

**Aus der Abteilung der Hals-, Nasen- und Ohren-Abteilung der
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und
Halschirurgie "Otto Körner" Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. H.W. Pau**

**Aktuelle Untersuchungen zum Keimspektrum und
zur Antibiotikaresistenz bei akuter und
chronischer Otitis media**

**Eine Studie anhand des Patientengutes der HNO-Klinik der
Universität Rostock der Jahrgänge 1992 bis 1994 und der Jahrgänge
1999-2006**

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin der Universitätsmedizin Rostock

Rostock, 2010

vorgelegt von:

Ilka Friedrichs

geb. 08.12.1967 in Rostock

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

Gutachter

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. B. Kramp,

Stellv. Direktor Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Universität Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski,

Direktor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universität Rostock

3. Gutachter:

Priz.-Doz. Dr. med. habil. S. Grützenmacher,

Chefarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie und Plastische Operationen des Dietrich Bonheffer Klinikum Neubrandenburg

Datum der Einreichung: 20.8.2010

Datum der Verteidigung: 8.5.2012

1. EINLEITUNG	6
1.1. Entzündliche Erkrankungen des Mittelohres	6
1.1.1. Akute eitrige Mittelohrentzündung	6
1.1.2. Chronische Otitis media	7
1.2. Wirkungsweise und Resistenzentwicklung von Antibiotika	8
1.2.1. Penicilline und Cephalosporine	8
1.2.2. Aminoglykoside	8
1.2.3. Chinolone	9
1.2.4. Polymyxin-B	9
1.2.5. Chloramphenicol	10
1.2.6. Tetracycline	10
1.2.7. Andere Abwehrmechanismen der Antibiotikatherapie	10
1.3. Zielstellung	11
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1. Material	12
2.2. Abnahmetechnik und mikrobiologische Untersuchung	13
2.3. Mikrobiologischer Erregernachweis	13
2.3.1. Kultur	13
2.3.2. Mikroskopie	14
2.3.3. Identifizierung	15
2.4. Antibiotikaresistenztestung der isolierten Erreger	16
2.5. Datenerfassung und Analyse	17
3. ERGEBNISSE	19

3.1. Keimspektrum der akuten eitrigen Otitis media	19
3.1.1. Keimspektrum im gesamten Patientengut	19
3.1.2. Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen	23
3.1.3. Keimkombinationen der Mischinfektionen	24
3.2. Keimspektrum der chronischen Otitis media	27
3.2.1. Keimspektrum im gesamten Patientengut	27
3.2.2. Keimspektrum verschiedener Formen der chronischen Otitis media	31
3.2.3. Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen	33
3.2.4. Keimkombinationen der Mischinfektionen	36
3.3. Resistenzverhalten der häufigsten Erreger der akuten und chronischen Otitis media	42
3.3.1. Resistenzverhalten von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42
3.3.2. Resistenzverhalten von <i>Staphylococcus aureus</i>	44
3.3.3. Resistenzverhalten von <i>Proteus mirabilis</i>	45
3.3.4. Resistenzverhalten der Streptokokken	47
4. DISKUSSION	48
4.1. Keimspektrum der akuten und chronischen Otitis media	48
4.1.1. Keimspektrum der akuten Otitis media	48
4.1.2. Keimspektrum der chronischen Otitis media	53
4.2. Resistenzlage der Erreger der akuten und chronischen Otitis media und Vergleich mit den Leitlinien der Deutschen HNO-Gesellschaft und Empfehlungen für den rationalen Antibiotikaeinsatz	57
4.2.1. Akute eitrige Otitis media	57
4.2.2. Chronische Otitis media	60
5. ZUSAMMENFASSUNG	63

6. THESEN	66
7. REFERENCES	69
8. DANKSAGUNG	75
9. EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	76

1. Einleitung

1.1. Entzündliche Erkrankungen des Mittelohres

Die Otitis media ist eine fortschreitende mucoperiostale Infektionskrankheit des Mittelohres, welche von einer akuten eitrigen Otitis media zum Mittelohrerguss und schließlich zur chronischen Otitis media führen kann^{1,2,3,4}. Tierexperimente und histologische Untersuchungen von Felsenbeinen belegen ein fortschreitendes Krankheitsgeschehen^{5,6}. Eine von 5 akuten Mittelohrerkrankungen führt zu einer chronischen Entzündung des Mittelohres^{4,5,6}. Genetische Disposition, passives Rauchen, schlechte Wohnverhältnisse und Lebensstandart werden als begünstigende Faktoren angesehen^{7,8,9}.

1.1.1. Akute eitrige Mittelohrentzündung

Die akute eitrige Otitis media stellt eine der häufigsten Infektionskrankheiten im Kindesalter dar und ist eine bakterielle Infektionskrankheit, obwohl Viren eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese dieses Krankheitsbildes spielen^{1,2}. Sie bereiten den Weg für eine bakterielle Infektion. Zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik der akuten eitrigen Otitis media sind sie jedoch nur selten nachzuweisen^{1,2,7}. Der Entzündungsprozess im Mittelohr kann sich schnell ausbreiten. Das Stadium des Schleimhautödems wird vom Stadium einer erhöhten Schleimhautsekretion abgelöst, darauf folgt eine Hyperämie mit Infiltration von Leukozyten und Bildung von Eiter^{3,4}.

Die Infektion kann sich durch eine Thrombophlebitis, Knochenzerstörung, kongenitale Kulissen und Frakturlinien ausbreiten und zu Komplikationen führen¹⁰⁻¹³. Die häufigste Komplikation der akuten eitrigen Otitis media ist die Mastoiditis. Das klinische Risiko einer Mastoiditis liegt derzeit bei 0,04%¹¹⁻¹³.

Aufgrund der akuten Symptomatik der akuten eitrigen Otitis media und der bakteriellen Genese wird schnell eine antibakterielle Therapie eingeleitet⁴. Ziel dieser antibakteriellen Therapie ist es, die allgemeinen Symptome schnell abklingen zu lassen und Komplikationen zu vermeiden^{5,6,7}. In der präantibiotischen Ära traten bei

20% der Patienten otisch bedingte temporale oder endokranielle Komplikationen auf^{14,15}.

1.1.2. Chronische Otitis media

Die chronische Otitis media ist ein Oberbegriff für eine chronische Infektion des Mittelohres (> als 3 Monate). Übereinstimmend werden als klinische Symptome Otorrhoe, eine persistierende Trommelfellperforation, Schalleitungsschwerhörigkeit und chronisch pathologisch veränderte Mittelohrschleimhaut beschrieben^{16,17}.

Retraktionstaschen, Cholesterolperlen, Tympanosklerose und Cholesteatome, die hinter einem intakten Trommelfell oder an einer zentralen Trommelfellperforation entstehen, sind klinische Erscheinungsbilder von Mittelohrerkrankungen, die eine Einteilung der chronischen Otitis media erschweren^{18,19,20}. Histopathologische Kennzeichen sind Granulationsgewebe, Fibrose, Cholesteringranulome oder Cholesteatom^{16,17}. Einheitlich unterscheidet man zwei Formen der chronischen Otitis media: die chronische Otitis media ohne Cholesteatom (Synonyme: chronisch-mesotympanale Otitis media, chronische Schleimhauteiterung, chronic mesotympanic oder chronic tubo-tympanic otitis media) und die chronische Otitis media mit Cholesteatom (Synonyme: chronisch-epitympanale Otitis media, chronische Knocheiterung, chronic epitympanic oder attico- antral otitis media)^{16,17,21}.

Retraktionstaschen sind Vorstufen einer chronischen Otitis media und können, müssen aber nicht, zu einer chronischen Otitis media führen^{20,21}.

Die kausale Therapie der chronischen Otitis media ohne Cholesteatom liegt in einer Beseitigung pathologischer Veränderungen im Mittelohr, meist in Form einer Myringoplastik^{16,17}. Ziel der lokalen und allgemeinen antibiotischen Therapie ist die Behandlung der akuten Exazerbation der chronischen Entzündung, das Verhindern des Fortschreitens des Entzündungsprozesses, die Prävention von Komplikationen und das Sistieren der Otorrhoe^{22,23}. Einen hohen Stellenwert besitzt sie in der Klinik auch bei der OP-Vorbereitung und Sicherung des Operationsergebnisses der Tympanoplastik^{29,30}. Die Einheilung des Transplantationslappens ist besonders

durch eine erneute pathogene Besiedlung des Mittelohres gefährdet.

Die Sanierung des Mittelohres mit Entfernung des Cholesteatoms und Granulationsgewebes ist die einzige Möglichkeit, den destruirenden und komplikationsträchtigen Verlauf der chronischen Otitis media mit Cholesteatom aufzuhalten^{22,23}. Die Behandlung der Pathologie hat die größte Bedeutung in der Therapie dieser Form der chronischen Otitis media. Die antibiotische Therapie spielt eine untergeordnete Rolle und liegt in der Behandlung der Otorrhoe, des Verhinderns des Fortschreitens der Infektion und Prävention von Komplikationen²²⁻²⁴. Die antibiotische Therapie hat ebenfalls einen Stellenwert in der OP-Vorbereitung und Sicherung des Operationsergebnisses^{20,21}.

1.2. Wirkungsweise und Resistenzentwicklung von Antibiotika

1.2.1. Penicilline und Cephalosporine

Die Wirkungsweise der Penicilline und Cephalosporine beruht auf der Hemmung der Transpeptidase der Zellwandsynthese der Bakterien^{25,26}.

Häufig inaktivieren Bakterien jedoch die Beta-Laktam-Antibiotika durch spezielle Enzyme. Es gibt ein breites Spektrum an Beta-Laktamasen und Penicillinasen, die die Wirkung dieser Beta-Laktam-Antibiotika hemmen²⁶. Die verschiedenen Beta-Laktam-Antibiotika und Penicilline unterscheiden sich in ihrer Anfälligkeit gegenüber diesen Enzymen. Die genetische Information für diese Enzyme wird in einem Plasmid gespeichert und kann durch Phagen oder andere Bakterien weitergegeben werden^{27,28}. Auch ermöglicht eine Strukturdifferenz oder Mutation der Transpeptidase der Zellwandsynthese eine Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen. Dieser Mechanismus der Resistenzentwicklung spielt jedoch eine untergeordnete Rolle^{25,26}.

1.2.2. Aminoglykoside

Aminoglykoside sind Hemmstoffe der bakteriellen Proteinsynthese. Sie lösen die Anlagerung falscher TRNS-Aminosäuren-Komplexe im Ribosom aus und wirken

damit bakterizid^{25,26}.

Spezielle bakterielle Enzyme können jedoch die Wirkung der Aminoglykoside hemmen, indem sie den Transport der Aminoglykoside in das Ribosom verhindern. Die genetische Information für diese Enzyme wird durch Plasmide übertragen^{27,28}. Ausserdem erfolgt der Transport der Aminoglykoside in das Ribosom aktiv und ist sauerstoffabhängig. So weisen anaerobe Bakterien eine natürliche Resistenz gegenüber Aminoglykosiden auf. Fakultativ anaerobe Bakterien sind deshalb auch weniger empfindlich, wenn sie unter anaeroben Bedingungen wachsen^{25,26}. Ebenfalls können Mutationen des Ribosoms die Affinität der Aminoglykoside gegenüber dem bakteriellen Ribosom negativ beeinflussen und zur Resistenz führen^{25,26}.

1.2.3. Chinolone

Chinolone sind Gyrasehemmstoffe²⁵. Das Enzym Gyrase erlaubt die geordnete Unterbringung eines ca. 1.000 µm langen bakteriellen Chromosoms in eine Bakterienzelle von ca. 1 µm Größe. Die Chinolone scheinen besonders das Verschließen der geöffneten DNS-Steine zu verhindern und wirken daher bakterizid^{26,27}. Resistenzentwicklungen durch Plasmide sind bei Chinolonen aufgrund ihres Wirkungsmechanismus nicht möglich. Dennoch auftretende resistente Stämme müssen Mutationen der bakteriellen Gyrase besitzen, die die Wirkung der Chinolone nicht zulassen. Diese sind jedoch selten²⁸.

1.2.4. Polymyxin-B

Die Polymyxine sind Polypeptid-Antibiotika. Ihre Wirkungsweise beruht auf der Erhöhung der Durchlässigkeit der Zellmembran²⁵. Die Zellwand einiger Bakterien kann den Zugang des Medikaments zur Bakterienmembran verhindern²⁶.

1.2.5. Chloramphenicol

Chloramphenicol inhibiert die Proteinsynthese der Bakterien. Nachdem Chloramphenicol durch Diffusion in die Bakterienzelle gelangt ist, bindet es sich an das 50S-Ribosomunterteil und hemmt ähnlich wie die Makrolide die bakterielle Proteinsynthese^{29,30}. Chloramphenicol wird von einigen bakteriellen Enzymen inaktiviert, indem es hydrolisiert oder reduziert wird^{29,30}.

Resistenzentwicklungen sind durch spezifische Plasmide möglich³¹. Sie produzieren eine spezifische Acetyltransferase, die Chloramphenicol inaktiviert. Drei verschiedene Acetyltransferasen wurden gefunden²⁹⁻³¹. Acetylierte Chloramphenicol-Derivate verlieren ihre Fähigkeit, sich an das bakterielle Ribosom zu binden. *Haemophilus influenzae* kann sein Plasmid auch auf *Escherichia coli* übertragen^{29,30}. Staphylokokken können auch eine Chloramphenicol-Acetyltransferase induzieren²⁹. Auch werden Mutationen des Ribosoms beobachtet, welche zur Resistenz führen³¹.

1.2.6. Tetracycline

Tetracycline wirken am bakteriellen Ribosom. Sie gelangen durch Diffusion und einen aktiven Transportprozess ins Bakterieninnere^{25,32}. Im Bakterieninneren binden sich die Tetracycline an die 50S-Ribosomunterteil wie die Aminoglykoside und hemmen die bakterielle Proteinsynthese^{27,32}. Die Resistenzentwicklungen gegenüber Tetracycline sind durch Plasmide möglich. Sie enthalten die genetische Information für Proteine, die den aktiven Transport des Antibiotikums durch die Zellmembran verhindern³².

1.2.7. Andere Abwehrmechanismen der Antibiotikatherapie

In der Natur können Bakterien isoliert oder in Gemeinschaften leben. Biofilme oder

sogenannte „Bakterienrasen“ sind komplizierte Lebensgemeinschaften und haben den Vorteil des symbiotischen Zusammenlebens der mikroskopisch kleinen Lebewesen und des Schutzes vor Umwelteinflüssen einschließlich des Angriffs von Antibiotika und immunkompetenten Zellen. Die Widerstandskraft gegenüber Antibiotika kann zum Beispiel 1000-fach verstärkt sein^{33,34}.

80% aller chronischen Infektionen sollen nach einer Schätzung der NIH 2002 durch Biofilme verursacht sein^{35,36}. Unter den HNO-Krankheiten soll das rezidivierende Auftreten der akuten Otorrhoe der chronisch Mittelohrentzündung durch Biofilme verursacht werden^{36,37}.

1.3. Zielstellung

Die Verfügbarkeit neuer Substanzen zur Behandlung bakterieller Infektionen, Veränderungen der Resistenzsituation und die Aktualisierung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie gaben Anlass, eine Studie hinsichtlich Erregerspektrum, Antibiotikaresistenz und kostengünstigen Einsatzes der Antibiotika in unserer Einrichtung durchzuführen.

In meiner Studie wollten ich feststellen, ob sich das Erregerspektrum und die Antibiotikaresistenz der akuten eitrigen und chronischen Mittelohrentzündung im Patientengut HNO-Klinik der Universität Rostock in den Jahren 1992-1994 und 1999-2006 veränderte und mit den Studien und Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie übereinstimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Diese Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung von 634 Abstrichen zum Erregernachweis von Patienten, die an einer akuten oder chronischen Otitis media litten. Es handelt sich um eine umfassende Analyse der Ohrabstriche der Jahre 1992-1994 und 1999-2006.

Die Patienten stellten sich in der HNO-Klinik „Otto Körner“ der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. med. habil. H.W. Pau) mit der Bitte um eine operative Behandlung oder im Rahmen des Notfalldienstes vor. Die mikrobiologische Untersuchung der Abstriche erfolgte im Institut für medizinische Mikrobiologie der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. Podbielski seit dem Jahr 2000). Die wichtigsten Populationskenngrößen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Populationskenngrößen des untersuchten Patientenguts
(n=634)

	Akute eitrige Otitis media		Chronische Otitis media		Summe
	1992-1994	1999-2006	1992-1994	1999-2006	
Patientenanzahl	53	53	310	218	634
Kinder	42	43	56	81	222
Erwachsene	11	10	254	137	412
Durchschnittsalter	6,8	5,7	41,2	43	
Altersspanne	1-71	1-68	7-85	5-90	
Männliche Patienten	27	27	154	100	308
Weibliche Patienten	26	26	156	118	326

2.2. Abnahmetechnik und mikrobiologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurden die Proben zum Erregernachweis mit Hilfe eines sterilen Watteträgers entnommen, unmittelbar nach der Parazentese bei Patienten, die an einer akuten Otitis media litten, und bei allen Patienten aus der Tiefe des Gehörganges mittels Ohrtrichter, um den Abstrich nicht mit Keimen des Gehörganges zu kontaminieren. Alle Proben gelangten innerhalb von 2-8 Stunden in das Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Rostock zur Untersuchung. Als Transportmedium diente das Port A-Cul-Universal.

2.3. Mikrobiologischer Erregernachweis

2.3.1. Kultur

Im Institut für Medizinische Mikrobiologie erfolgte die Ausimpfung der eingesandten Proben auf Columbia Blutagar (Columbiaagar +5% Schafsblut), Kochblutagar, GCG-Agar (Grünagar = Enterobakterienselektivagarplatte) und Schaedler Agar. Anschließend wurden die Agarplatten bei 36° C bebrütet, wobei Columbia Blutagar und Kochblutagar unter 5% CO₂ angereicherten Bedingungen und der Schaedler Agar unter anaeroben Bedingungen inkubiert wurden. Zur anaeroben Kultivierung wurde das GasPak-System verwendet. Nach 24 und 48 Stunden erfolgte die qualitative und semiquantitative Auswertung der aerob bebrüteten Medien. Dazu wurden die gewachsenen Kolonien inspiziert und hinsichtlich ihrer Form, Höhe, Transluzenz, Färbung, Konsistenz und Veränderungen der Farbe und Konsistenz des Nähragars (Hämolyse des Nähragars) bewertet. Die semiquantitative Auswertung der gewachsenen Kolonien erfolgte nach den Kriterien vereinzelt, mäßig viel, viel und massenhaft. Die anaerob bebrüteten Nährmedien wurden nach 3 Tagen erstmalig und nach weiteren 2 Tagen abschließend abgelesen (strikte Anaerobier haben eine längere Generationszeit als aerobe Bakterien).

2.3.2. Mikroskopie

Zum direkten Nachweis von Bakterien und Pilzen aus klinischen Proben kam im Routinelabor neben der Kultur bei bestimmten Fragestellungen auch die Mikroskopie (Primärpräparat), vorrangig als Lichtmikroskopie, zum Einsatz. Hierfür wurden neben ungefärbten (Nativpräparat) oder monochromatisch gefärbten Präparaten (z. B. Methyleneblau), die vorrangig als Übersichtspräparat dienen, hauptsächlich nach Gram gefärbte Präparate angefertigt. Primärpräparate spielen bei der Fragestellung „Otitis media“ eher keine Rolle, wohl aber nach Gram gefärbte Kulturpräparate bei fragwürdiger Koloniemorphologie auf den Nährböden.

Die Gram-Färbung ist in der Routinediagnostik das wichtigste Färbeverfahren. Sie hat einen hohen taxonomischen Wert, da sie neben dem Färbeverhalten das morphologische Einordnen und Beschreiben von Bakterien in ein System einzelner Gruppen (Kokken oder Stäbchen) gestattet. Sie ermöglicht die Aufteilung der Bakterien in die Gruppen der „grampositiven“ (nach Färbung blaue) und „gramnegativen“ (nach Färbung rote) Bakterien.

