

Klinische Bakteriologie für die ärztliche Praxis

Harry Rosin

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Universität Düsseldorf (Direktor: Professor Dr. med. Peter Naumann)

Die aktuellen Probleme der Infektionsbehandlung fordern vom bakteriologischen Laboratorium unmittelbare konsiliarische Leistungen und Mitverantwortung für den Patienten. Über die Anzüchtung, Identifizierung und Typisierung von Erregern hinaus muß es selbst eine kritische Interpretation seiner Untersuchungsergebnisse vornehmen. Dabei sind Entnahmetechnik, Transport und makro- sowie mikroskopische Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials zu berücksichtigen und die ätiologische Bedeutung der angezüchteten Keime zu beurteilen. Der kausalen Chemotherapie müssen in Zusammenarbeit mit dem Arzt am Krankenbett bakteriologische, pharmakologische, pharmakokinetische und klinische Kriterien zugrunde gelegt werden.

Mahnende Schlagzeilen — wie „Panoramawechsel der Infektionserreger“ — „Zunahme gramnegativer Problemkeime“ — „Bedrohliche Resistenzentwicklung“ — sind in unserer Fachpresse bereits alltäglich geworden. Als Ursache dieser heraufziehenden Gefahren gelten hygienische Mißstände, mangelhafte diagnostische Sorgfalt und vor allem Antibiotika-Abusus. Die Aufgaben des bakteriologischen Laboratoriums werden durch diese akuten Probleme wesentlich erweitert. In seiner traditionellen Rolle als medizinisch-theoretische Einrichtung kann es den heutigen klinischen Anforderungen vielfach nicht mehr genügen. Es ist notwendig geworden, daß es unmittelbar konsiliarische Aufgaben in der angewandten Medizin und Mitverantwortung für den Patienten übernimmt.

Dies soll konkret an der bakteriologischen Sputum-, Urin- und Liquordiagnostik und an der Resistenzbestimmung erläutert werden.

Bakteriologische Sputumdiagnostik

Sputum ist expektoriertes Bronchialsekret, vermischt mit mehr oder weniger Speichel und Sekret aus Nasen- und Rachenraum. Speichel enthält physiologisch in Abhängigkeit von der Tageszeit 20 bis 400 Millionen Mikroorganismen pro Milliliter. In der normalen Mund- und Rachenflora können je nach Zahnstatus, persönlicher Mundhygiene oder zeitlichem Abstand von der letzten Mahlzeit vorübergehend auch fakultativ pathogene Bakterienarten wie *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*

arten, *Klebsiella-Aerobacter* oder auch *Pseudomonas pyocyanea* vertreten sein. Gelangen solche fakultativ pathogenen Keime aus dem Speichel ins Sputum eines Patienten mit Pneumonie oder chronisch-rezidivierender Bronchitis, wird ihnen leicht irrtümlich eine ätiologische Bedeutung zuerkannt. Mancherorts versucht man daher, die Speichelbeimengung durch Aspiration von Bronchialsekret per transtrachealer Punktion zu vermeiden. Durch pedantische Sorgfalt bei der Sputumgewinnung und seiner bakteriologischen Bearbeitung können aber auch ausgehustete Sputumproben einen zuverlässigen diagnostischen Wert erhalten.

Am aufschlußreichsten ist stets morgendliches Sputum, das der noch nüchterne Patient als ersten Auswurf expektoriert. Eine gründliche Mundspülung mit Wasser vor dem Aushusten reduziert die Beimengung von Mundflora erheblich. Enthält das Sputum makroskopisch keine Eiterflocken, ist eine bakteriologische Untersuchung in der Regel nicht sinnvoll. Eine nur wäßrig-opaleszente Sputumprobe sollte lieber verworfen werden. Da so häufige Erreger von Atemwegsinfektionen wie *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken relativ empfindlich sind und leicht von anderen Sputumkeimen überwuchert werden, sollten Sputumproben stets möglichst schnell ins Laboratorium gelangen.

