, London , Großbritannien