Unterschiede der Färbbarkeit der Bakterien beruhen hierbei auf einem differenten Aufbau der Zellwand. Die Zellwand grampositiver Bakterienarten enthält Teichonsäure und Lipoteichonsäure. Sie ist dicker als die der gramnegativen Arten. Hier besteht die Zellwand aus einer Mureinschicht und einer äußeren Membran. Bei Färbung mit Gentianaviolett (3 Min.) und Beizung (Erhöhung der Farbstofffixierung) mit Lugol'scher Lösung (2 Min.) entsteht in der Zelle ein Farbe-Jod-Komplex, der bei „grampositiven“ Bakterien unter der Wirkung eines Entfärbemittels Äthanol 96 % in der Zellwand festgehalten wird. Entsprechende Mikroorganismen behalten ihre einmal angenommene (blauviolette) grampositive Färbung bei. Bei gramnegativen Bakterien wird der Farbe-Jod-Komplex unter Einwirkung des Entfärbemittels Äthanol 96 % aus der Zellwand ausgewaschen. Bei der nachfolgenden Gegenfärbung mit Safranin (1 Min.) nehmen die Bakterien diesen Farbstoff auf und erscheinen dann (rot) gramnegativ.

Ein Ergebnis nach Betrachtung eines Grampräparates mittels Ölimmersionsmethode (1000fache Vergrößerung) von einer Kultur wäre z. B. die Aussage, dass es sich um grampositive Kokken oder gramnegative Stäbchen handelt. Dies kann dem behandelnden Arzt vor der Beendigung des kulturellen Befundes einen orientierenden Hinweis zum weiteren Vorgehen bei der Auswahl von Therapiemaßnahmen geben.

2.3.3. Identifizierung

Verschiedene Bakterienspezies können unter anderem durch verschiedene metabolische Reaktionen differenziert werden. Bei Verdacht auf Enterobakterien z.B. wurde die Fähigkeit der Organismen, verschiedene Kohlehydrate (Glucose, Lactose..) zu Säure und gasförmigen Stoffen abzubauen, Harnstoff zu verstoffwechseln, Indol zu produzieren usw., mit der sog. „Bunten Reihe“ (Indol, Urease, Kligler, Citrat, Arginin, Lysin, Ornithin) getestet. Bei Verdacht auf Nonfermenter wurde zusätzlich das Vorhandensein des Enzyms Oxidase überprüft und ob der Stoffwechsel oxidativ stattfindet.

Grampositive Kokken wurden mittels der Katalasereaktion in Staphylokokken (Katalase positiv) und Streptokokken (Katalase negativ) unterteilt. Innerhalb dieser Gruppen konnte dann z.B. mittels eines Agglutinationstestes *Staphylococcus aureus* durch Nachweis von Clumping Faktor und Protein A identifiziert werden bzw. ebenfalls mit Hilfe von Objektträgeragglutinationstesten konnten nach Extraktion Gruppenantigene von Streptokokken (Gr. A, B, C, D, F, G) nachgewiesen werden.

Heute ist eine breite Palette industriell hergestellter Testkits für den Nachweis verschiedener Bakterienarten erhältlich. Diese sind präzise und einfach durchzuführen und wurden zur Differenzierung der Enterobakterien, Nonfermenter, Staphylokokken, Streptokokken und Anaerobier herangezogen, wenn die klassischen biochemischen/serologischen Methoden (s.o.) unzureichende Ergebnisse brachten (API System, bioMerieux; GN, GP Identifizierungskarten VITEK 2, bioMerieux).

2.4. Antibiotikaresistenztestung der isolierten Erreger

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Antibiotikaresistenztestung. Einfach und schnell durchzuführen ist die Agar-Diffusionsmethode. Sie ermöglicht das gleichzeitige Testen verschiedener Substanzen mittels mit Antibiotika beschickter Testplättchen. Dieser Test wurde in der Phase 1992-94 routinemäßig verwendet, 1999-2006 nur für Bakterienspezies mit besonderen Nährstoffbedürfnissen.

Für den Test benötigt man standardisierten Testagar (laut DIN 58940), welcher mit einer standardisierten Menge (McFarland) des zu untersuchenden Keimes beimpft wird. Nach einer 15-minütigen Einwirkzeit werden auf den beimpften Agar mit Antibiotika imprägnierte Scheibchen (Ø 6,25 mm) gelegt. Unmittelbar nach dem Auflegen der Antibiotikascheibchen werden die Petrischalen bei 36° C für 18-24 h inkubiert. Je nach Wachstumshemmung der Keime durch das in den Nährboden diffundierte Antibiotikum kommt es zu unterschiedlich großen Hemmhöfen rund um die Antibiotikascheibchen. Die Größe der Hemmhöfe wird ausgemessen und unter Nutzung von Auswertestandards zur Beurteilung „Empfindlich für das Antibiotikum, Intermediär empfindlich, Resistent für das Antibiotikum“ interpretiert.

In der Auswertphase 1999-2006 wurden Resistenztestungen von Staphylokokken, Enterokokken, Enterobakterien und Nonfermentern halb automatisch im VITEK 2 (bio Merieux) mittels spezifischer Resistenzkarten und Break-Point-Bestimmung durchgeführt. Auch hierbei kamen natürlich standardisierte Keiminokula zum Einsatz (laut NCCLS).

Die Resistenztestung Anfang der 90er Jahre beinhaltete z.T. andere Antibiotika als die um die Jahrtausendwende. Dies war durch Einführung neuer Antibiotika nicht vermeidbar. Soweit möglich, vergleicht unsere Studie das Resistenzverhalten der nachgewiesenen Erreger gegenüber denselben Antibiotika, ansonsten gegenüber Antibiotika mit ähnlicher Wirkungsweise. Besondere Aufmerksamkeit wurde den von der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie empfohlenen Antibiotika geschenkt.

Die Antibiotika Testung erfolgte erregerbezogen, so wurden z. B. bei Enterokokken keine Cephalosporine bzw. Clindamycin getestet, da hier primäre Resistenzen bekannt sind, ebenso ist es mit Enterobakterien/Nonfermentern und Penicillin G.

In der Studie Anfang der 90er Jahre erfolgte die Resistenzprüfung, sofern keine primäre Resistenzen bekannt waren, gegenüber Penicillin G, Azlocillin, Mezlocillin, Amoxicillin und Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure; und um die Jahrtausendwende gegenüber Penicillin G, Piperacillin, Piperacillin in Kombination mit Tazobactam, Azlocillin und Mezlocillin.

In der Gruppe der Cephalosporine erfolgte die Resistenzprüfung gegenüber Vertretern verschiedener Generationen. Anfang der 90er Jahre wurde die Empfindlichkeit gegenüber Cefalexin als Vertreter der Cephalosporine der 1. Generation, gegenüber Cefuroxim und Cefotiam als Vertreter der Cephalosporine der 2. Generation und gegenüber Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim als Vertreter der 3. Generation getestet. Um die Jahrtausendwende erfolgte die Resistenztestung gegenüber Cefuroxim als Vertreter der 2. Generation, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefotaxim und Cefpodoxim als Vertreter der 3. Generation und Cefepim als Vertreter der 4. Generation. Um vergleichbare Aussagen treffen zu können, beschränkten wir uns bei der Auswertung auf die Ergebnisse der Resistenzprüfung von Vertretern der 2. und 3. Generation, die in beiden Studien vertreten waren. Es handelte sich dabei um Cefuroxim, Cefotaxim und Ceftazidim.

Des Weiteren erfolgte die Resistenzprüfung in beiden Studiengruppen gegenüber den Aminoglykosiden Gentamicin und Amikacin, den Chinolonen Ciprofloxacin und Ofloxacin und einem weiteren, in der Therapie der akuten und chronischen Otitis media oft eingesetzten Antibiotikum Tetracyclin.

2.5. Datenerfassung und Analyse

Zur Datenerfassung wurden die Behandlungsunterlagen aller Patienten, die zwischen 1992 und 1994 oder zwischen 1999 und 2006 an einer akuten oder chronischen

Mittelohrentzündung litten, durchgesehen. Name, Alter, Geschlecht, genaues Krankheitsbild, klinischer Befund, Jahr der Behandlung, isolierte Erreger, Anzahl der Erreger pro Abstrich und Ergebnisse der Resistenzbestimmung wurden in einer Datenbank erfasst. Die Zusammenstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Datei- und Tabellenkalkulationssystem MS EXCEL und dem Textverarbeitungssystem MS Word. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SS Version 9.0. Wir analysierten unsere Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-one-sample-Test auf eine Normalverteilung und fanden, dass unsere Daten keine Normalverteilung aufwiesen. Deshalb wählten wir non-parametrische Tests für unsere statistische Analyse aus. Unsere Analyse beruht zum größten Teil auf dem Mann-Whitney-U-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Keimspektrum der akuten eitrigen Otitis media

3.1.1. Keimspektrum im gesamten Patientengut

Ich analysierte in beiden Untersuchungszeiträumen die Ohrabstriche von insgesamt 106 Patienten, die an einer akuten eitrigen Mittelohrentzündung litten (Tabelle1). Es handelte sich um 85 Kinder und 21 Erwachsene, 54 waren männlichen und 52 weiblichen Geschlechts. Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug in beiden Studiengruppen 53. Anfang der 90er Jahre litten 42 Kinder und 11 Erwachsene an einer akuten Otitis media und um die Jahrtausendwende 43 Kinder und 10 Erwachsene. Das Durchschnittsalter betrug 6,8 Jahre in den 90er Jahren und 5,7 um die Jahrtausendwende. Insgesamt handelte es sich in beiden Studiengruppen um 27 Patienten männlichen und 26 weiblichen Geschlechts.

Anfang der 90er Jahre wurde die akute Otitis media in absteigender Häufigkeit von folgenden Keimen verursacht: *Pseudomonas aeruginosa*, Streptokokken, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter* sp.

Um die Jahrtausendwende überwogen grampositive Erreger. Streptokokkenarten und *Staphylococcus aureus* wurden am häufigsten isoliert, gefolgt von den gramnegativen Erregern *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*. Erstmals wurden auch Hefen nachgewiesen.

Das Keimspektrum der beiden Studiengruppen wich signifikant für die Inzidenz von *Pseudomonas aeruginosa* voneinander ab (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.0089$). Die Verteilung von Streptokokken ($p=0.087$), *Staphylococcus aureus* ($p=0.068$) und *Haemophilus influenzae* ($p=0.078$) zeigte keinen signifikanten Unterschied. *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. und Hefen traten nur in einer Studiengruppe auf. Daher konnten keine statistischen Tests für die Verteilung dieser Keime durchgeführt werden. Die Ergebnisse veranschaulichen Tabelle 2 und Diagramm 1.

Tab. 2: Keimspektrum in Materialien aus Patienten mit akuter eitriger Otitis media im gesamten Patientengut der Jahre 1992-1994 (n=53) und 1999-2006 (n=53)

Erreger	1992-1994 n	Erreger	1999-2006 n
Grampositive Erreger		Grampositive Erreger	
<i>Streptococcus</i> sp.	15	<i>Streptococcus</i> sp.	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
Gramnegative Erreger		Gramnegative Erreger	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Proteus</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Klebsiella</i>	3	<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	2	Sprosspilze	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	<i>Candida</i> sp.	1
Standortflora	0	Standortflora	5
Keine Mikroorganismen nachgewiesen	0	Keine Mikroorganismen nachgewiesen	13
Summe	53	Summe	53

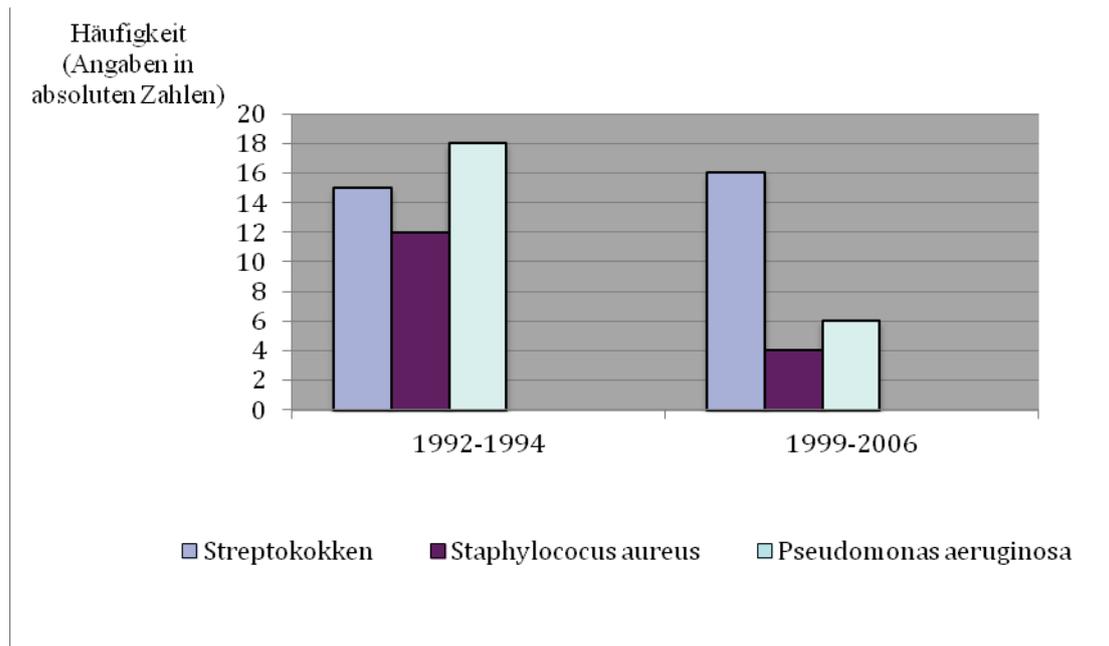


Diagramm 1: Verteilung der 3 häufigsten Erreger in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media aus den Jahren 1992-1994 und 1999-2006 (n=53, n=53)

Ein wichtiges Kriterium für die Unterscheidung verschiedener Bakterien ist die Gramfärbung. Danach erfolgt die Einteilung in sogenannte grampositive, die nach der Färbung violett/blau erscheinen, und gramnegative Bakterien, die den Farbstoff der Gegenfärbung aufnehmen und rot erscheinen. In meiner Studie wurden in der Studiengruppe der 90er Jahren 27 grampositive und 26 gramnegative Erreger nachgewiesen. In der Studiengruppe um die Jahrtausendwende fand sich eine signifikante andere Verteilung mit 24 grampositiven Erregern, 10 gramnegativen und 1 Hefe (Mann-Whitney-U-Test $p=0.0089$). Diese Ergebnisse veranschaulichen Diagramm 2 und 3.

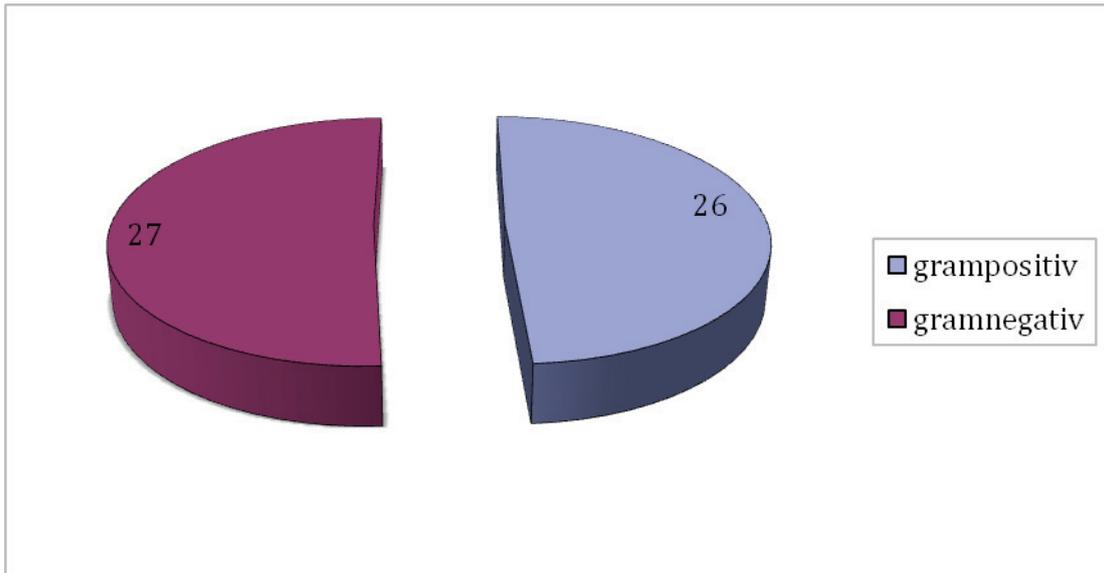


Diagramm 2: Verteilung des Färbeverhaltens der Erreger in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media in den Jahren 1992-1994 (n=53 Patienten)

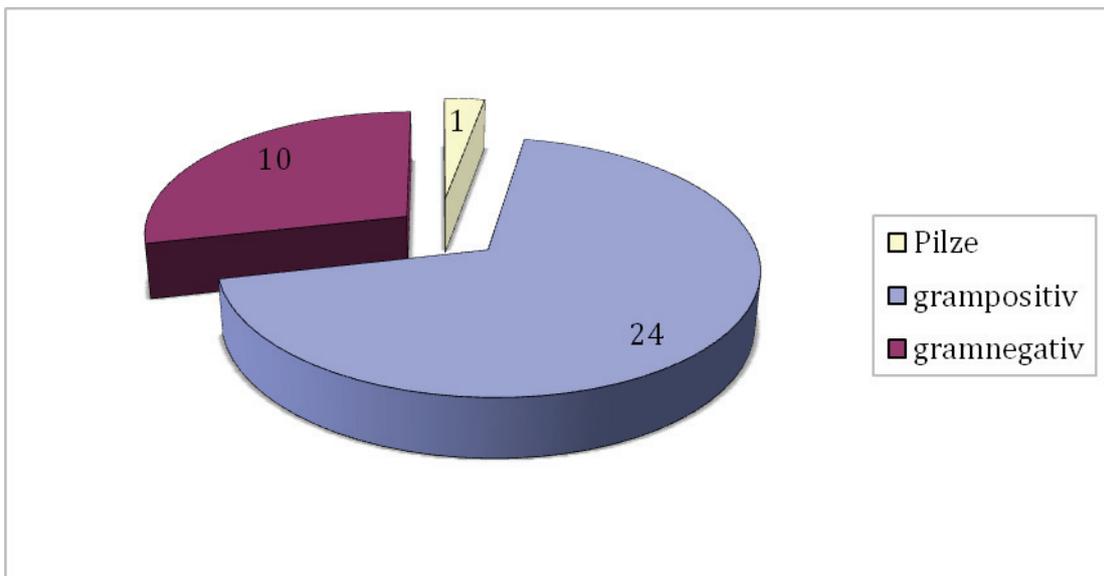


Diagramm 3: Verteilung des Färbeverhaltens der Erreger in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media in den Jahren 1999-2006 (n=53 Patienten)

3.1.3. Häufigkeiten des Auftretens von Monospecies und Mischinfektionen

Meine Untersuchungen zeigten, dass sowohl Anfang der 90er Jahre als auch um die Jahrtausendwende am häufigsten Monospecies vorlagen, gefolgt von Mischinfektionen mit zwei und drei Keimen. Anfang der 90er Jahre fanden sich keine sterilen Abstriche. Die Anzahl steriler Abstriche und von Abstrichen mit Standortflora nahm jedoch deutlich um die Jahrtausendwende zu. Die statistische Analyse (Mann-Whitney-U-Test) ergab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung von Monospecies und Mischinfektionen in beiden Untersuchungszeiträumen (Monospecies $p = 0.92$, Mischinfektionen insgesamt $p=0.96$, Mischinfektionen mit zwei Keimen $p= 0.72$, Mischinfektionen mit drei Keimen $p=0.82$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media (n=53, n=53)

Erreger	1992-1994	1999-2006
keine nachgewiesenen Mikroorganismen	0	13
Standardflora	0	5
1 pathogener Keim	33	26
2 pathogene Keime	12	6
3 pathogene Keime	8	3
Summe	53	53

Die Verteilung der Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen ist in Diagramm 4 graphisch dargestellt.