Dort stehen dem Bakteriologen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, um zu einer zuverlässigen Aussage und kritischen Bewertung der Sputumkultur zu gelangen. Am wichtigsten sind das nach Gram gefärbte Ausstrichpräparat und die Waschung der Eiterflocken im Sputum. Im Gram-Präparat werden Zahl und Verteilung von Mikroorganismen, Leukozyten sowie anderer Gewebsselemente im Entzündungsgebiet beurteilt. Es ermöglicht eine wertvolle, wenn auch nur grobe, morphologische Differenzierung der Erreger und der vorliegenden Entzündungsart. Reichliches Vorkommen von Plattenepi-

thelien, neben nur wenig segmentkernigen Leukozyten, zeigt einen hohen Anteil von Mundspeichel im Sputum an. Pathogenen Keimen in der Kultur wird dann keine so große Bedeutung zuzumessen sein. Leukozytenhaufen, durchsetzt von Bakterien und Fibrin, sprechen für eine akute Infektion. Die chronische Entzündung ist durch viel detritisches Material mit zahlreichen Granulozyten und Bakterien gekennzeichnet. Zahl, Form und Lagerung der Erreger geben oft einen ersten Hinweis auf die in der Kultur vorherrschend zu erwartenden Keime.

Der ursächliche Erreger ist innerhalb der expektorierten Eiterflocken besonders zahlreich. Im bakteriologischen Laboratorium wird daher versucht, nur die Eiterflocken selbst auf den Nährböden auszustreichen. Das Kulturergebnis wird noch wesentlich verbessert und eindeutiger, wenn die Eiterflocken vor der Verimpfung mehrmals in steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen werden (3). Die so erreichten Ergebnisse können mit denen nach gezielter bronchoskopischer Sekretabsaugung fast konkurrieren (1). Daher ist diese Maßnahme besonders bei der Spu-

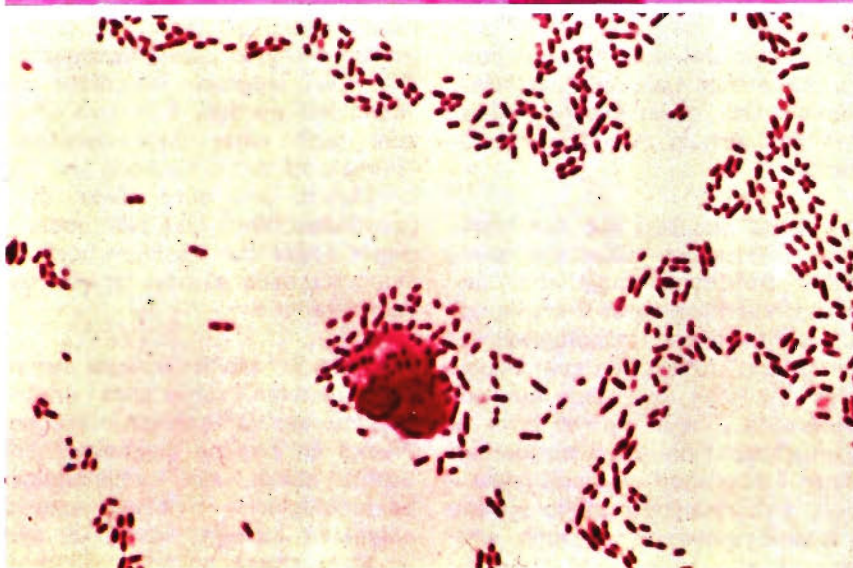
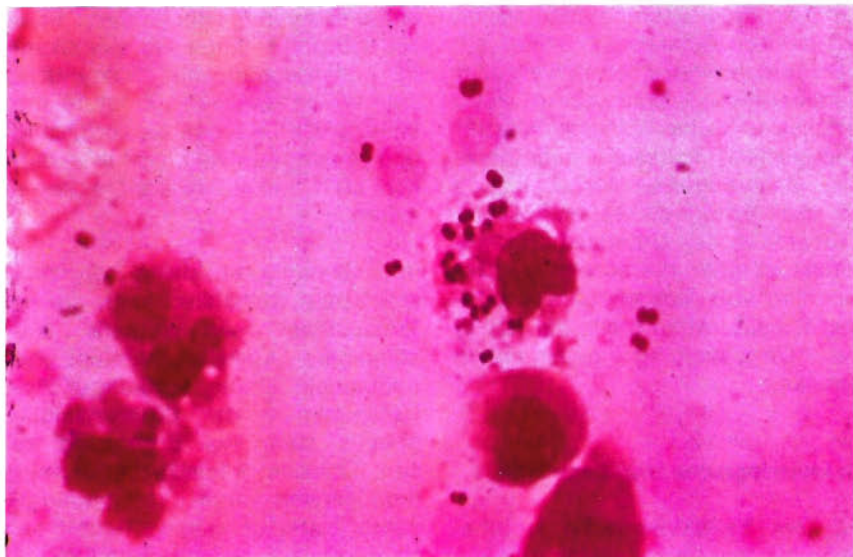