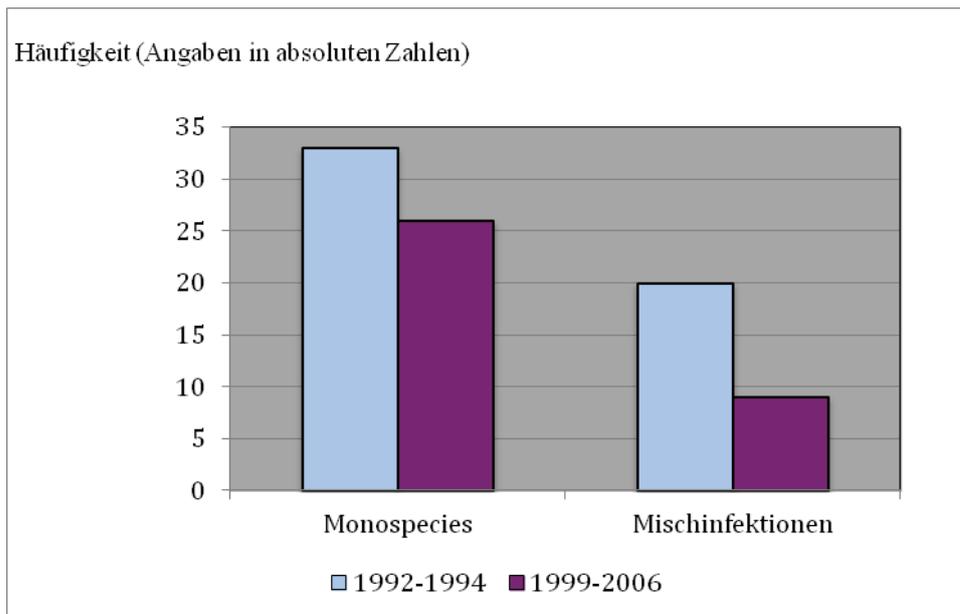


Diagramm 4: Häufigkeiten der Monospecies und Mischinfektionen in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media (n=53, n=53)

3.1.4. Keimkombinationen der Mischinfektionen

In beiden Untersuchungszeiträumen traten die häufigsten Erreger der akuten eitrigen Mittelohrentzündung als Mono- und Mischinfektionen auf, wobei die Monoinfektionen jedoch überwogen. Die Ergebnisse sind in den zwei nachfolgenden Tabellen zusammengestellt. Tabelle 4 umfasst die Ergebnisse Anfang der 90er Jahre und Tabelle 5 die Ergebnisse um die Jahrtausendwende.

Tabelle 4: Anzahl von Monospecies und Mischinfektionen bezüglich der

einzelnen Erreger in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media in den Jahren 1992-1994 (n=53)

Erreger	Monospecies	Aerobe Mischinfektionen		Summe
		2 Erreger	3 Erreger	
		n	n	
Grampositive Erreger				
Streptokokken	7	7	1	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	3	0	12
Gramnegative Erreger				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	3	2	18
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1	1	3
<i>Escherichia coli</i>	0	1	1	2
<i>Enterobacter</i> sp.	0	0	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	0	1
<i>Proteus</i> sp.	1	0	0	1

Tabelle 5: Anzahl der Monospecies und Mischinfektionen bezüglich der einzelnen Erreger in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media in den Jahren 1999-2006 (n=35)

Erreger	Monospecies	Aerobe Mischinfektionen		Summe
		2 Erreger	3 Erreger	
		n	n	
Grampositive Erreger				
Streptokokken	12	3	1	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	0	7
Grampositive Erreger				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	0	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	1	0	4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	0	1
Sprosspilze				
Hefen	1	0	0	1

In beiden Studienzeiträumen bestanden Mischinfektionen mit 2 Keimen größtenteils aus einer Kombination verschiedener grampositiver Keime, Mischinfektionen mit 3 Keimen aus einem grampositiven und zwei gramnegativen Keimen oder drei gramnegativen Keimen.

Ich analysierte die Ergebnisse in beiden Studiengruppen wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test. Meine Untersuchungen hinsichtlich der Gramfärbung der Erregerkombinationen der Mischinfektionen zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Studiengruppen (Mischinfektionen mit zwei Keimen $p=0.975$, Mischinfektionen mit drei Keimen $p=0.72$). Die ausführlichen Ergebnisse zeigt die nachfolgende Tabelle (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der mikroskopischen Begutachtung nach der Gramfärbung der Erreger der Mischinfektionen in Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media (n=20, n=9)

Mischinfektion mit 2 Keimen	1992-1994	1999-2006
positiv/positiv	10	4
negativ/negativ	0	0
positiv/negativ	4	2
Mischinfektion mit 3 Keimen		
positiv/positiv/positiv	0	0
positiv/positiv/negativ	0	0
positive/negativ/negativ	1	3
negativ/negativ/negativ	5	0

3.2. Keimspektrum der chronischen Otitis media

3.2.1. Keimspektrum im gesamten Patientengut

Anfang der 90er Jahre wurde die chronische Otitis media in absteigender Häufigkeit von folgenden Keimen verursacht: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* sp, Streptokokken, *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp, *Enterobacter* sp, *Morganella* sp., *Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp., *Serratia* sp., *Haemophilus influenzae*, *Providencia* sp., *Stenotrophomas* sp. und *Burkholderia cepacia*. Um die Jahrtausendwende fand ich eine ähnliche Verteilung. Die Vielfalt der grampositiven Erreger war allerdings etwas geringer und erstmalig wurden Pilze nachgewiesen. Die Anzahl von Kulturen in denen keine Keime oder Keime der Standortflora nachgewiesen wurden, blieb in beiden Untersuchungszeiträumen gleich (90er Jahre 27,1% und 2000er Jahre 28,5%).

Ich analysierte meine Ergebnisse wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test und fand keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Verteilung der 3 häufigsten Erreger zwischen beiden Untersuchungszeiträumen (*Pseudomonas aeruginosa* $p=0.893$, *Staphylococcus aureus* $p=0.69$, *Proteus species* $p=0.74$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt. Diagramm 5 veranschaulicht die gleichbleibende Verteilung der 3 häufigsten Erreger der chronischen Otitis media in beiden Untersuchungszeiträumen.

Tabelle 7: Keimspektrum der chronischen Otitis media im gesamten Patientengut (1992-1994 n=310 Patienten, 1999-2006 n=218 Patienten)

Erreger	1992-1994 %	1999-2006 %
Grampositive Erreger		
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	14
Streptokokken	6	4,1
<i>Stenotrophomona sp.</i>	0,3	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	0,4
Gramnegative Erreger		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	24
<i>Proteus sp.</i>	9	5,5
<i>Escherichia coli</i>	4	4,1
<i>Citrobacter sp.</i>	3	4,1
<i>Enterobacter sp.</i>	3	4,1
<i>Morganella sp.</i>	2,9	1,8
<i>Klebsiella sp.</i>	1,9	1,8
<i>Burholderia cepacia</i>	0,3	1
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	2,4
<i>Serratia sp.</i>	1,9	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,3	1
<i>Providencia sp.</i>	0,3	1,4
Pilze		
Schimmelpilze	0	0,4
Sprosspilze	0	1,2
Keine Mikroorganismen nachgewiesen	9,1	10,5
Standardflora	18	18
Summe	100	100

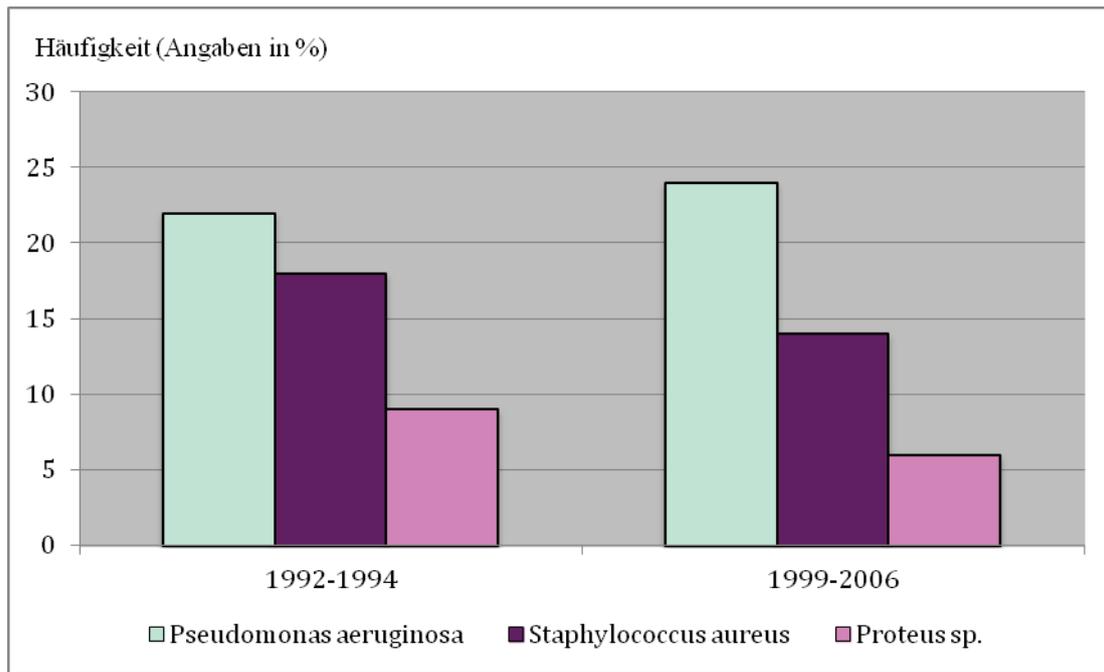


Diagramm 5: Verteilung der 3 häufigsten Erreger in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media (1992-1994 n=310 Patienten, 1999-2006 n=218 Patienten)

Wiederum untersuchte ich das Erregerspektrum beider Studienzeiträume hinsichtlich der Gramfärbungseigenschaften. In beiden Studienzeiträumen isolierte ich am häufigsten gramnegative Erreger. Um die Jahrtausendwende nahm ihr Anteil jedoch geringfügig ab und Pilze wurden erstmalig nachgewiesen. Ich analysierte meine Ergebnisse ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test und fand keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Verteilung grampositiver und gramnegativer Erreger ($p=0.893$) zwischen beiden Untersuchungszeiträumen. Die Ergebnisse der Analyse der prozentualen Verteilung der Erreger der chronischen Otitis media sind in den Diagrammen 6 und 7 graphisch dargestellt.

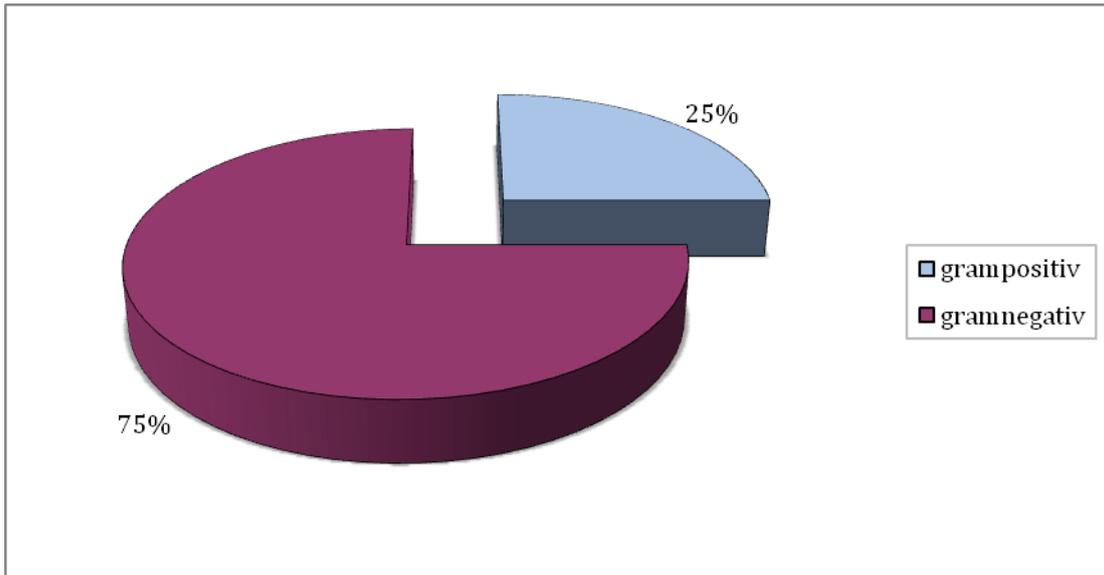


Diagramm 6: Prozentuale Verteilung der gramnegativen und grampositiven Bakterien in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den Jahren 1992-1994 (n=231)

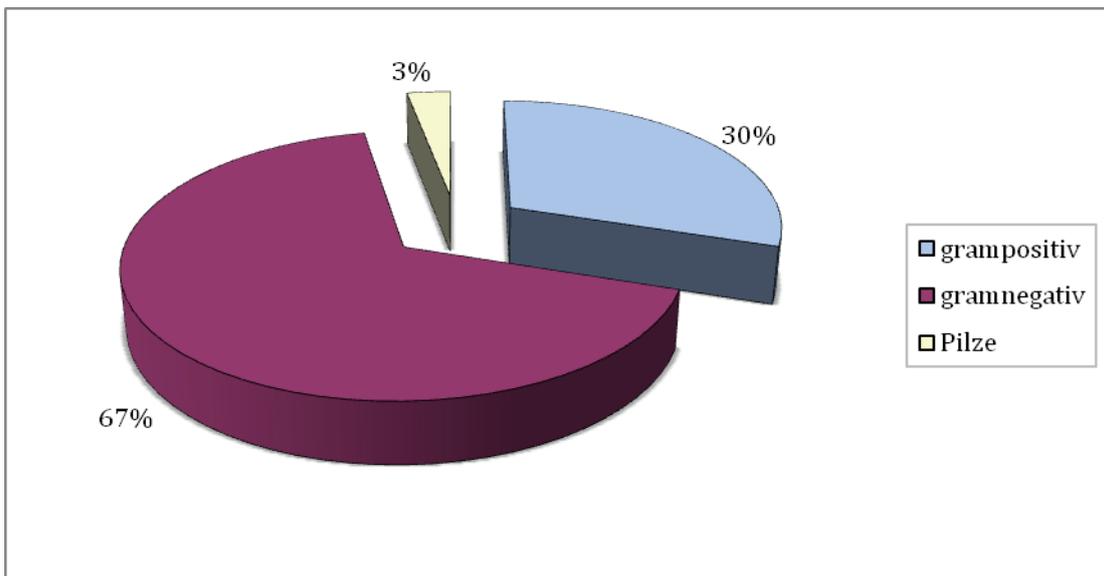


Diagramm 7: Prozentuale Verteilung der gramnegativen und grampositiven Bakterien in Materialien von Patienten mit chronischen Otitis media 1999-2006 (n=152)

3.2.2. Keimspektrum verschiedener Formen der chronischen Otitis media

Ich untersuchte auch das Keimspektrum in den zwei verschiedenen Formen- der chronischen Otitis media- die chronische Otitis media mit und ohne Cholesteatom. Ich isolierte ein ähnliches Erregerspektrum in beiden Gruppen für beide Studienzeitzeiträume- die zwei häufigsten Keime waren in beiden Formen und Studienzeiträumen gleich.

Ich analysierte das Erregerspektrum der verschiedenen Formen der chronischen Mittelohrenzündung wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test. Anfang der 90er Jahre fand sich kein signifikanter Unterschiede zwischen beiden Formen, lediglich um die Jahrtausendwende war der Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* signifikant höher in der chronischen Otitis media mit Cholesteatom ($p=0.007$). Die einzelnen Ergebnisse veranschaulichen Tabelle 8 und Diagramm 8.

Tabelle 8: Keimspektrum in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media ohne Cholesteatom (COOC) und mit chronischer Otitis media mit Cholesteatom (COMC)

Erreger	COOC 1992-1994	COMC 1992-1994	COOC 1999-2006	COMC 1999-2006
	n=116	n=194	n=101	n=117
Grampositive Erreger	%	%	%	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	17	19	12
<i>Streptococcus</i> sp.	5	2,5	2	2,5
Gramnegative Erreger				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	25	16	32
<i>Proteus</i> sp.	7	10	3	7,7
<i>Enterobacter</i> sp.	3	3	8	5
<i>Escherichia coli</i>	2,5	3,6	1	2
<i>Klebsiella</i> sp.	1,7	2	1	2,5
<i>Serratia</i> sp.	1,7	0	0	2,5
<i>Morganella</i> sp.	2,5	3	1	2,5
<i>Citrobacter</i> sp.	1,7	0,5	1	0,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,8	0	0	0,8
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,8	0	2	1,7
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	0,5	0	2,5
<i>Providencia</i> sp.	0	0,5	0	1,7
<i>Xanthomonas</i> sp.	0	0,5	0	0
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	0	0	0,8
Pilze				
Sprosspilze	0	0	4	1,7
Schimmelpilze	0	0	1	0
keine Mikroorganismen nachgewiesen	20	12	22	3
Standortflora	16,3	19,9	18	18,3
Summe	100	100	100	100

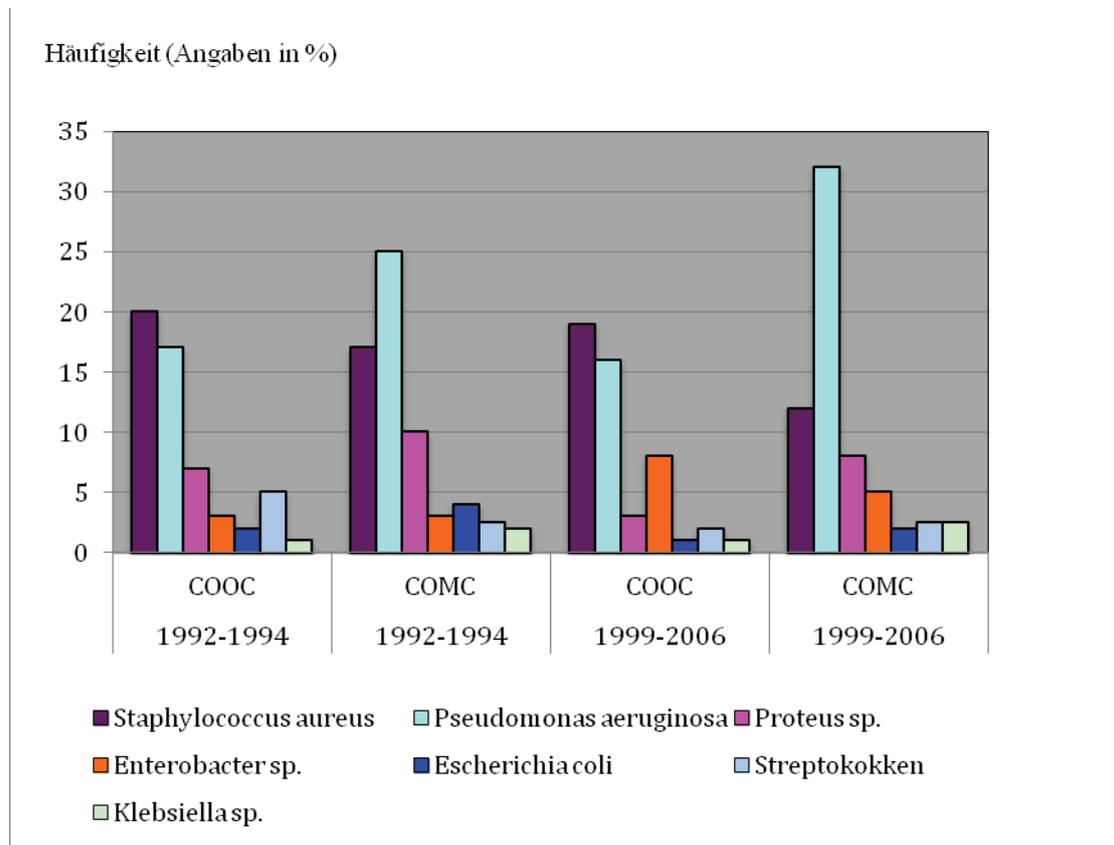


Diagramm 8: Keimspektrum der chronischen Otitis media ohne Cholesteatom (COOC) und der chronischen Otitis media mit Cholesteatom (COMC) in beiden Studiengruppen

3.2.3. Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen

Die statistische Analyse (Mann-Whitney-U-Test) ergab einen signifikanten Unterschied in der Verteilung von Monospecies und Mischinfektionen in beiden Untersuchungszeiträumen ($p = 0.01$). Anfang der 90er Jahre überwogen Mischinfektionen, während um die Jahrtausendwende mehr Monospecies auftraten. Die Inzidenz der Monospecies und jeweiligen Mischinfektionen in den zwei Studiengruppen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Häufigkeiten von Monospecies und Mischinfektionen bei chronischer Otitis media (1992-1994 n=310 Patienten, 1999-2006 n=218 Patienten)

Keimanzahl	Häufigkeit 1992-1994		Häufigkeit 1999-2006	
	n	%	n	%
kein Erregernachweis	23	7	23	10
Standardflora	56	18	39	18
1 pathogener Keim	102	33	89	41
2 pathogene Keime	86	28	48	22
3 pathogene Keime	39	13	9	4
4 pathogene Keime	4	1	0	0
5 pathogene Keime	0	0	10	5
Summe	310	100	218	100

Die unterschiedliche Häufigkeit von Monospecies und Mischinfektionen in den zwei Studiengruppen verdeutlicht das nachfolgende Diagramm (Diagramm 9).

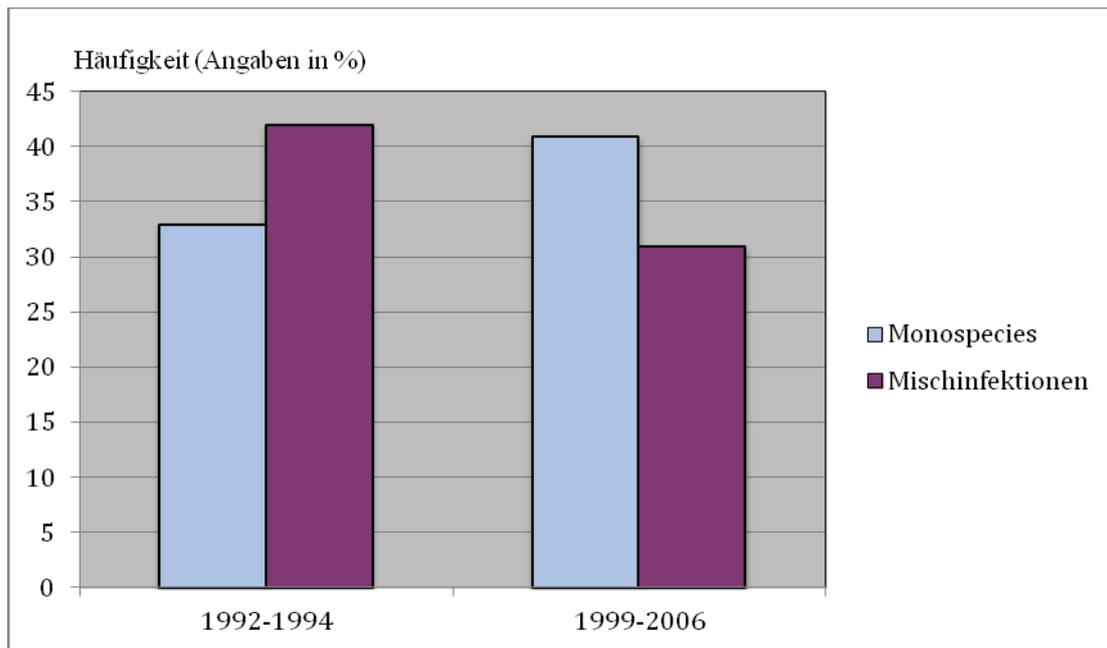


Diagramm 9: Häufigkeit von Monospecies und Mischinfektionen bei Patienten mit chronischer Otitis media (1992-1994 n=231 Abstriche, 1999-2006 n=152 Abstriche)

Die Mischinfektionen setzten sich in beiden Studiengruppen vorwiegend aus zwei Krankheitserregern zusammen (Diagramm 10, Diagramm 11).

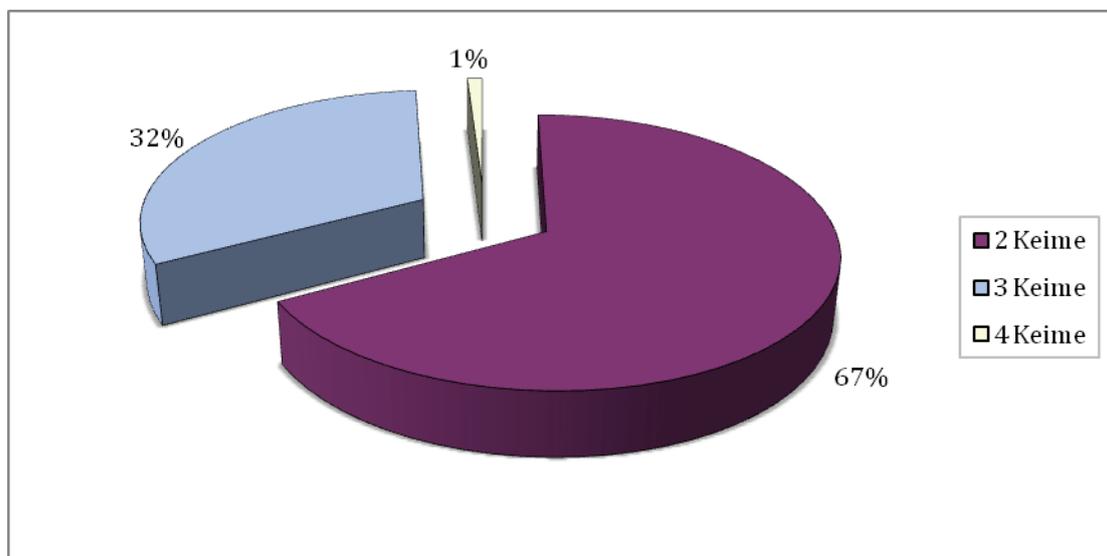


Diagramm 10: Häufigkeit von Mischinfektionen mit 2,3 oder 4 Krankheitserregern 1992-1994 (n=129)

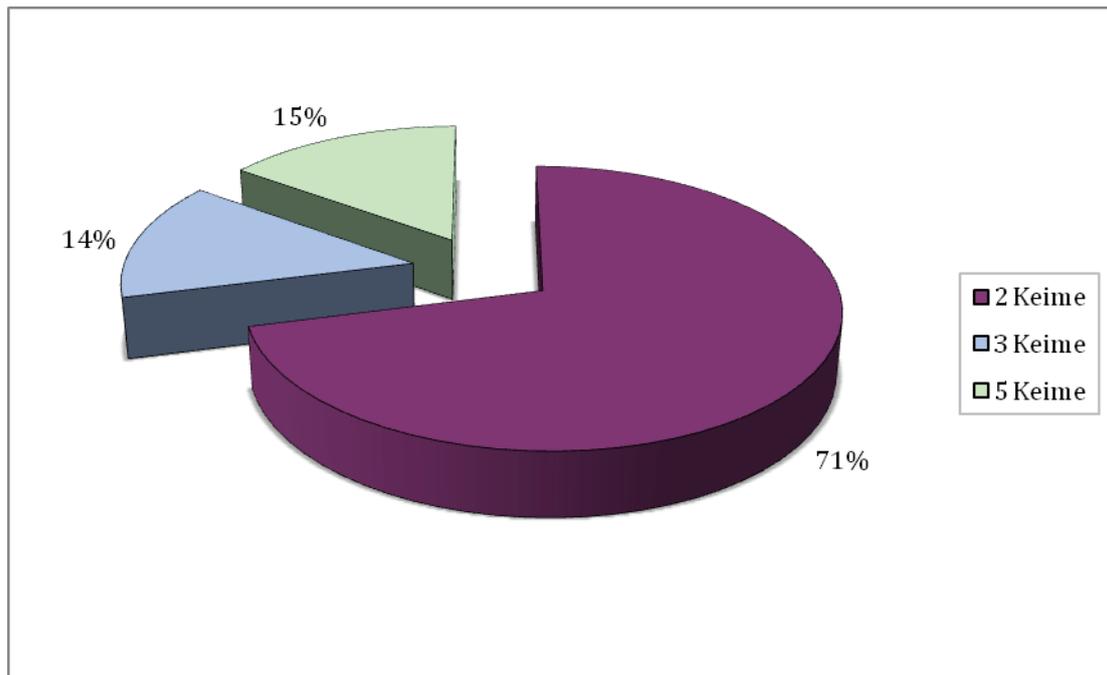


Diagramm 11: Häufigkeit von Mischinfektionen mit 2,3 oder 4 Krankheitserregern 1999-2006 (n=67)

3.2.4. Keimkombinationen der chronischen Otitis media

Wiederum untersuchte ich das Auftreten von Monospecies und Mischinfektionen in beiden Untersuchungszeiträumen. Anfang der 90er Jahre überwogen Mischinfektionen und nicht unerwartet isolierten wir den häufigsten Erreger der chronischen Otitis media *Pseudomonas aeruginosa* oft in Mischinfektionen. Streptokokken- und Staphylokokkenstämme traten jedoch überwiegend als einzelne Erreger auf.

Unsere Ergebnisse für die Zeiträume Anfang der 90er Jahre zeigen Tabelle 10 und Diagramm 12.

Tabelle 10: Anzahl der Monospecies und Mischinfektionen bezüglich der einzelnen Erreger in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den Jahren 1992-1994 (n=231)

Erreger	Monospecies	Aerobe Mischinfektionen			Summe
		2 Erreger	3 Erreger	4 Erreger	
	n	n	n	n	n
Grampositive Erreger					
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	20	6	0	56
<i>Streptococcus</i> sp.	13	8	0	0	21
Gramnegative Erreger					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	21	10	5	70
<i>Proteus</i> sp.	14	8	4	2	28
<i>Escherichia coli</i>	1	5	5	2	13
<i>Enterobacter</i> sp.	2	7	1	0	10
<i>Citrobacter</i> sp.	1	5	4	0	10
<i>Morganella</i> sp.	2	4	2	1	9
<i>Klebsiella</i> sp.	2	2	2	0	6
<i>Serratia</i> sp.	0	2	0	0	2
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	0	2	0	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	0	0	1
<i>Stenotrophomona</i> sp.	0	0	1	0	1
<i>Providencia</i> sp.	0	1	0	0	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1	0	0	1

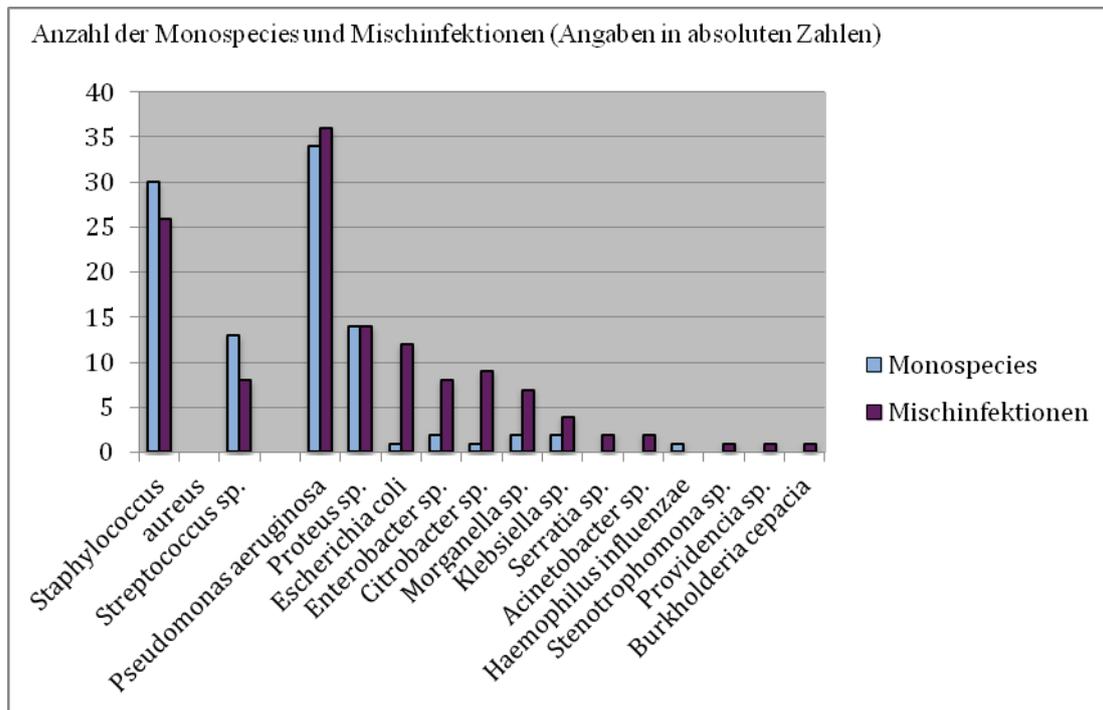


Diagramm 12: Anzahl der Monospecies und Mischinfektionen für die einzelnen der Erreger in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den Jahren 1992-1994 (n=231)

Um die Jahrtausendwende stieg dagegen der Anteil der Monospecies signifikant an. In diesem Zeitraum trat auch der häufigste Erreger der chronischen Otitis media *Pseudomonas aeruginosa* überwiegend als einzelner Erreger auf. Wiederum überwogen Monospecies für Streptokokken- und Staphylokokkenstämmen. Meine Ergebnisse für den Zeitraum um die Jahrtausendwende veranschaulichen Tabelle 11 und Diagramm 13.

Tabelle 11: Anzahl der Monospecies und Mischinfektionen bezüglich der einzelnen Erreger in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den Jahren 1999-2006 (n=156)

Erreger	Mono-species	Aerobe Mischinfektionen			Summe
		2 Erreger	3 Erreger	5 Erreger	
	n	n	n	n	n
Grampositive Erreger					
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	10	1	0	32
<i>Streptococcus</i> sp.	5	0	0	0	5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	1	0	0	1
Gramnegative Erreger					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35	11	5	3	54
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	5	1	2	14
<i>Proteus mirabilis</i>	4	6	0	2	12
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	3	0	0	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3	0	0	4
<i>Morganella morganii</i>	1	2	0	1	4
<i>Providencia stuartii</i>	0	0	0	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	3	0	0	3
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	0	3
<i>Citrobacter</i> sp.	0	2	0	0	2
<i>Haemphilus influenzae</i>	1	0	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	2	0	0	4
Pilze					
Sprosspilze	3	2	2	0	6
Schimmelpilze	1	0	0	0	1

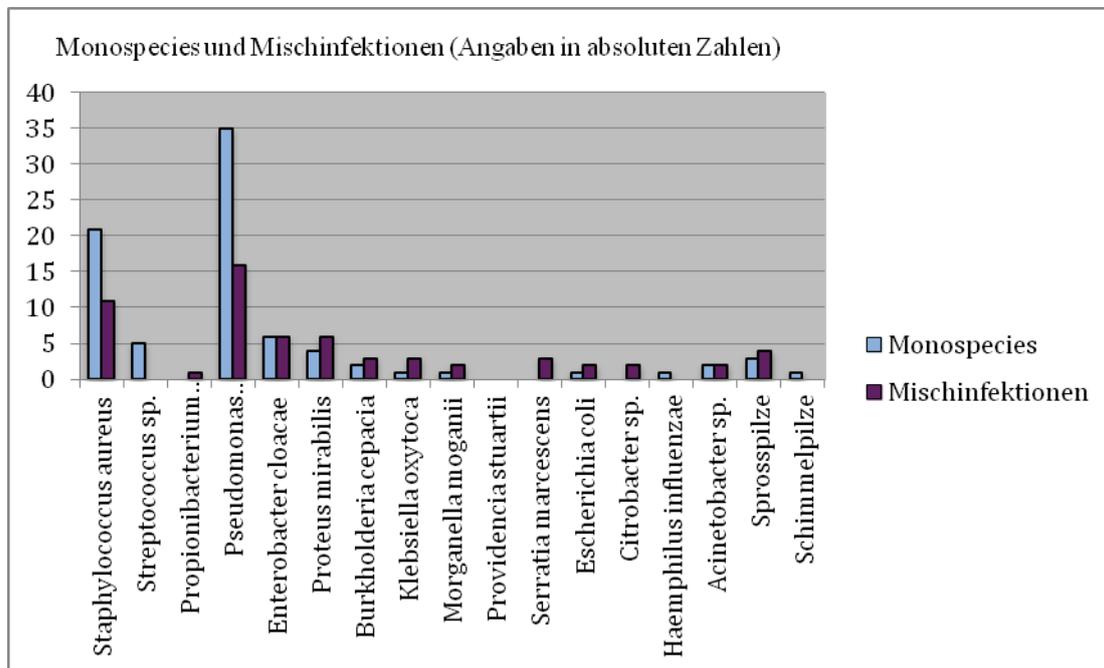


Diagramm 13: Anzahl der Monospecies und Mischinfektionen für die einzelnen der Erreger in Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den Jahren 1999-2006 (n=156)

Wiederum untersuchte ich die Zusammensetzung der Mischinfektionen hinsichtlich der Gramfärbung der Erreger. Wie schon vorher erwähnt, bestand die Mehrheit der Mischinfektionen in beiden Untersuchungszeiträumen aus einer Kombination mit 2 Keimen (90er Jahre 67%, 2000er Jahre 71%). Ich fand signifikante Unterschiede zwischen beiden Untersuchungszeiträumen ($p=0.0032$) in dieser Gruppe. Anfang der 90er Jahre dominierten Kombinationen zwischen grampositiven Keimen. In diesem Zeitraum bestanden Mischinfektionen mit 2 Keimen meistens aus einer Kombination grampositiver Keime. Um die Jahrhundertwende bestanden Mischinfektionen mit zwei Keimen vorwiegend aus gramnegativen Keimen. Die ausführlichen Ergebnisse zeigt die nachfolgende Tabelle 12.

Tabelle 12: Gramfärbung der Erreger der Mischinfektionen der chronischen Mittelohrentzündung (1992-1994 n=129, 1999-2006 n=67)

Mischinfektion mit 2 Keimen	1992-1994	1999-2006
positiv/positiv	54	2
negativ/negativ	26	28
positiv/negativ	6	14
negativ/Pilz	0	4
Mischinfektion mit 3 Keimen		
positiv/positiv/positiv	0	0
positiv/positiv/negativ	0	0
positive/negativ/negativ	27	6
negativ/negativ/negativ	12	0
negativ/negativ/Pilz	0	3
Mischinfektion mit 4 Keimen		
positiv/positiv/positiv/positiv	0	0
positiv/positiv/positiv/negativ	0	0
positiv/positiv/negative/negativ	0	0
positiv/negativ/negativ/negativ	2	0
negativ/negativ/negativ/negativ	2	0
Mischinfektion mit 5 Keimen		
positiv/positiv/positiv/positiv/positiv	0	0
positiv/positiv/positiv/positiv/negativ	0	0
positiv/positiv/positiv/negativ/negativ	0	0
positiv/positiv/negativ/negativ/negativ	0	0
positiv/negativ/negativ/negativ/negativ	0	0
negativ/negativ/negativ/negativ/negativ	0	9

3.3. Resistenzverhalten der häufigsten Erreger der akuten und chronischen Otitis media

Meine Auswertung erfolgte gegenüber den Keimen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus species* und *Enterobacteriaceae*. Diese stellen 85 Prozent der nachgewiesenen Erreger der akuten und chronischen Otitis media dar. Weniger als 10 Antibiotikatests schloss ich von der Auswertung aus, da diese als nicht repräsentativ genug waren und die Auswertung dieser Ergebnisse falsche Schlussfolgerungen ergeben könnte. Deshalb beschränkt sich meine Studie auf die Auswertung der Ergebnisse auf die oben genannten Erreger.