Abbildung 1 (oben): Meningokokken im eitrigen Liquorsediment, Gramfärbung: Typisch sind gramnegative, semmelförmig, d. h. mit der Breitseite paarweise aneinanderliegende Diplokokken, extra- oder intrazellulär gelagert, pleomorph dadurch, daß die Partner eines Pärchens oft ungleich groß sind

Abbildung 2 (Mitte): Pneumokokken im eitrigen Liquorsediment, Gramfärbung: Typisch sind grampositive, mit der Schmalseite paarweise aneinanderliegende, also längs ausgerichtete Diplokokken, meistens an den freien Enden lanzettförmig zugespitzt, manchmal von einem farbstofffreien Kapselhof umgeben

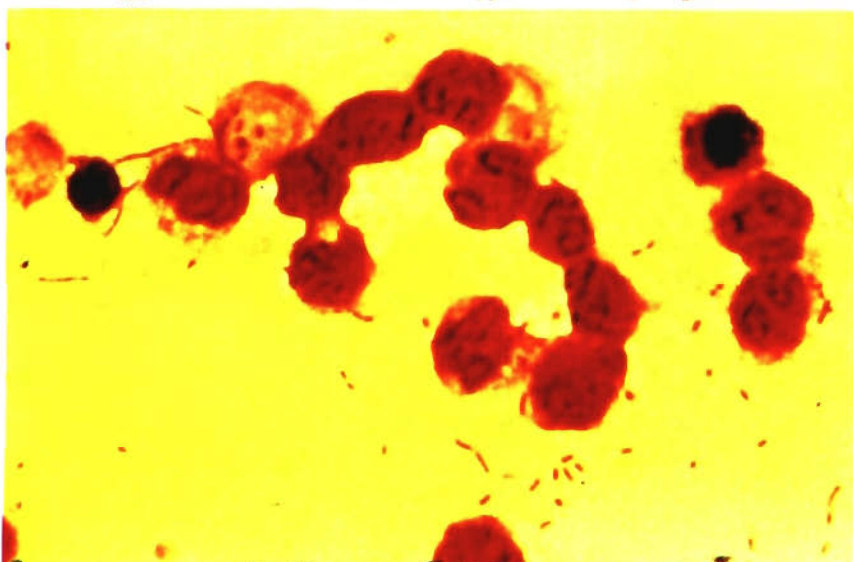


Abbildung 3 (unten): Haemophilus influenzae im eitrigen Liquorsediment, Gramfärbung: Typisch sind gramnegative schlanke Stäbchen, deren Länge stark variiert, so daß im selben Gesichtsfeld kokkoide Formen neben langen zarten Stäbchen vorkommen

tumdiagnostik älterer Patienten mit sekundärer Atemwegsinfektion auf dem Boden einer obstruktiven oder degenerativen Lungenerkrankung nützlich und eine wichtige Hilfe für eine gezielte, kausale Chemotherapie. Unabdingbare Voraussetzung für den Erfolg dieser mühseligen Präparation des Untersuchungsmaterials ist aber die sorgfältige Gewinnung von morgendlichem eitrigen Expektorat an Stelle der häufig zur Untersuchung gelangenden Spucke.

Bakteriologische Urindiagnostik

Für die bakteriologische Urindiagnostik ist eine gleichermaßen sorgfältige Zusammenarbeit zwischen behandelndem Arzt und bakteriologischem Laboratorium erforderlich. Das diagnostische Vorgehen läßt sich in zwei Schritte abufen.