3.3.1. Resistenzverhalten von *Pseudomonas aeruginosa*

In beiden Studiengruppen lagen Ergebnisse gegenüber den Penizillinen Azlocillin, und Mezlocillin, dem Cephalosporin Ceftazidim, den Aminoglykosiden Gentamicin und Amikacin, den Chinolonen Ciprofloxacin und Ofloxacin sowie Polymyxin B vor. Ich analysierte meine Ergebnisse wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test für nonparametrische Daten. Signifikante Unterschiede fanden sich für Azlocillin ($p=0.001$), Mezlocillin ($p=0.001$), Ciprofloxacin ($p=0.007$) und Ofloxacin ($p=0.000$). Für Azlocillin, Mezlocillin und Ciprofloxacin nahm die Empfindlichkeit signifikant ab und für Ceftazidim zu. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für Gentamicin ($p=0.87$), Amikacin ($p=1.0$) und Polymyxin B ($p=0.98$). Gegenüber diesen drei Antibiotika wies *Pseudomonas aeruginosa* eine gleichbleibend hohe Empfindlichkeit auf. Für Piperacillin und Piperacillin in Kombination mit Tazobactam liegen nur Ergebnisse für die Jahrtausendwende vor. Die getesteten *Pseudomonas*-Stämme wiesen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber diesen Antibiotika auf. Die Ergebnisse der Resistenztestung sind in Tabelle 14 zusammengestellt und verdeutlicht das Diagramm 14.

Tabelle 13: Prozentuale Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa (1992-1994 n= 88 Abstiche, 1999-2006 n=58

Antibiotikum	1992-1994	1999-2006
Piperacillin	-	74
Piperacillin und Tazobactam	-	96
Azlocillin	100	33
Mezlocillin	77	19
Ceftazidim	92	100
Gentamicin	95	92
Amicacin	99	98
Ciprofloxacillin	92	80
Ofloxacillin	33	93
Polymyxin B	100	95

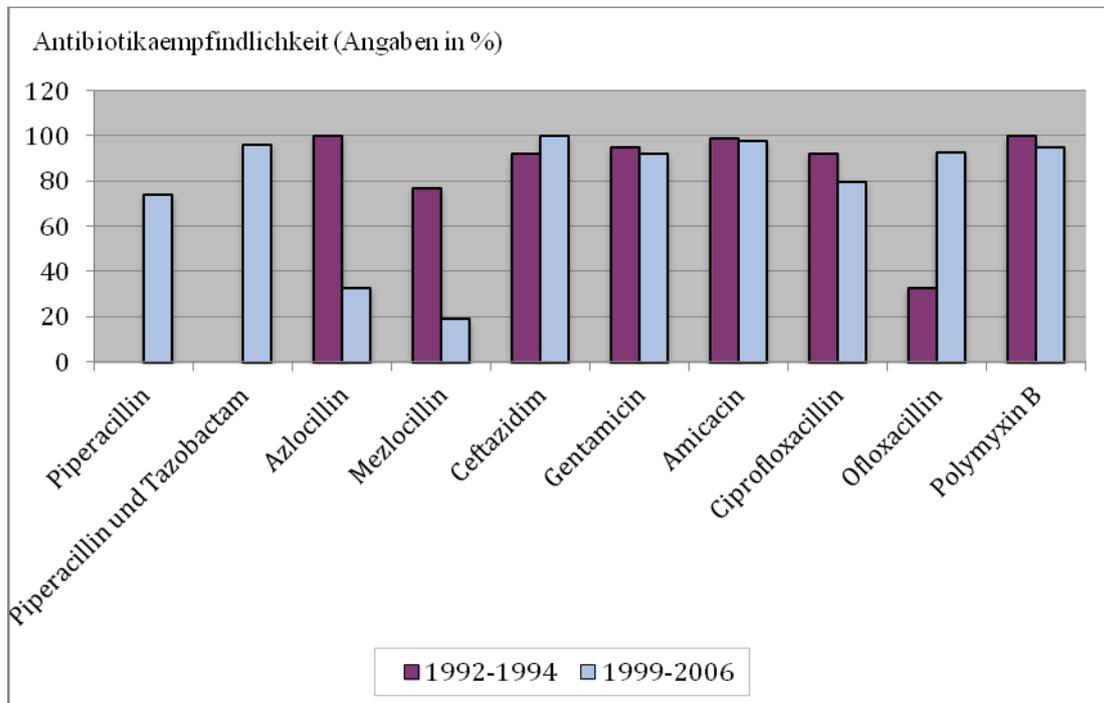


Diagram 14: Prozentuale Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa (1992-1994 n= 88 Abstiche, 1999-2006 n=58

3.3.2. Resistenzverhalten von *Staphylococcus aureus*

In beiden Studiengruppen lagen Ergebnisse der Resistenztestung von *Staphylococcus aureus* gegenüber Penicillin G, Gentamicin und Ofloxacin vor. Wiederum analysierte ich meine Ergebnisse mit dem Mann-Whitney-U-Test für nonparametrische Daten. Ich ermittelte keine signifikanten Unterschiede für Penicillin G ($p=0.89$) und Ofloxacin ($p=1.0$). Die Empfindlichkeit war in beiden Studienzeiträumen gering für Penicillin G und hoch gegenüber Ofloxacin. Einen signifikanten Unterschied fand ich gegenüber Gentamicin ($p=0.004$). Um die Jahrtausendwende hatte die Anzahl resistenter Stämme signifikant gegenüber Gentamicin abgenommen. Des Weiteren zeigte *Staphylococcus aureus* Anfang der 90er Jahre eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Oxacillin, Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure, Cefuroxime und Cefotaxime aber eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Amoxycillin. Für die Jahrtausendwende lagen nur Ergebnisse für die drei schon erwähnten Antibiotika vor. Die Ergebnisse der Resistenztestung zeigt Tabelle 14 und stellt das Diagramm 15 graphisch dar.

Table 14: Prozentuale Empfindlichkeit von *Staphylococcus aureus*
(1992-1994 n= 68, 1999-2006 n=38)

Antibiotikum	1992-1994	1999-2006
Penicillin G	32	34
Amoxycillin	33	-
Amoxycillin und Clavulansäure	80	-
Azlocillin	72	-
Oxacillin	100	-
Cefuroxime	100	-
Cefotaxime	100	-
Gentamicin	100	93
Ciprofloxacin	100	-
Ofloxacin	100	100

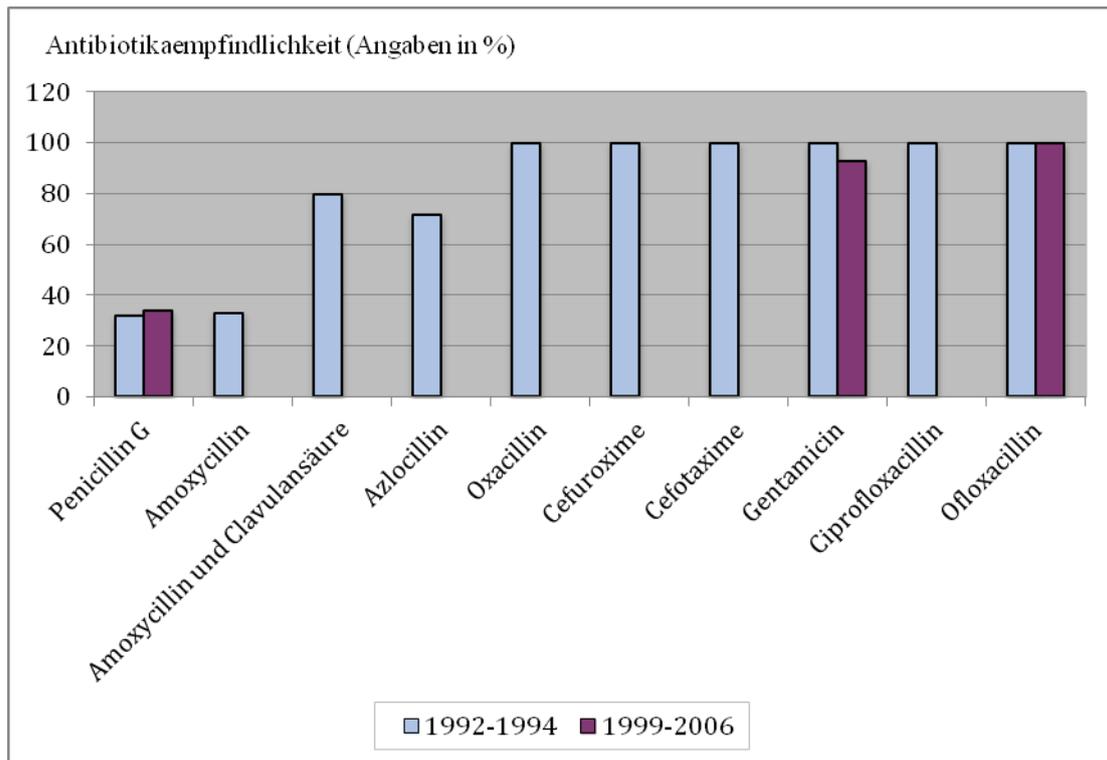


Diagramm 15: Prozentuale Empfindlichkeit von Staphylococcus aureus
(1992-1994 n= 68, 1999-2006 n=38)

3.3.3. Resistenzverhalten von *Proteus mirabilis*

Ergebnisse für beide Studiengruppen lagen für Azlocillin, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidim, Gentamicin, Ciprofloxacin vor. Ebenfalls analysierte ich meine Ergebnisse mit dem Mann-Whitney-U-Test. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für Cefotaxime ($p=1.0$), Ceftriaxone ($p=1.0$), Ceftazidim ($p=1.0$), Gentamicin ($p=1.0$) und Ciprofloxacin ($p=1.0$). Für diese Antibiotika zeigte *Proteus mirabilis* eine gleich hohe Empfindlichkeit. Für Azlocillin und Cefuroxime fanden sich jedoch signifikante Unterschiede. Gegenüber Azlocillin ($p=0.000$) war die Empfindlichkeit signifikant höher Anfang der 90er Jahre und gegenüber Cefuroxime ($p=0.000$) signifikant geringer. Insgesamt war allerdings die Empfindlichkeit gegenüber Azlocillin und Cefuroxime hoch. Ergebnisse der Resistenztestung gegenüber Amoxycillin und Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure lagen nur für die 90er Jahre vor. Gegenüber Amoxycillin war die Empfindlichkeit gering und hoch gegenüber Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure. Ergebnisse der

Resistenztestung gegenüber Piperacillin und Piperacillin in Kombination mit Tazobactam lagen nur für die Jahrtausendwende vor. Gegenüber diesen beiden Antibiotika war die Empfindlichkeit hoch. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengestellt und spiegelt das Diagramm 16 wieder.

Table 15: Prozentuale Empfindlichkeit von Proteus mirabilis
(1992-1994 n= 29 Abstriche, 1999-2006 n=14 Abstriche)

Antibiotikum	1992-1994	1999-2006
Amoxycillin	33	-
Amoxycillin und Clavulansäure	90	-
Piperazillin	-	75
Piperacillin und Tazobactam	-	100
Azlocillin	100	75
Cefuroxime	83	100
Cefotaxime	100	100
Ceftriaxone	100	100
Ceftazidim	100	100
Gentamicin	100	100
Amicacin	100	100
Ciprofloxacillin	100	100
Ofloxacillin	100	100

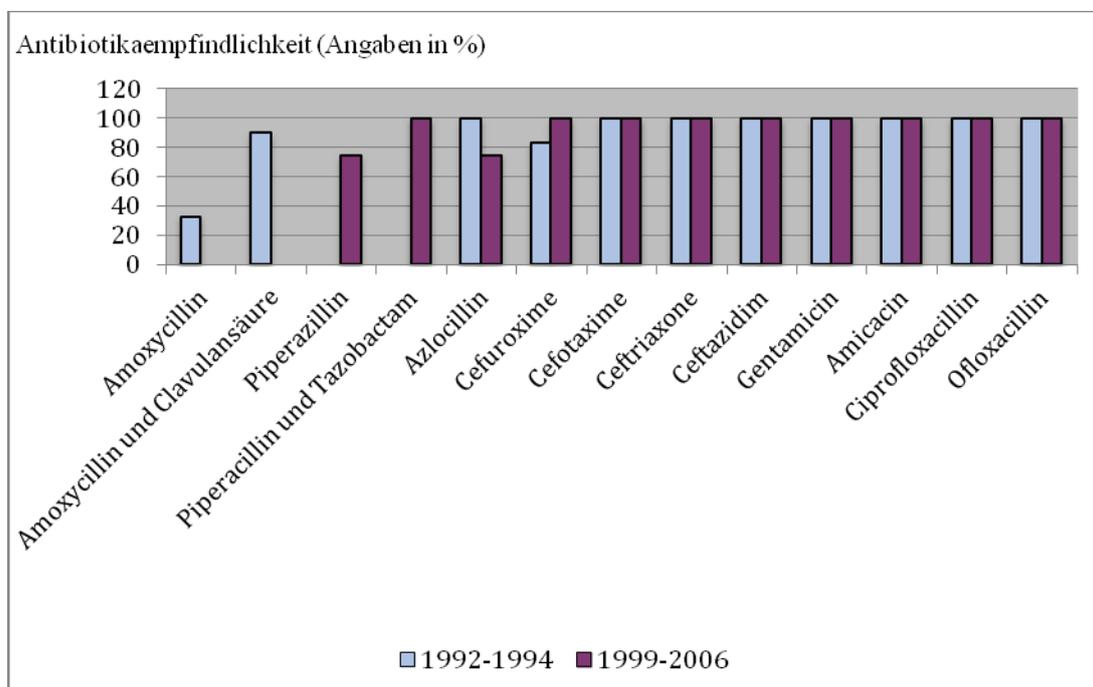


Diagramm 16: Prozentuale Empfindlichkeit von Proteus mirabilis
(1992-1994 n= 29 Abstriche, 1999-2006 n=14 Abstriche)

3.3.4. Resistenzverhalten der Streptokokken

Insgesamt war die Empfindlichkeit für alle getesteten Antibiotika sowohl in den 90er Jahren als auch um die Jahrtausendwende hoch. Ich analysierte meine Ergebnisse gegenüber Penicillin G und Tetracyclin wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin G war signifikant höher ($p=0.000$) und geringer für Tetracyclin ($p=0.074$) um die Jahrtausendwende aber insgesamt hoch. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 aufgeführt und in Diagramm 17 dargestellt.

Table 16: Prozentuale Empfindlichkeit von Streptokokken
 (1992-1994 n= 27, 1999-2006 n=21)

Antibiotikum	1992-1994	1999-2006
Penicillin G	64	94
Amoxycillin	83	-
Amoxycillin und Clavulansäure	100	-
Piperazillin	-	100
Mezlocillin	-	100
Ciprofloxacillin	80	-
Tetracyclin	88	80
Teicoplanin	-	100
Imipenem	-	100
Ampicillin	-	100

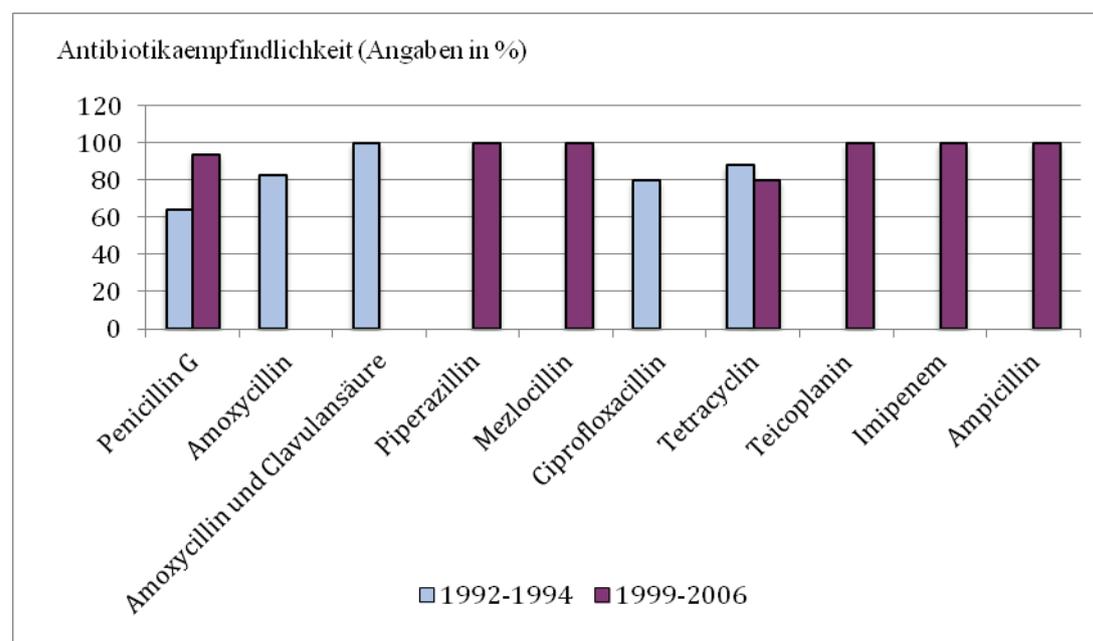


Diagramm 17: Prozentuale Empfindlichkeit von Streptokokken
 (1992-1994 n= 27, 1999-2006 n=21)

4. Diskussion

4.1. Keimspektrum der akuten und chronischen Otitis media

4.1.1. Keimspektrum der akuten Otitis media

In meiner Studie der 90er Jahre und um die Jahrtausendwende konnte ich feststellen, dass die 3 häufigsten Krankheitserreger die gleichen geblieben sind. Es veränderte sich jedoch der prozentuale Anteil ihres Vorkommens. Der Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* überwog in der Studie Anfang der 90er Jahre in unserer Einrichtung. Um die Jahrtausendwende übernahmen Streptokokken die führende Stellung und die Anzahl von *Pseudomonas aeruginosa* nahm signifikant ab ($p=0.008$).

In internationalen Studien zur Häufigkeit der einzelnen Erreger der akuten eitrigen Mittelohrentzündung der 90er Jahre werden allerdings Streptokokken, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* als Haupterreger angegeben^{38,39}. Die durchschnittliche Häufigkeit für *Streptococcus pneumoniae* lag in den 90er Jahren bei 33%, für *Haemophilus influenzae* bei 26% und für *Moraxella catarrhalis* bei 7%. Die genauen Angaben sind in Tabelle 17 zusammengestellt.

Tabelle 17: Literaturübersicht zu Häufigkeitsangaben der Erreger der akuten eitrigen Otitis media in den 90er Jahren

		Garabedian et al. 1990³⁸	Eigene Studie 1994	Gehanno et al. 1999³⁹
Patientenzahl	n	118	53	186
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	%	31,2	28,3	40
<i>Haemophilus influenzae</i>	%	25,6	1,8	37
<i>Moraxella catarrhalis</i>	%	0	0	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	%	16,1	33,9	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	%	16,1	22,6	4

Mein Erregerspektrum zeigt einen verhältnismäßig hohen Anteil von Pseudomonas- und Staphylokokkenstämmen im Vergleich mit den Angaben in der Literatur und der Expertenkommission der Deutschen HNO-Gesellschaft^{38,39,40,41}. Die gehäufte Isolierung von Problemkeimen ist aber nicht überraschend. Es weist darauf hin, dass in HNO Klinik der Universität Rostock häufig komplizierte Fälle der akuten eitrigen Otitis media mit der Bitte um eine Paukendrainage für rezidivierende Otitiden oder Verhinderung möglicher Komplikationen behandelt wurden. Die Empfehlungen der Expertenkommission für unkomplizierte Fälle der akuten eitrigen Otitis media basieren größtenteils auf Studien, die in Primary-care-Zentren oder von Pädiatern durchgeführt wurden und daher meist unkomplizierte Fälle der akuten eitrigen Mittelohrentzündung behandelten^{40,41}. Eine nationale Studie aus dem Jahre 1986 anhand von 250 Patienten ermittelte allerdings Streptokokken und Staphylokokken ebenfalls als häufigste Erreger⁴². Die geringere Anzahl von Patienten in meiner Studie gegenüber den anderen Studien könnte ein Grund für proportionale Abweichungen sein. Die prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger der akuten eitrigen Otitis media in unserer Studie und anderen Studien der 90er Jahre ist in Diagramm 18 dargestellt.