Der erste resultiert aus der häufigen Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatologie und tatsächlich verifizierbarer Erkrankung: Einerseits setzen pathologisch signifikante Bakteriurien sehr häufig ohne klinische Symptome ein, andererseits können bei nur etwa 50 Prozent der Fälle mit Beschwerden einer möglichen Harnwegsinfektion entsprechende pathologische Laboratoriumswerte erhoben werden (2).

Zur orientierenden differentialdiagnostischen Abklärung des Verdachts auf eine Harnwegsinfektion steht heute als bakteriologisch-diagnostisches Ausleseverfahren der Eintauchtest, auch Urikult[®]-Test genannt, im Vordergrund. Vorgefertigte Nährbodenträger werden durch Eintauchen in frischen und sauber gewonnenen Urin beimpft und 24 Stunden lang bei 37 Grad Celsius bebrütet. Durch Vergleich der Koloniedichte mit entsprechenden Abbildungsvorlagen wird die Keimzahl pro Milliliter Urin innerhalb von Zehnerpotenzen geschätzt. Auf Grund umfangreicher statistischer Untersuchungen gelten Keimzahlen im frischen, sauber

entnommenen Urin von über 100 000 pro Milliliter als signifikante, pathognomonische Bakteriurie. Keimzahlen zwischen 10^4 und 10^5 pro Milliliter Urin werden als verdächtig und niedrigere Keimzahlen lediglich als Kontaminationsflora angesehen.

In Anlehnung an diese sorgfältig erhobenen Statistiken kann die im Eintauchtest semiquantitativ bestimmbare Urinkeimzahl eines Patienten ein erster, vorläufiger Anhaltspunkt in der Differentialdiagnostik sein. Als Ergänzung zu den üblichen klinisch-chemischen, funktionellen und röntgenologischen Untersuchungsverfahren bei Verdacht auf „Harnwegsinfektion“ kann dieser Test jedem praktizierenden Arzt und jeder Krankenstation zur eigenen Durchführung empfohlen werden. Während oder kurz nach einer antibakteriellen Therapie ist diese Methode jedoch irreführend und ohne jeden diagnostischen Wert. Den Nährbodenträger sogar zur Resistenzbestimmung zu mißbrauchen, grenzt an Scharlatanerie.

Wird die Verdachtsdiagnose durch die genannten Prüfverfahren erhärtet, muß der vorliegende infektiöse Prozeß im zweiten diagnostischen Schritt durch eine vollständige bakteriologische Untersuchung aufgeklärt werden. Hierfür ist der im Eintauchtest beimpfte Nährbodenträger keine ausreichende Grundlage! Der Bakteriologe kann dem Infektionsprozeß nur gerecht werden, wenn er alle ihm zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten ausschöpft. Das ist nur mit frischer, sauber gewonnener oder mit steril entnommener Nativharnprobe möglich.

Urinsediment ist nötig, um im davon angefertigten Gram-Präparat Leukozyturie, Erythrozyturie und andere pathologische Harnbestandteile zu beurteilen. Dieser kleine Einblick in das örtliche Entzündungsgeschehen ist stets eine wichtige Basis für die Interpretation der Kulturergebnisse. Darüber hinaus sind aus Verteilung und

Morphologie der mikroskopisch nachweisbaren Erreger wichtige Rückschlüsse auf den ätiologisch bedeutsamen Leitkeim und die eventuelle Kontaminationsflora in der Kultur möglich. Keime, die unter normalen aeroben Bedingungen nicht wachsen, können dennoch erkannt und durch ergänzende Kulturen im anaeroben oder mit CO₂ angereicherten Milieu angezüchtet werden.

Es muß weiterhin berücksichtigt werden, daß die meisten Antibiotika über die Nieren ausgeschieden werden. Auch mit Dosierungen, die für den Infektionsherd im Gewebe der Nieren und ableitenden Harnwege völlig unzureichend sind, entstehen im Blasenlumen hohe Wirkstoffkonzentrationen und eine nachträgliche, erst im Blasenurin stattfindende Schädigung der Erreger. Diese sind dann eventuell noch mikroskopisch zu erkennen, in den Kulturen aber nicht mehr anzüchtbar.