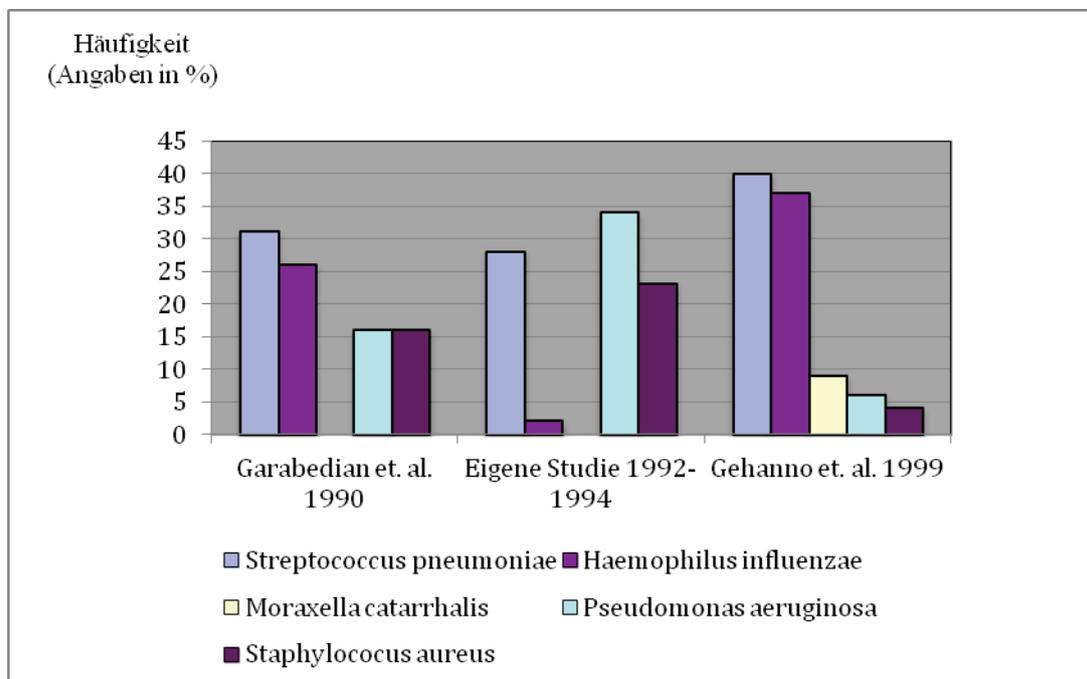


Diagramm 18: Prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger aus Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media in den 90er Jahren

Die Ergebnisse meiner Studie zum Erregerspektrum um die Jahrtausendwende wichen wiederum von den Angaben anderer Autoren ab^{3,44}. Diesmal ermittelten wir Streptokokken als häufigste Erreger der akuten Otitis media, während andere Autoren überwiegend *Haemophilus influenzae* isolierten. Das ist wahrscheinlich auf unterschiedliche Überweisungskriterien und Richtlinien der ambulanten Antibiotikatherapie zurückzuführen. Auch umfasst meine Studie wiederum eine deutlich geringere Anzahl von Patienten gegenüber den anderen Studien, und die Ergebnisse meiner Studie könnten ebenfalls eine geringere Aussagekraft haben. Die Angaben der Literaturübersicht zur Häufigkeit der Erreger der akuten eitrigen Otitis media zeigt Tabelle 18, und ihre Verteilung veranschaulicht Diagramm 19.

Tabelle 18: Literaturübersicht zu Häufigkeitsangaben der Erreger der akuten eitrigen Otitis media in den 2000er Jahren

		Dagan et al. 2000 ⁴³	Arrieta et al. 2003 ⁴⁴	Eigene Studie 2006
Patientenzahl	n	138	296	53
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	%	36	41	30
<i>Haemophilus influenzae</i>	%	45	47	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	%	4	12	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	%	0,8	0	7,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	%	0,8	0	7,5

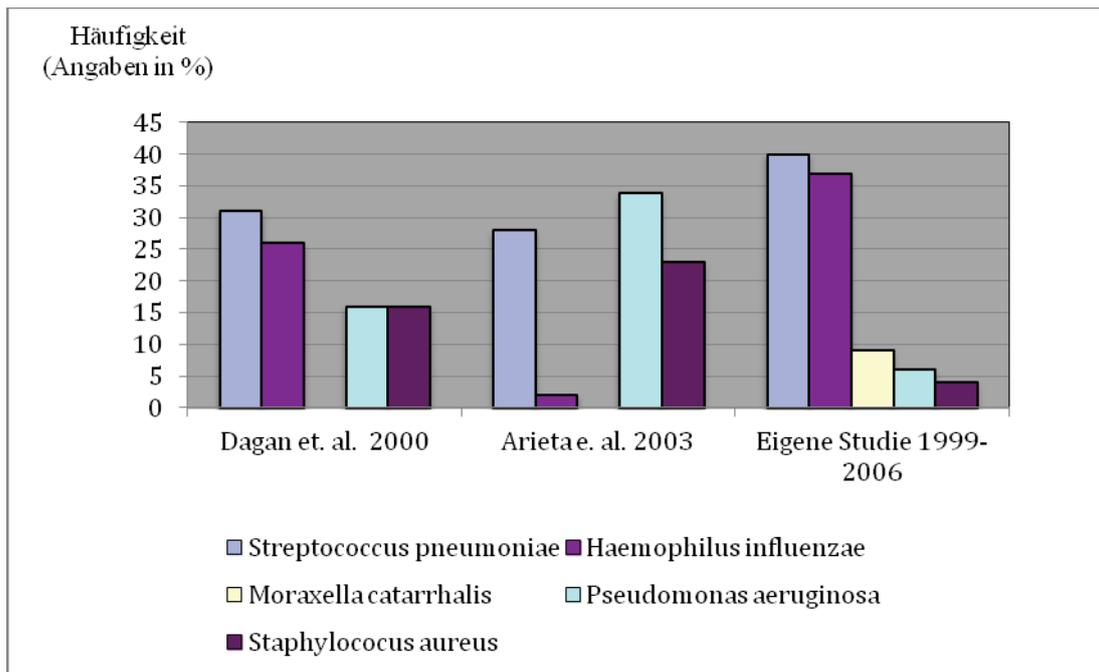


Diagramm 19: Prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger aus Materialien von Patienten mit akuter eitriger Otitis media um die Jahrtausendwende

Im Vergleich der Verteilung der häufigsten Erreger der akuten Otitis media in den 90er Jahren und um die Jahrtausendwende kann festgestellt werden, dass der Anteil von *Haemophilus influenzae* deutlich zunahm, obwohl Streptokokken die am häufigsten isolierten Erreger der akuten eitrigen Otitis media blieben. Die durchschnittliche prozentuale Häufigkeit der Erreger der akuten eitrigen Otitis media zeigt Diagramm 20.

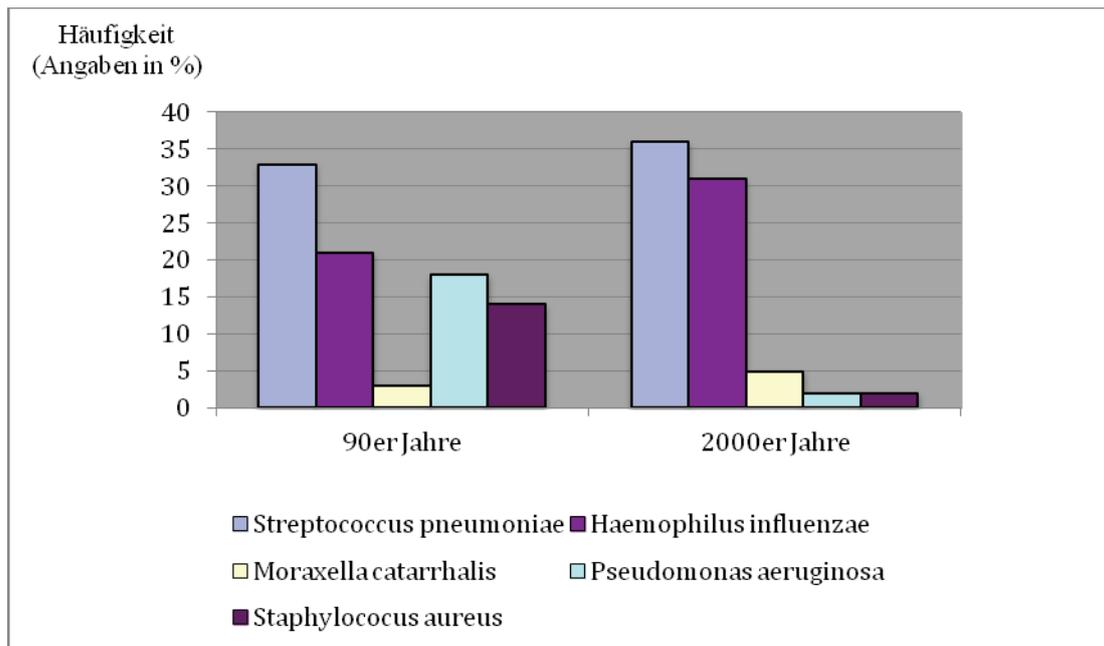


Diagramm 20: Durchschnittliche prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger aus Materialien von Patienten mit akuter eitrigem Otitis media in den 90er Jahren^{38,39} und um die Jahrtausendwende^{43,44}

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass anaerobe Bakterien in 30-50 % aller Kopf- und Halsinfektionen nachgewiesen werden können^{45,46,47}. Anaerobier als Erreger der akuten eitrigem Mittelohrentzündung sind insgesamt aber selten (4,4 bis 14%)^{45,46, 47}. Ich wies keine Anaerobier in meiner Studie in beiden Untersuchungszeiträumen nach, obwohl das, für die Abstriche verwendete Transportmedium, einen Anaerobiernachweis ermöglicht hätte. Das ist wiederum sicher auf die insgesamt geringe Anzahl der Untersuchungsproben im Vergleich zu anderen Studien in beiden Untersuchungszeiträumen sowie die Behandlung rezidivierender oder thearpieresistenter Patienten zurückzuführen. Auch hat die örtliche ambulante antibiotische Vorbehandlung dieser Patienten durch Pädiater oder niedergelassene HNO- Ärzte einen Einfluss auf das isolierte Erregerspektrum.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen zum Erregerspektrum der akuten eitrigem Otitis media vorliegen, haben die Autoren die Inzidenz von Mono- und Mischinfektionen nicht untersucht. Ebenfalls liegen keine Untersuchungen zur Keimkombination der Erreger der Mischinfektionen vor. Somit kann ich meine Ergebnisse nicht mit anderen

Studien vergleichen. Ich untersuchte jedoch diesen Aspekt dieser Erkrankung, da ich annahm, dass dieser Aspekt einen Einfluss auf die Auswahl wirksamer Antibiotika haben könnte. Meine Untersuchungen zeigten, dass sowohl Anfang der 90er Jahre als auch um die Jahrtausendwende am häufigsten Monospecies vorlagen, gefolgt von Mischinfektionen mit zwei und drei Keimen. In beiden Untersuchungszeiträumen traten die häufigsten Erreger der akuten eitrigen Mittelohrentzündung als Mono- und Mischinfektionen auf, wobei die Monoinfektionen jedoch überwogen. In beiden Studienzeiträumen bestanden Mischinfektionen mit 2 Keimen größtenteils aus einer Kombination verschiedener grampositiver Keime, Mischinfektionen mit 3 Keimen aus einem grampositiven und zwei gramnegativen Keimen oder drei gramnegativen Keimen. Dies sollte bei der Auswahl der Antibiotikatherapie der akuten eitrigen Otitis media berücksichtigt werden.

4.1.2. Keimspektrum der chronischen Otitis media

Hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse gegenüber dem Keimspektrum der chronischen Otitis media zeigt meine eigene Studie keinen signifikanten Wandel des Erregerspektrums ($p > 0.1$) zwischen beiden Untersuchungszeiträumen und entspricht den Angaben der Expertenkommission der Deutschen HNO- Gesellschaft^{40,41}. Das verhältnismäßig konstante Erregerspektrum ist wahrscheinlich auf ein unverändertes Patientengut, Überweisungskriterien und auf den Einsatz von gleichen Otologika zurückzuführen. Meine Ergebnisse zum Keimspektrum der chronischen Otitis media entsprechen denen von Studien anderer Autoren in den 90er Jahren und um die Jahrtausendwende. Die Anzahl der untersuchten Patienten in meiner Studie entsprach den Studien, die ich zum Literaturvergleich herangezogen haben^{49,50,51,52}. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur veranschaulichen Tabelle 19 für die 90er Jahre und Tabelle 20 für die 2000er Jahre.

Tabelle 19: Literaturübersicht zu Häufigkeitsangaben der Erreger der chronischen Otitis media in den 90er Jahren

Autor	Patientenzahl	Erreger in % der Isolate				
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus sp.</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Streptokokken
	n	%	%	%	%	%
Fliss 1992 ⁴⁹	128	66,4	5,9	5,4	15,6	10,9
Eigene Studie 1994	310	22,5	9	3,2	18	6,7
Indudharan 1999 ⁵⁰	382	27,2	7,2	3,6	23,6	7

Tabelle 20: Literaturübersicht zu Häufigkeitsangaben der Erreger der chronischen Otitis media in der 2000er Jahren

Autor	Patientenzahl	Erreger in % der Isolate				
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus sp.</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Streptokokken
	n	%	%	%	%	%
Attalah 2000 et. al. ⁵¹	90	33,3	2,2	2,2	33,3	3,3
Albert et. al. 2005 ⁵²	310	22,5	9	3,2	18	6,7
Eigene Studie 2006	218	25,7	5,7	2,3	14,6	2,3

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Erregerspektrum unverändert geblieben ist; die prozentuale Verteilung hat sich jedoch geringfügig verändert. Der Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* verringerte sich, obwohl *Pseudomonas* nach wie vor der häufigste isolierte Keim blieb. Die Anzahl der nachgewiesenen Staphylokokkenstämme

erhöhte sich, die der Streptokokken verringerte sich und blieb für *Proteus sp.* und *Enterobacter sp.* gleich. Die durchschnittliche prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger der chronischen Otitis media in den 90er Jahren und um die Jahrtausendwende verdeutlicht Diagramm 21.

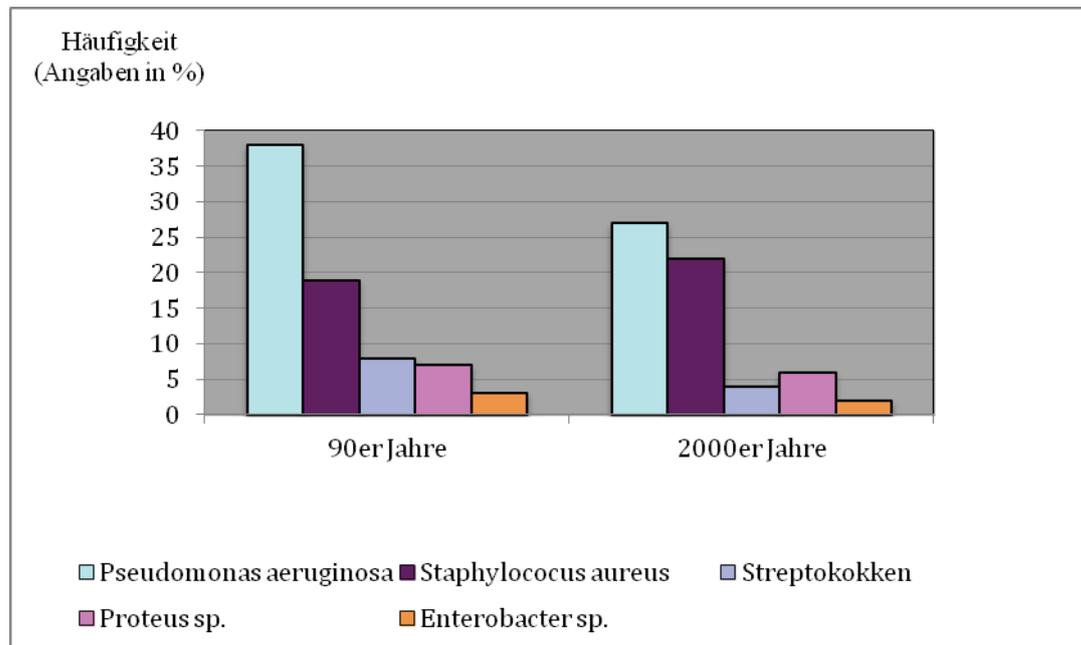


Diagramm 21: Durchschnittliche prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Erreger aus Materialien von Patienten mit chronischer Otitis media in den 90er Jahren und um die Jahrtausendwende^{49,50,51,52}

Hinsichtlich des Erregerspektrums der verschiedenen Formen der chronischen Otitis media gibt es in der Literatur nur wenige Studien. Ich fand eine nationale Studie aus dem Jahre 1989, die das Keimspektrum der verschiedenen Formen der chronischen Otitis media untersuchte⁵³. Diese Studie enthielt ähnliche Fallzahlen der verschiedenen Erscheinungsformen der chronischen Otitis media. Die Untersuchungen zeigten, dass die drei am häufigsten isolierten Keime sowohl bei der chronischen Otitis media mit und ohne Cholesteatom die gleichen sind. Das deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Zur Auswertung der Häufigkeiten von Monospezies- und Mischinfektionen der chronischen Otitis media konnten ich wiederum meine Ergebnisse nur mit der Studie

von Müller -Wiechmann vergleichen. Sie erzielten die gleichen Ergebnisse wie meine Studie in den 90er Jahren⁵³. Es ist interessant festzustellen, dass Anfang der 90er-Jahre häufiger Mischinfektionen und in meiner neueren Studie vorwiegend Infektionen nur mit einem Krankheitserreger auftraten. Das sollte bei der Auswahl des entsprechenden Antibiotikums beachtet werden.

Die zwei häufigsten Keime der chronischen Otitis media (*Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*) lagen in beiden Studien vorwiegend als Monospeziesinfektionen vor. Keime, die nur im Rahmen von Mischinfektion vorkamen, waren *Serratia* sp., *Stenotrophomonas* sp., *Providencia* sp., *Propionibacterium* sp. und Hefen. Diese haben einen fraglichen ätiologischen Wert. Alle anderen Keime sind pathologisch relevant und sollten als Krankheitserreger angesehen werden. Wenn Keimkombinationen vorkamen, dann handelte es sich meistens um Kombinationen mit gramnegativen Keimen. Dies sollte bei der Auswahl der Antibiotikatherapie der chronischen Otitis media berücksichtigt werden.

4.2. Resistenzlage der Erreger der akuten und chronischen Otitis media und Vergleich mit den Leitlinien der Deutschen HNO-Gesellschaft und Empfehlungen für den rationalen Antibiotikaeinsatz

4.2.1. Akute eitrige Otitis media

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde für den rationalen Antibiotikaeinsatz in der HNO-Heilkunde empfehlen eine antibiotische Therapie der akuten eitrigen Otitis media nur bei Komplikationen, Grundkrankheiten und Neugeborenen. Amoxycillin ist das Antibiotikum der ersten Wahl.