Die Prüfung des Urins auf antibakterielle Eigenaktivität schützt vor irrtümlicher Wertung einer sterilen Kultur als endgültigen Therapieerfolg. Dieses sind sehr wichtige Vorteile der bakteriologischen Untersuchung von Nativharn. Sie werden jedoch dann zunichte gemacht, wenn bei seiner Gewinnung nicht gewissenhafte Sorgfalt beachtet wird. Prinzipiell kann zwischen drei Entnahmetechniken gewählt werden:

① *Mittelstrahlurin* ist eigentlich nur von Männern beziehungsweise Knaben verwertbar, vorausgesetzt, daß vor der Miktion das Orificium urethrae mit Desinfektionslösung und sterilen Mullagen gereinigt wird. Bei weiblichen Patienten kommt es in der Regel zur sekundären Verunreinigung des Strahlurins. Eine sichere Abgrenzung des ursächlichen Erregers von Kontaminationskeimen ist hier kaum möglich. Sie kann bestenfalls dann gewagt werden, wenn die Urinprobe, nach sorgfältiger Reinigung und Desinfektion der Vulva aufgefangen, direkt und auf schnellstem

Wege ins Laboratorium gelangt. Oft können die Patienten selbst oder Angehörige den Transport übernehmen. Eventuell läßt sich die Uringewinnung auch im Untersuchungsinstitut direkt durchführen.

② Ansonsten ist gerade bei weiblichen Patienten die *diagnostische Katheterisierung* das Mittel der Wahl. Sie ist zu Unrecht in Mißkredit. Die Gefahr der aufsteigenden Infektion besteht kaum, wenn vorsichtig und verantwortungsbewußt mit Desinfektion, Einmalkatheter und sterilen Handschuhen katheterisiert wird.

③ Die *suprapubische Blasenpunktion* gilt als ungefährlich und schmerzlos. Ihre diagnostische Zuverlässigkeit ist besonders bei chronischer Pyelonephritis noch umstritten. Im allgemeinen dürfte sie auf stationär liegende Patienten beschränkt bleiben.

④ Einer Sondermaßnahme bedarf die *Untersuchung auf Tuberkelbakterien* im Urin: Hierzu reicht eine kleine, irgendwann im Laufe des Tages gewonnene Urinprobe keinesfalls aus und sollte daher gar nicht erst untersucht werden. Auch der 24-Stunden-Sammelurin ist wegen der meist hochgradigen bakteriellen Sekundärflora nicht geeignet. Die besten Resultate werden mit hochgestelltem Morgenurin erzielt, das heißt physiologisch konzentriertem Morgenurin eines Patienten, der ab der Mittagszeit des Vortages dursten mußte. Das Tuberkulose-Labor soll stets die Gesamtmenge des hochgestellten Morgenurins in einer sterilen oder gründlich gereinigten Flasche erhalten.

Bakteriologische Liquordiagnostik

Ein Höhepunkt in der Zusammenarbeit zwischen Arzt und bakteriologischem Laboratorium ist die Meningitis-Diagnostik. Nach der Neugeborenen-Phase, in der die Koli-Meningitis absolut dominiert, werden über 80 Prozent der purulenten

Meningitiden von Meningokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae verursacht. Gerade diese Erreger lassen sich glücklicherweise an ihrer charakteristischen Morphologie mit hoher Wahrscheinlichkeit im mikroskopischen Sofortpräparat diagnostizieren. Falls der Bakteriologe bei Meningitis nicht zu jeder Zeit in die Diagnostik eingeschaltet werden kann, muß die bakterioskopische Liquoruntersuchung als Bed-side-Diagnostik vom behandelnden Arzt selbst durchgeführt werden. Die Abbildungen 1, 2 und 3 zeigen typische mikroskopische Befunde einer Meningokokken-, Pneumokokken- beziehungsweise Haemophilus-Meningitis im zentrifugierten, ausgestrichenen und nach Gram gefärbten Liquorsediment.

Solche Liquorbefunde sind eine zwingende Indikation für den sofortigen gezielten Antibiotikaeinsatz. Bei Meningokokken oder Pneumokokken erfolgt die hochdosierte Monotherapie mit Penicillin-G (0,5 bis 1 Mega E/kg/die) in wäßrig-kristalliner Form, bei Haemophilus influenzae die Monotherapie mit Ampicillin in der Dosierung 250 bis 300 mg/kg/die. Sind bei eitriger Meningitis die Erreger bakterioskopisch nicht diagnostizierbar, muß eine möglichst breit wirksame Antibiotika-Behandlung unter Einbeziehung auch toxischer Medikamente in hoher Dosierung eingeleitet werden.

Die häufigste Ursache für einen eitrigen Liquor ohne mikroskopisch erkennbaren Erreger ist die Anbehandlung mit subinhibitorischen Dosen von Sulfonamiden oder Oral-Penicillinen vor der diagnostischen Liquorpunktion. Aus diesem häufig beobachtbaren ärztlichen Fehlverhalten resultiert nicht nur ein eventuell vermeidbarer Einsatz teurer und toxischer Breitbandantibiotika (mit all seinen Gefahren), sondern möglicherweise eine Veränderung des Liquorbefundes, der nun eine aseptische Meningitis vortäuscht. Wird dann die Chemotherapie abgesetzt und kommt es zum Rezidiv, können Hirnhautadhäsio-

nen zu ernsthaften Komplikationen führen. Bei der leichtesten meningealen Irritation sollte daher vor einer Antibiotikungabe stets eine Liquorpunktion zur bakteriologischen Diagnostik durchgeführt werden.

Resistenzbestimmung

Mit einer schnellen, unmittelbar auf den klinischen Kasus eingehenden Diagnostik ist nur die erste Aufgabe der klinischen Bakteriologie erfüllt. Das infektiöse Agens ist identifiziert und damit erst der Angriffspunkt einer antibiotischen Behandlung definiert. Das Ziel ist die Vernichtung des Erregers, wobei der Patientenorganismus letztlich nur Schauplatz des Geschehens ist. Der antibakterielle Effekt der Chemotherapie resultiert prinzipiell aus zwei Faktoren: Der eine ist rein bakteriologisch; er betrifft die antibakterielle konzentrationsabhängige Aktivität des jeweiligen Medikaments gegen den Erreger.

Der andere ist, als pharmakologische Größe, die im Gewebe, also am Ort der gewünschten Wirkung, realisierbare Wirkstoffkonzentration.

Diese beiden Konzentrationen definieren die antibakterielle Chemotherapie prinzipiell als „Konzentrationsgeschehen am Wirkungsort“ (4). Im Antibiogramm sind beide Faktoren berücksichtigt. Damit ist die Resistenzbestimmung nicht nur der Ausdruck bakteriologischer Laboratoriumsdaten, sondern bezieht sich direkt auf das Geschehen in vivo.

„Sensibel“ ist ein Keim, wenn die minimale Antibiotikum-Konzentration, die ihn hemmt, therapeutisch bei normaler Dosierung realisiert wird. Er gilt als „mäßig sensibel“, wenn hierzu eine hochdosierte Behandlung notwendig ist. Ist die minimale Hemmkonzentration therapeutisch nicht erreichbar, wird der Erreger als „resistent“ beurteilt.

Der DIN-Fachnormenausschuß Medizin erarbeitet zur Zeit Richtlinien

für eine standardisierte Technik der Resistenzbestimmung auf der Basis einer international empfohlenen Methode. Gleichzeitig werden auch die Grenzmarken festgelegt, welche die Befundung in „sensibel“, „mäßig sensibel“ und „resistent“ definieren. Sobald diese Normen vorliegen, sind vergleichbare Ergebnisse aus allen bakteriologischen Laboratorien zu erwarten, sofern sie sich an diese Empfehlungen halten.

Die antibakterielle Chemotherapie erhält somit rein sachliche, fast naturwissenschaftliche Parameter und löst sich von vieldeutigen, klinisch-kasuistischen und empirischen Elementen. Eine am „therapeutischen Credo“ vergangener Jahre orientierte, probatorische Chemotherapie ist nicht mehr zu rechtfertigen. Sie stimuliert die Resistenzentwicklung und hat mit der Zunahme mehrfach resistenter Keime immer seltener Zufallserfolge. Die Resistenzbestimmung ist heute eine unerläßliche Voraussetzung für eine gezielte, rationelle und letztlich auch wirtschaftliche Infektionsbehandlung.