Da ich im Vergleich mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde ein anderes Keimspektrum der akuten eitrigen Otitis media anhand der untersuchten Materialien der Patienten der HNO Klinik der Universität Rostock sowohl für den Zeitraum der 90er Jahre als auch um die Jahrtausendwende isolierte, zeigten auch deren Antibiotikaresistenztestungen andere Ergebnisse. Ich fand in der Studie der 90er Jahre für *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Proteus mirabilis* eine primäre Resistenz (*Pseudomonas aeruginosa*) bzw. eine hohe Resistenzrate gegenüber Amoxicillin. Nur Streptokokken zeigten eine hohe Empfindlichkeit. In Kombination mit Clavulansäure erhöhte sich die Empfindlichkeit der anderen Erreger jedoch deutlich (Diagramm 22).

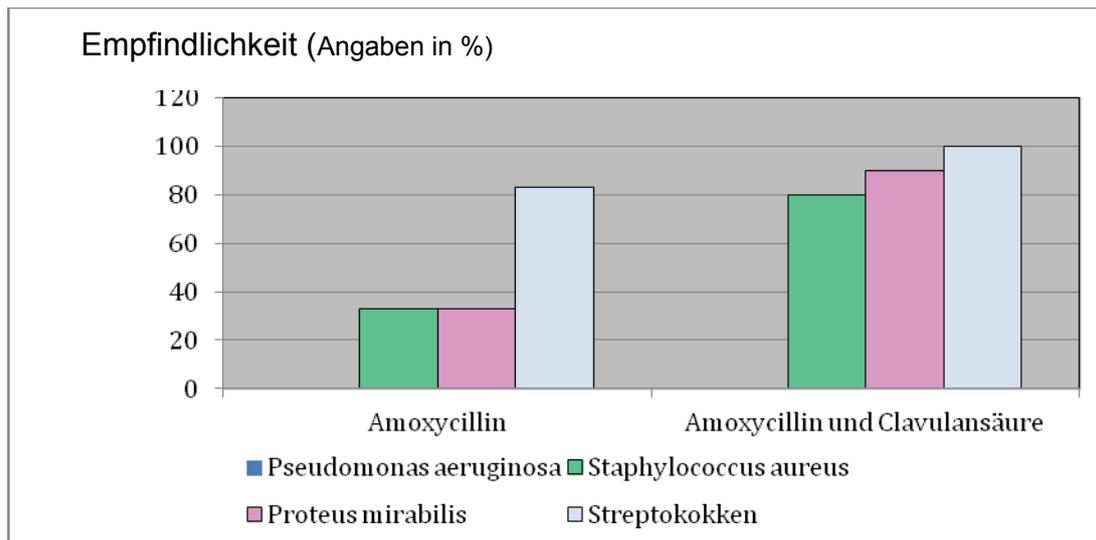


Diagramm 22: Prozentuale Empfindlichkeit der häufigsten Erreger gegenüber Amoxycillin und Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure in den Jahren 1992-1994 (n= 363 Patienten)

Um die Jahrtausendwende erfolgte die Testung gegenüber den neueren Aminopenicillinen in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor. In dieser Studie zeigten die häufigsten Erreger der akuten eitrigen Otitis media eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin als gegenüber Piperacillin in Kombination mit Tazobactam. Die Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin in Kombination mit Tazobactam war ausgesprochen hoch. Das Diagramm 23 veranschaulicht diese Ergebnisse.

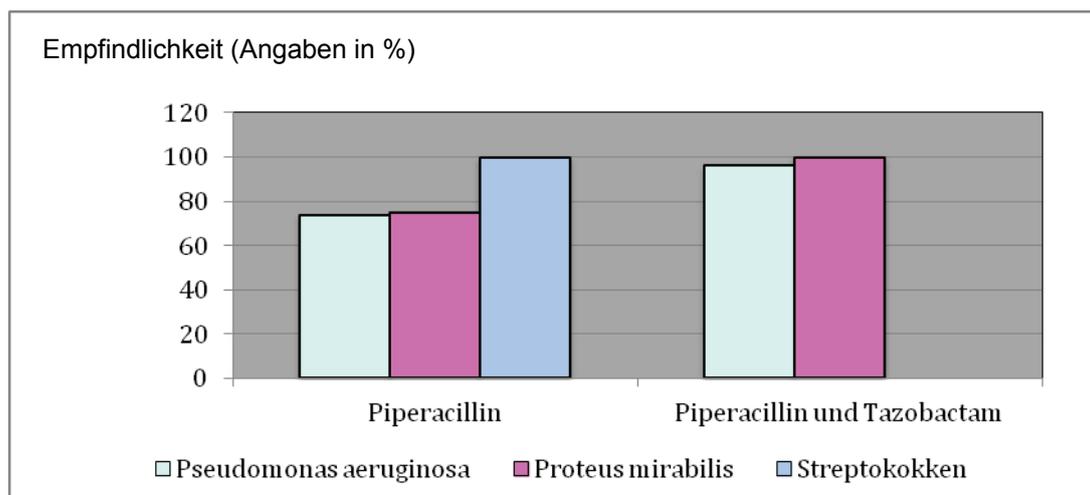


Diagramm 23: Prozentuale Empfindlichkeit der häufigsten Erreger gegenüber Piperacillin und Piperacillin in Kombination mit Tazobactam in den Jahren 1999-2006 (n= 271 Patienten)

Gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation fand ich ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit sowohl in den 90er Jahren als auch um die Jahrtausendwende. Die Zusammenstellungen meiner Testergebnisse gegenüber Cefotaxim und Ceftazidim veranschaulicht Diagramm 24 für *Pseudomonas aeruginosa* und Diagramm 25 für *Proteus mirabilis*.

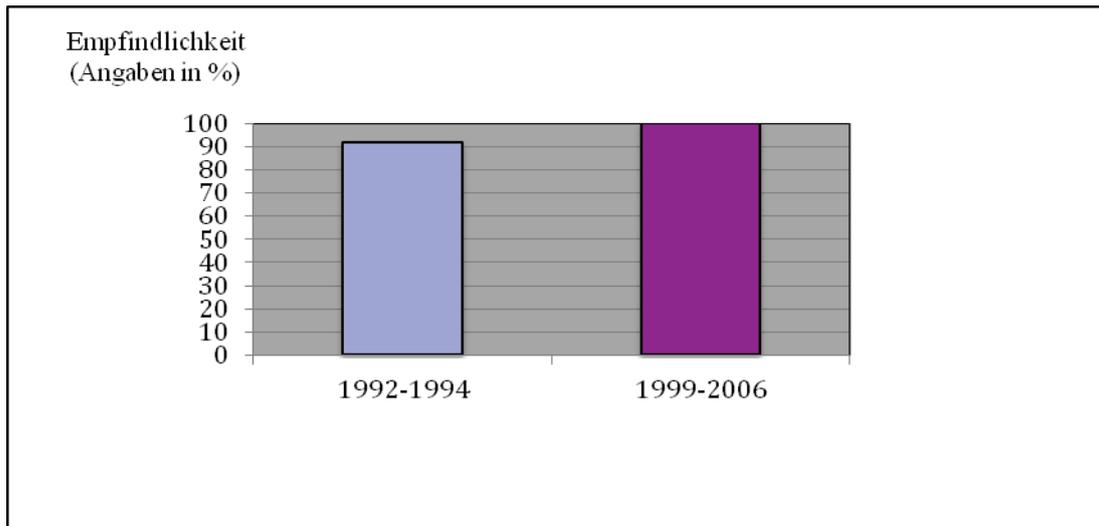


Diagramm 24: Prozentuale Empfindlichkeit von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ceftazidim im Zeitraum 1999-2006 (n= 271 Patienten)

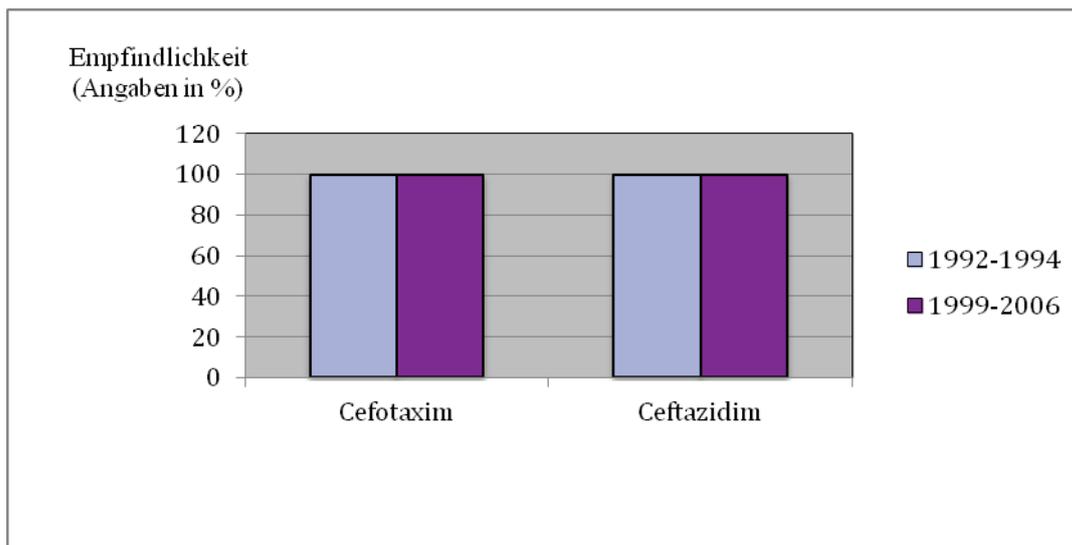


Diagramm 25: Prozentuale Empfindlichkeit von *Proteus mirabilis* gegenüber Cefotaxim und Ceftazidim der Jahre 1992-1994 (n= 363)

Patienten und 1999-2006 (n= 271 Patienten)

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde zum rationalen Einsatz von Antibiotika in der Therapie der akuten eitrigen Otitis media entsprechen nicht dem Erregerspektrum und der Resistenzlage der untersuchten Materialien der Patienten der HNO Klinik der Universität Rostock. Ich empfehle aufgrund meiner eigenen Untersuchungen der 90er Jahre und um die Jahrtausendwende zum Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz der akuten eitrigen Otitis media für deren Therapie in dieser Einrichtung ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor, insbesondere Piperacillin in Kombination mit Tazobactam.

4.2.2. Chronische Otitis media

Meine Studie hinsichtlich des Keimspektrums und der Antibiotikaresistenz der chronischen Otitis media fand ein gleiches Keimspektrum im Vergleich zu den Angaben in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde in beiden Studienzeiträumen. Die Leitlinien empfehlen für die antibiotische Therapie der chronischen Otitis media Ciprofloxacin als Mittel der ersten Wahl. Diese Therapieempfehlung entspricht ebenfalls der Antibiotikaresistenz der Erreger der chronischen Otitis media der Patienten der HNO Klinik der Universität Rostock. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* und Streptokokken zeigten alle eine sehr hohe Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin, welches als Mittel der ersten Wahl empfohlen wird (Diagramm 26).

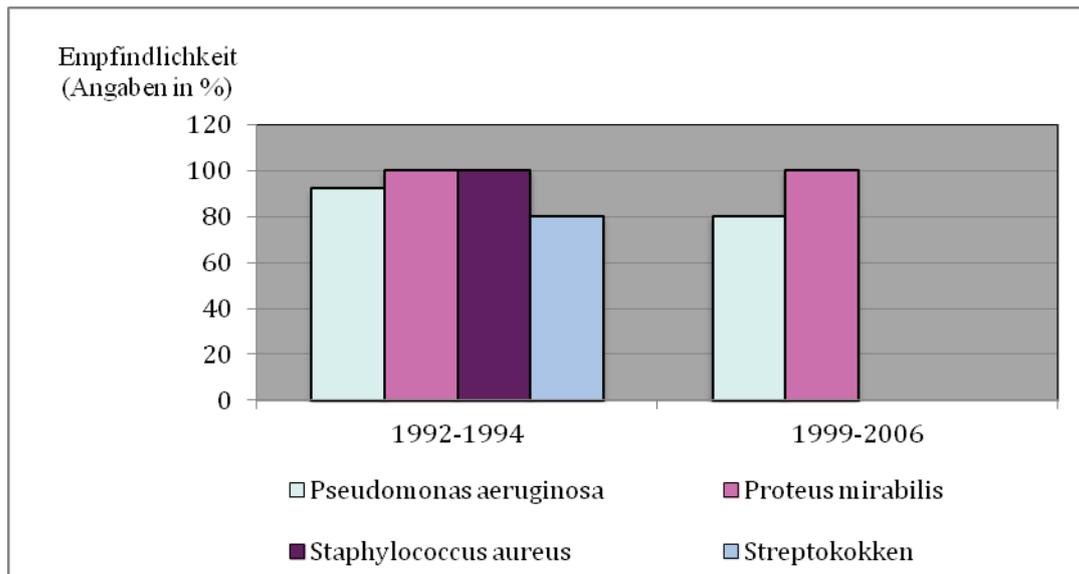


Diagramm 26: Prozentuale Empfindlichkeit der häufigsten Erreger gegenüber Ciprofloxacin der Jahre 1992-1994 (n= 363 Patienten und 1999-2006 (n= 271 Patienten)

Ohne Keimnachweis und bei Verdacht auf Pseudomonasinfektion sollte Ciprofloxacin in hoher Dosierung gegeben werden. Bei Kindern wird Ceftazidim empfohlen. Bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* sollte ein Isoxazolylpenicillin, ein Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation oder ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor ausgewählt werden. Gegenüber Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure sowie Piperacillin in Kombination mit Tazobactam wiesen alle isolierten Keime eine große Empfindlichkeit auf. Gegenüber Ceftazidim zeigten alle isolierten Keime ebenfalls eine große Empfindlichkeit. Ich wertete auch meine Ergebnisse gegenüber Gentamicin aus, da Gentamicin oft in der lokalen Behandlung der chronischen Otitis media eingesetzt wird. Auch gegenüber Gentamicin wiesen die häufigsten Erreger der chronischen Otitis media eine hohe Empfindlichkeit auf (Diagramm 27 und Diagramm 28).

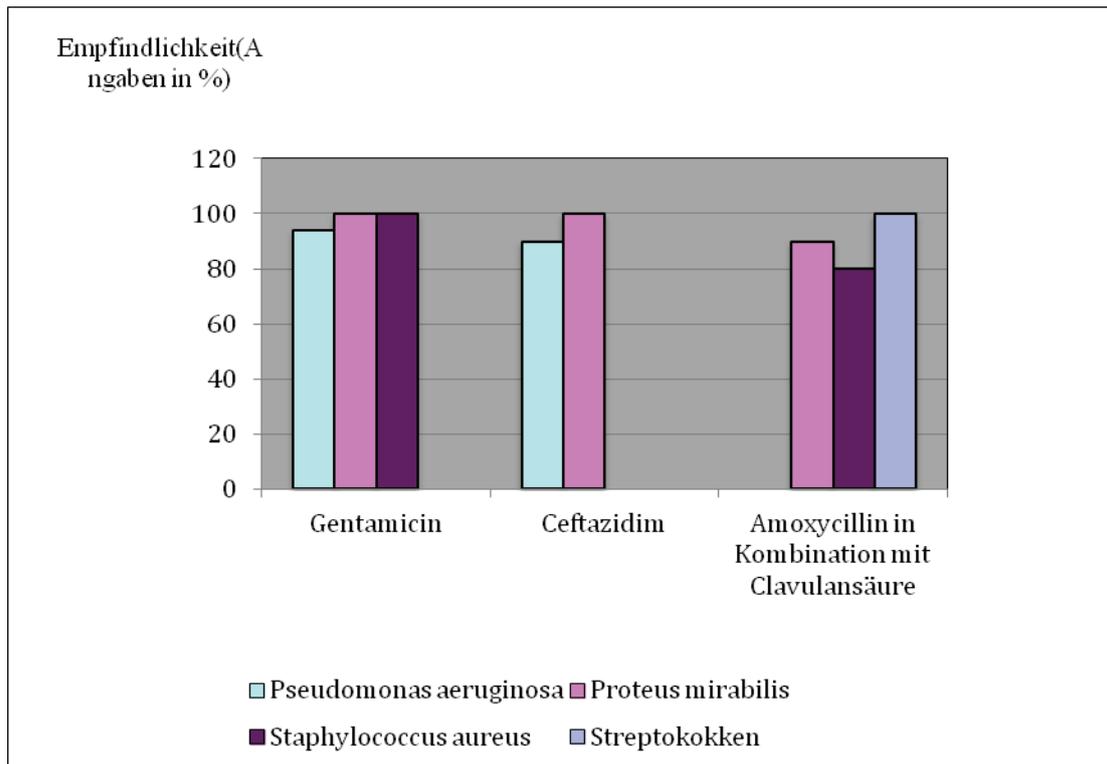


Diagramm 27: Prozentuale Empfindlichkeit der häufigsten Erreger gegenüber Gentamicin, Amoxycillin in Kombination mit Clavulansäure und Ceftazidim in den Jahren 1992-1994 (n= 363 Patienten)

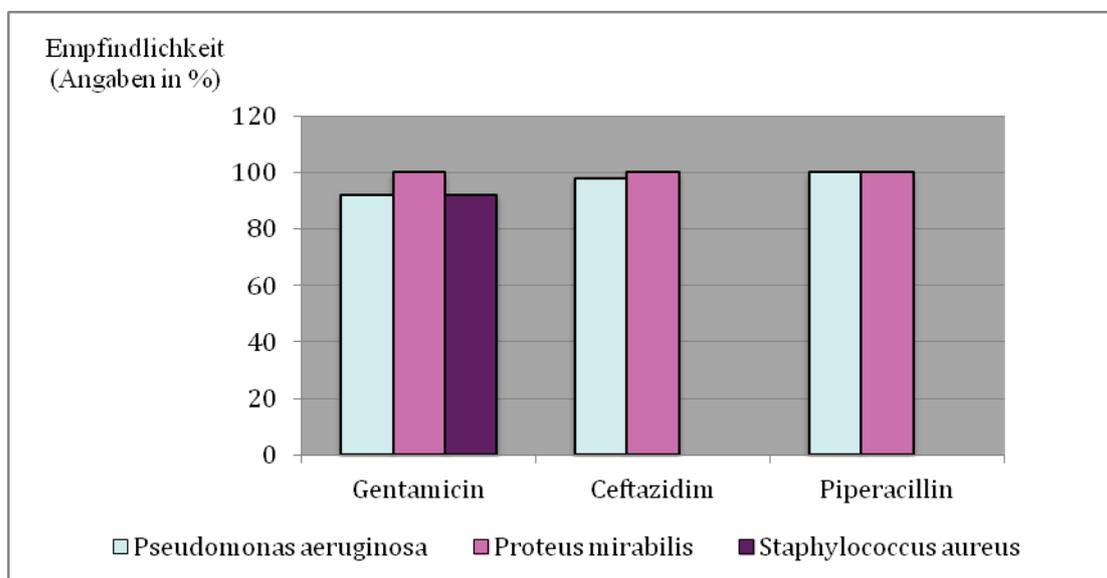


Diagramm 28: Prozentuale Empfindlichkeit der häufigsten Erreger gegenüber Gentamicin, Piperacillin in Kombination mit Tazobactam und Ceftazidim in den Jahren 1999-2006 (n= 271 Patienten)

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung von 634 Mittelohrabstrichen von Patienten, die an einer akuten eitrigen oder chronischen Otitis media litten. Die mikrobiologischen Untersuchungsbefunde stammten von Patienten, die in den Zeiträumen 1992-1994 oder 1999-2006 in der HNO-Klinik „Otto Körner“ der Universität Rostock behandelt wurden.

Die Studie umfasst 634 Patienten, 308 Patienten männlichen und 326 Patienten weiblichen Geschlechts im Alter zwischen 1 und 90 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 35 Jahren. 106 Patienten litten an einer akuten eitrigen und 528 an einer chronischen Otitis media. Die mikrobiologischen Untersuchungen der Patientenmaterialien wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie nach den Standards für die routinemäßige Diagnostik durchgeführt. Ich analysierte meine Ergebnisse mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Ich fand ein anderes Keimspektrum in den untersuchten Materialien von Patienten, die an einer akuten Otitis media litten, als in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde angegeben ist. Ebenfalls fand ich signifikante Unterschiede im Erregerspektrum der akuten eitrigen Otitis media in Patienten der 90er Jahre bzw. um die Jahrtausendwende. Anfang der 90er Jahre isolierte ich am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa*, Streptokokken, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* und *Proteus mirabilis*. Um die Jahrtausendwende fand ich am häufigsten Streptokokken, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter freundii* und Hefen. Anaerobier wurden nicht gefunden.

Ich wies einen signifikanten Unterschied der Gramfärbung der Erreger der akuten eitrigen Otitis media zwischen beiden Studienzeiträumen nach. Um die Jahrtausendwende erhöhte sich die Anzahl der grampositiven Erreger deutlich.

Infektionen mit nur einem Keim überwogen in beiden Studienzeiträumen. Mischkulturen bestanden in beiden Zeiträumen am häufigsten aus einer Kombination von grampositiven und gramnegativen Keimen.

In der Studie zum Erregerspektrum der chronischen Otitis media fand ich keinen signifikanten Unterschied des Erregerspektrums zwischen beiden Zeiträumen, ebenfalls nicht im Vergleich zu den Angaben der Expertenkommission der Deutschen HNO-Gesellschaft. Am häufigsten isolierte ich *Pseudomonas aeruginosa* gefolgt von *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, Streptokokken, *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Morganella* sp., *Klebsiella* sp., anderen gramnegativen Erregern und Hefen. Anaerobier spielten in beiden Zeiträumen eine untergeordnete Rolle. In der Verteilung der Gramfärbung der Erreger fand ich keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen. Es handelte es sich vorwiegend um gramnegative Erreger.

Die 3 häufigsten Erregerspecies glichen sich in den unterschiedlichen Erscheinungsformen der chronischen Otitis media, es gab also keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Materialien der Patienten in den 90er Jahren. Um die Jahrtausendwende war der Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* signifikant höher in der Gruppe der Otitis media mit Cholesteatom gegenüber der Gruppe der Otitis media ohne Cholesteatom. Anfang der 90er Jahre überwogen Mischinfektionen, während um die Jahrtausendwende gehäuft Infektionen mit einem Keim auftraten. Ich fand auch signifikante Unterschiede in der Gramfärbung der Erreger der Mischinfektionen zwischen beiden Untersuchungszeiträumen. Anfang der 90er Jahre dominierten Kombinationen zwischen grampositiven Keimen. Um die Jahrhundertwende bestanden Mischinfektionen vorwiegend aus gramnegativen Keimen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die am häufigsten nachgewiesenen Erreger der akuten eitrigen Otitis media eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den von der Expertenkommission der Deutschen HNO-Gesellschaft empfohlenen Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen aufwiesen. Auch gegenüber den als Mittel der zweiten Wahl empfohlenen Cephalosporinen wiesen sie eine hohe Empfindlichkeit auf.

Die häufigsten Erreger der chronischen Otitis media zeigten ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den von der Expertenkommission der Deutschen HNO-Gesellschaft empfohlenen, topisch zu applizierenden Otologika, insbesondere gegenüber Ciprofloxacin. Eine hohe Empfindlichkeit fand ich auch gegenüber Gentamicin.

6. Thesen

1. Meine Studie zum Keimspektrum und Antibiotikaresistenz der akuten eitrigen und der chronischen Otitis media anhand des Patientengutes der HNO-Klinik der Universität Rostock umfasste anfang der 90iger Jahre 363 Patienten und um die Jahrtausendwende 271 Patienten. 106 Patienten litten an einer akuten und 528 an einer chronischen Mittelohrzündung.
2. In der Literatur werden als häufigste Erreger der akuten eitrigen Otitis media vorwiegend Streptokokken, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* angegeben.
3. Aufgrund des besonderen Patientengutes der untersuchten Klinik, es handelte sich überwiegend um rezidivierende akute eitrige, therapieresistente oder akute eitrige Otitiden mit übergreifendem Entzündungsgeschehen, isolierte ich vorwiegend Problemkeime wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und eine Vielzahl weiterer gramnegativer Bakterien in beiden Studienzeiträumen. Das Keimspektrum der akuten eitrigen Otitis media wandelte sich zwischen beiden Zeiträumen. Der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* nahm signifikant ab. Anaerobier wies ich in beiden Studienzeiträumen nicht nach.
4. Meine Untersuchungen hinsichtlich der Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens verschiedener Krankheitserreger in den Kulturen von Patienten, die an einer akuten eitrigen Mittelohrentzündung litten, zeigte, dass in beiden Untersuchungsgruppen am häufigsten Monospecies vorlagen, gefolgt von Mischinfektionen mit 2 Keimen und mit 3 Keimen. In beiden Studienzeiträumen bestanden Mischinfektionen mit 2 Keimen größtenteils aus einer Kombination verschiedener grampositiver Keime, Mischinfektionen mit 3 Keimen aus einem grampositiven und 2 gramnegativen Keimen oder 3 gramnegativen Keimen.
5. Hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse gegenüber dem Keimspektrum der chronischen Otitis media zeigt meine Studie keinen signifikanten Wandel des Erregerspektrums zwischen beiden Untersuchungszeiträumen und entspricht den Angaben der Expertenkommission der Deutschen HNO- Gesellschaft und anderen Literaturangaben. Ich isolierte in beiden Studiengruppen am häufigsten

Pseudomonas aeruginosa, gefolgt von *Staphylococcus aureus* und einem breitem Spektrum gramnegativer Keime. Anaerobier stellten in beiden Studienzeiträumen eine untergeordnete Rolle dar.

6. Ich untersuchte auch das Keimspektrum in den zwei verschiedenen Formen- der chronischen Otitis media- die chronische Otitis media mit und ohne Cholesteatom. Ich isolierte ein ähnliches Erregerspektrum in beiden Gruppen für beide Studienzeiträume- die zwei häufigsten Keime waren in beiden Formen und Studienzeiträumen gleich. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch für *Pseudomonas aeruginosa* um die Jahrtausendwende demonstrieren. Die Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* war signifikant höher in der Studiengruppe der chronischen Otitis media mit Cholesteatom.
7. Die Analyse der Inzidenz von Monospecies und Mischinfektion der chronischen Otitis media zeigte, dass Anfang der 90er Jahre Infektionen mit nur einem pathogenen Keim überwogen, während um die Jahrtausendwende Mischinfektionen häufiger auftraten.
8. Die Analyse der Empfindlichkeit der Erreger der akuten und chronischen Otitis media umfasste 19 verschiedene Antibiotika. Soweit möglich, verglich meine Studie das Resistenzverhalten der Erreger der akuten und chronischen Otitis media gegenüber gleichen Antibiotika, wenn das nicht möglich war gegenüber Antibiotika mit einer gleichen Wirkungsweise.
9. Für die zur Therapie der komplizierten Fälle der akuten eitrigen Otitis media empfohlenen Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-inhibitor fanden wir eine hohe Empfindlichkeit der häufigsten Erreger der akuten eitrigen Otitis media in beiden Studienzeiträumen. Insbesondere für Piperacillin in Kombination mit Tazobactam lag eine hohe Empfindlichkeit um die Jahrtausendwende vor.
10. Die häufigsten Erreger der chronischen Otitis media zeigten eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den empfohlenen Chinolonen, insbesondere Ciprofloxacin in beiden Studienzeiträumen.

11. Sie wiesen ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit gegenüber den als Alternative angegebenen Aminoglykosiden, insbesondere Gentamicin in beiden Studienzeiträumen, auf.

7. Referenzen

1. Hildmann H. Akute Otitis media” In Naumann H., Helms J., Herberhold C., Kastenbauer E. Oto-Rhino-Laryngology Bd. 1 Ohr 1. Aufl. 1996 Thieme Verlag Stuttgart
2. Canter, RJ. Acute suppurative otitis media In Scott-Brown’s Otolaryngology, Bd. 3, Otology, Chapter 9, sixth. ed. 1997 Butterworth Heinemann Oxford
3. Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Abdelhamid MM, Sahni R, da Costa SS. Otopathologic correlates of the continuum of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 17-22.
4. Goycoolea MV, Hueb MM, Ruah C. Otitis media: the pathogenesis approach-definitions and terminology. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 757-61
5. Grote JJ, Van Blitterswijk CA. Acute otitis media: An animal experimental study *Acta otol-laryngol* 1984; 98: 239-249
6. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Lindgren BR. Morphometric studies of the continuum of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 23-27.
7. Pukander J, Luotonen J, Sepilae M, Timonen M, Kamer P. Incidence of acute otitis media. *Acta Oto-Laryngologic* 1982; 93: 447 – 453
8. Ingvarson L, Londgreen, K., Olofsson O., Walls E Epidemiology of acute otitis media in children. *Int. J. of ped. Otorhinolaryngol.* 1990;19: 151-161
9. Stangerup SE, Tost M. Epidemiology of acute suppurative otitis media. *Amer.J.Otolaryngol.* 1986;7: 47-54
10. Goycoolea HG., Goycoolea CR., Farfan CR Racial and familial factors in otitis media. *Arch Otolaryngol* 1988; 114: 147-149

11. Wigand M. Acute otitis media and Mastoiditis. In Wigand M. Restititional surgery of the ear and temporal bone. 1. Aufl. 2001 George-Thieme Verlag Stuttgart
12. Schachern P, Paparella MM, Sano S, Lamey S, Guo Y. A histopathological study of the relationship between otitis media and mastoiditis. *Laryngoscope* 1991;101: 1050-1055.
13. Dhooge IJ, Albers FW, Van Cauwenberge PB. Intratemporal and intracranial complications of acute suppurative otitis media in children: renewed interest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 49 suppl 1: 109-14.
14. Kangsanarak J, Fooanant S, Ruckphaopunt K, Navacharoen N, Teotrakul S. Extracranial and intracranial complications of suppurative otitis media Report of 102 cases. *J Laryngol Otol.* 1993; 107: 999-1004.
15. Zapalac JS, Billings KR, Schwade ND, Roland PS. Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128: 660-3.
16. Schuknecht H. Pathology of the ear. 2nd ed. 1993 Lea and Fabiger Philadelphia
17. Ludman H, Wright T. Diseases of the ear. 1. Aufl. 1997 Hodder Arnold, London
18. Mills G. Management of chronic suppurative otitis media. In: Scott-Brown's Otolaryngology, Bd. 3, Otology Kapitel 9, 6. Aufl. 1997 Botterworth Heinemann, London
19. Hüttenbrink KB. Chronische Otitis media. In: Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E. Oto-Rhino-Laryngology Bd. 1 Ohr 1. Aufl. 1996 George- Thieme Verlag, Stuttgart

20. Wigand M. Chronic otitis media and mastoiditis. In: Wigand M. Restitutorial surgery of the ear and temporal bone. 1. Aufl. 2001 George- Thieme Verlag, Stuttgart
21. Browning GG. Aetiopathology of inflammatory conditions of the external and middle ear. In: Scott-Brown's Otolaryngology, Bd. 3, Otology, Kapitel 9, 6. Aufl. 1997, Butterworth Heinemann, London
22. Beck CH. Otogene entzündliche Komplikationen In Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E. Oto-Rhino-Laryngology Bd. 1 Ohr 1. Aufl. 1996 Thieme Verlag, Stuttgart
23. Kangsanarak J, et al. Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 years' experience. Am Journal of Otology 1995; 16:104-109
24. Seven H, Coskun BU, Calis AB, et al. Intracranial abscesses associated with chronic suppurative otitis media. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 847-51
25. Ryan KJ, Ray CG Sherris. Medical Microbiology. 4. Aufl.2004 , McGraw Hill Medical, Desoto
26. Levinson W. Medical Microbiology and Immunology. 9. Aufl. 2006
27. Barron S. Medical Microbiology. 4. Aufl. 1996 Univ of Texas Medical Branch, Galveston
28. Goodman-Gilman, A. et al. The pharmacological basis of therapeutics 7. Aufl. 1985 Macmillan Publishing Company, New York
29. Sompolinsky I, Samuraz P. Mechanism of high level resistance to Chloramphenicol in different Escherichia coli-variants. J. Gen. Microbiol. 1968; 50: 55-66

30. Banghman G, Falmostock A. Chloramphenicol resistance mutation in *Escherichia coli* with maps in the major ribosomal protein geese cluster. *J. Bacteriol.* 1979;1 37: 1315 -1323
31. Gaffney DF, Foster TJ. Chloramphenicol acetyltransferase determined by r-plasmids from gramnegative bacterias. *J.Gen.Microbiol.* 1978; 79: 366-372
32. Chopra I, Howe TGB. Bacterial resistance to the Tetracyclines. *Mikrob.Rev.* 1978; 42: 707-724
33. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 999-1007
34. Allegrucci M, Hu FZ, Shen K, Hayes J, Ehrlich GD, Post JC, Sauer K. Phenotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* biofilm development. *J Bacteriol.* 2006; 188: 2325-35
35. Dohar JE, Hebda PA, Veeh R, Awad M, Costerton JW, Hayes J, Ehrlich GD. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in a nonhuman primate model of chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope.* 2005; 115: 1469-72.
36. NIH National Heart, Lung and Blood Institute 2002 Research on microbial biofilms. PA-03-047
37. Prost JC. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope* 2001; 111: 2083-94
38. Loundon N, Roger G, Vu-Tien H, Beque P, Garabedian E.N. Evolution of the bacteriologic features of persistent acute otitis media compared with acute otitis media: a 15-year study. *Arch Otolaryngol-Head - Neck Surg* 1999; 10: 1134-40
39. Gehanno P, Ngyuen L., Barry B, Derienne M, Pichon F. Eradication by Ceftriaxon of *Streptococcus pneumonia* isolates with increased resistance to

- Penicillin in case of acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 16-20
40. Autorenkollektiv Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis - Empfehlungen einer Expertenkommission der PEG. *MMW* 1993; 44: 591-598
 41. Leitlinien der Dt. Gesell. Für HNO-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie AWMF- Leitlinien Register Nr. 017/066
 42. Lenarz T. Chemotherapy of otitis media with Ofloxacin. *Drugs*. 1987; 34 suppl 1: 139-43
 43. Dagan R, Leibnitz E, Fliss D, Leiberman A. Bacteriologic efficacies of oral Azithromycin, oral Cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44: 43-50.
 44. Arrieta A, Arguedas S A, Fernandez P, Block S. High Dose Azithromycin versus high dose Amoxicillin, Amoxicillin and Clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003;47: 3179-3186
 45. Rudloff AC. Anaerobe Infektionserreger - vom Patienten zum Labor. 1. Aufl. 1991 SM-Verlag Gräfeling
 46. Bornello, Hardie JM. Recent advances in anaerobic bacteriology. 1. Aufl. 2006 Kluwer Academic Publishers, Norwell
 47. Rudloff AC, Montag T, Görtz G, Harnoss BM, Ehlers S. Mikrobiologische Aspekte von Anaerobiainfektionen. In: Hau F. Anaerobiainfektionen in der Chirurgie. 1. Aufl. 1992 SM-Verlag, Gräfeling
 48. Sugita R, Fuyimaki Y, De Guchi K. Bacteriological features and chemotherapy of adult acute purulent otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1414-6

49. Fliss DM, Dagan R, Meidan N, Leiberman A. Aerobic bacteriology of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101: 866-9
50. Indudharan R, Haq JA, Aiyar S. Antibiotics in chronic suppurative otitis media: a bacteriologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999; 108: 440-5
51. Attallah MS. Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma. *Saudi Med J.* 2000; 21: 924-7
52. Albert RR, Job A, Kuruvilla G, Joseph R, Brahmadathan KN, John A. Outcome of bacterial culture from mastoid granulations: is it relevant in chronic ear disease? *J Laryngol Otol.* 2005; 119: 774-8.
53. Müller R, Wichmann, G. Aktuelle Erregersituation und Resistenzverhalten von Bakterien gegen Chemotherapeutika in der Oto-Rhino-Laryngology HNO-Prax. 1989; 14: 269-275
54. Aslam MA, Ahmed Z, Azim R. Microbiology and drug sensitivity patterns of chronic suppurative otitis media. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 8: 459-61.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. habil. B. Kramp, stellvertretender Direktor der HNO-Klinik der Universität Rostock, für die Überlassung des Themas und seine hilfsbereite Betreuung während der gesamten Zeit danken. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Gleichzeitig möchte ich Herrn Prof. Dr. med. habil. H.W. Pau, Direktor der HNO-Klinik der Universität Rostock, danken, dass ich die Daten für die Doktorarbeit zusammentragen und grundlegende Kenntnisse über die HNO-Kunde unter seiner Aufsicht erlangen konnte.

Ferner gilt mein Dank Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. Podbielski, dem geschäftsführenden Direktor des Institutes für Mikrobiologie der Universität Rostock für die freundliche Genehmigung der Veröffentlichung der mikrobiologischen Untersuchungsdaten. Ich möchte ebenfalls recht herzlich Frau Dr. M. Donat danken für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung in der Erfassung der Untersuchungsdaten. Nicht zuletzt gehört mein Dank den Mitarbeitern des Institutes für Mikrobiologie der Universität Rostock, welche die bakterielle Untersuchungen und Resistenzbestimmungen durchführten.

Mein Dank gilt auch meinen Kollegen und den Schwestern der HNO-Klinik Rostock, welche die Materialentnahmen durchgeführt haben und mir bei der Datengewinnung behilflich waren.

9. Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ferner versichere ich, dass ich die gleiche oder eine ähnliche Arbeit an keiner anderen Fakultät vorgelegt habe.

Unterschrift:

Datum des Einreichens:

19.8.2010

A handwritten signature in black ink on a light yellow background. The signature is written in a cursive style and reads "Ilka Friedrichs".

Ilka Friedrichs

gewidmet meinem Sohn Martin-Sebastian Friedrichs, meinem Bruder Ralf Friedrichs,
meinem Neffen Robert Friedrichs, meiner Schwägerin Angela Friedrichs, meinen
Eltern Heidemarie und Walter Friedrichs und meiner Oma Ilse Körner.

Lebenslauf

Ilka Friedrichs

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 08.12.1967
Geburtsort: Rostock
Staatsangehörigkeit: deutsch

Adresse (dienstl.): UKSH Hospital
Emersons Green Treatment Centre
The Brooms
Emersons Green
Bristol
BS16 7FH
Großbritannien

Tel. Nr.: Dienstl. +44 208 401 3315

E-mail: IFriedrichs@uk-sh.co.uk

Medizinische Ausbildung

Vorklinische Ausbildung:	Humboldt Universität Berlin	1986- 1989
Klinische Ausbildung:	Technische Universität Dresden „Carl Gustav Carus“ Summa cum Laude	1989- 1992
Praktisches Jahr und AIP:	Universitätsklinikum Rostock	1992- 1993

Qualifikationen

1. Staatsexamen Technische Universität Dresden 1993
2. Diploma in Otolaryngology of the Royal College of Surgeons of England (DLO) 1997
3. Membership of the Royal College of Surgeons (MRCS) 1999
4. Fellowship of the Royal college of surgeons in Otolaryngology, Head& Neck surgery FRCS ORL-HNS (Ed) 2006
5. Abschluss der Facharztausbildung in der HNO Heilkunde 2007 in England (CCT ORL H&N surgery (Ed.)

Ärztlicher Werdegang

Chirurgische Grundausbildung

Joyce Green Hospital Dartfort, Medway Hospital Gillingham, Southampton University Hospital 1995-2000

Jahr in der Forschung

Medical Research Institute (MRC) Institute for Hearing Research
Prof. A. R. D. Thornton B.Sc., Ph.D. C.Eng., M.B.C.S. 2000-2001

HNO-Facharztausbildung

Frimley Park Hospital, North Hampshire Hospital, St. George's Hospital und Guy's & St. Thomas Hospital London 2001-2007

Werdegang nach Beendigung der HNO-Facharztausbildung

Befristete Anstellungen als Oberärztin für HNO-Heilkunde Royal National Throat Nose and Ear Hospital (RNTNE), Mayday University Hospital London UK 2007-2011

Derzeitige Arbeitsstelle

Seit April 2011 Unbefristete Anstellung als Oberärztin für HNO-Heilkunde UK Specialist Hospitals Bristol