Auf diese Weise dient die klinische Bakteriologie nicht nur entscheidend der Diagnostik, sondern auch der Therapie und ist damit per se Bestandteil der Behandlung infektionskranker Patienten.

Literatur

- (1) Bartmann, K., Brandt, H.-J.: Die Diagnostik bakterieller Infektionen der Atmungsorgane aus dem Sputum, *Tuberk.-Arzt* 17 (1963), 506 – (2) Mabeck, C. E.: Studies in Urinary Tract Infections. VI. Significance of Clinical Symptoms, *Acta med. scand.* 190 (1971), 267 – (3) Mulder, J., Goslings, W. R. O., van der Plas, N. C., Lopes Cardozo, P.: Studies on the treatment with antibacterial drugs of acute and chronic mucopurulent bronchitis caused by hemophilus influenzae, *Acta med. scand.* 143 (1952), 32 – (4) Naumann, P.: Chemotherapie und ihre mikrobiologischen Grundlagen im Wandel der Zeit, *Therapiewoche* 21 (1971), 93.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Harry Rosin
4 Düsseldorf
Moorenstraße 5

Grundsätze der internistischen Tumorthherapie

Hans Jochen Illiger und Georg Martz

Aus der Hämatologisch-Onkologischen Station
(Leitender Arzt: Privatdozent Dr. med. Georg Martz)
des Departements für innere Medizin

(Direktoren: Professor Dr. med. Paul Frick, Professor Dr. med. Alex Labhart, Professor Dr. med. Walter Siegenthaler)
des Kantonsspitals Zürich

Patienten mit Malignomen können nur dann optimal betreut werden, wenn die verschiedenen Disziplinen eng zusammenarbeiten. Neben Chirurgie und Radiotherapie kann die internistische Onkologie Wesentliches dazu beitragen. Bei Patienten im Stadium der Generalisation sollte der onkologisch ausgebildete Internist die zentrale Figur sein, die im engen Kontakt mit dem Hausarzt die weitere Behandlung übernimmt und mit den anderen Disziplinen koordiniert. Mittels kontrollierter prospektiver Studien können die Überlebenschancen der Patienten erheblich verbessert werden.

Die Behandlung von Krebskranken stellt den betreuenden Arzt vor ein komplexes Problem, zu dessen Lösung er, wie bei kaum einer anderen Krankheit, auf die Zusammenarbeit mit Spezialisten verschiedener Fachrichtungen angewiesen ist. Besonders auf dem Gebiet der palliativen Tumorthherapie herrscht heute bei nicht speziell onkologisch ausgebildeten Ärzten häufig Ratlosigkeit. Sowohl in der Laienpresse als auch in medizinischen Zeitschriften werden immer wieder therapeutische Methoden beschrieben, die falsche Hoffnungen wecken. Auch bei sorgfältig durchgeführten klinischen Studien führen unterschiedliche Indikationsstellungen und Beurteilungskriterien zu unvergleichbaren Therapieresultaten; in Tabelle 1 wird dies am Beispiel der Fluorouraciltherapie bei Magen-Darm-Karzinomen gezeigt. Dort, wo nur eine palliative Therapie möglich ist, muß

durch prospektive randomisierte – also nach statistischen Regeln vergleichende – Studien die beste Behandlungsart erarbeitet werden. Die akuten lymphatischen Leukämien im Kindesalter sind ein wegweisendes Beispiel, wie man durch Systematik und Kooperation die Prognose verbessern kann (Darstellung 1).

Therapiemöglichkeiten

Alle bei den verschiedenen Malignomen heute üblichen Therapiemethoden können hier nicht ausführlich beschrieben werden. Es soll vielmehr aus der Sicht des onkologisch ausgebildeten Internisten eine Übersicht über einige Behandlungsgrundsätze gegeben werden.

Es ist wichtig, sich in jeder klinischen Situation zu fragen, welches