

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Donders G

**Das Mikroskop in der gynäkologischen Praxis:
Obsolet oder unzureichend genützt?**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004; 22 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 14-14*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004; 22 (1)
(Ausgabe für Österreich), 14-23*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Das Mikroskop in der gynäkologischen Praxis: Obsolet oder unzureichend genützt?

G. Donders

Vulvo-vaginale Erkrankungen stellen für Frauen den häufigsten Grund für eine gynäkologische Untersuchung dar. Andererseits sind OTC-Präparate zur Selbstbehandlung gute Umsatzbringer für Pharmafirmen. Eine stichhaltige Diagnose durch den Gynäkologen würde jedoch eine rechtzeitige und effiziente Behandlung ermöglichen und Kosten sowie unerwünschte Nebeneffekte bedingt durch inadäquate Behandlungen und – nicht zu vergessen – unnötige Ängste verringern.

Obwohl der Einsatz eines Mikroskops für die Diagnosestellung nahe liegt, wurde er infolge von Berichten über seinen eingeschränkten diagnostischen Wert und dem Aufschwung labortechnischer Ergebnisse – wie Gram-Färbung oder Kulturen [1, 2] – vernachlässigt. Dieser Umstand, zusammen mit dem Wunsch, diagnostische Verantwortung aus rechtlichen Gründen zu teilen, verleitete viele praktizierende Ärzte dazu, in der Diagnose verstärkt auf Laborergebnisse zu vertrauen und darauf die Behandlung aufzubauen.

Im folgenden sollen nun die Vor- und Nachteile der Mikroskopie in der ärztlichen Praxis diskutiert werden.

Geschichtlicher Überblick

Der Einsatz der Mikroskopie geht einher mit der Entwicklung der Mikrobiologie und der Erkenntnis, daß Parasiten, Bakte-

rien und Hefen Mitverursacher an der Entstehung vulvo-vaginaler Erkrankungen sind. Der direkte Nachweis von Trichomonaden und Hyphen von Hefen im Ausfluß war sehr bald möglich. Die Revolution rund um die bakterielle Flora als Ursache vaginaler Infekte begann vor mehr als hundert Jahren, als Albert Döderlein 1892 seine Dissertation mit dem Titel „Das Scheidensekret“ [3] veröffentlichte. In der Verwendung von Nativpräparaten ohne zusätzliche Färbung oder Fixierung war es ihm möglich, Laktobazillen im Scheidensekret gesunder Frauen sowie die Laktobazillenarme Flora bei Frauen mit postpartaler Endometritis aufzuzeigen. Sein Nachfolger, K. Schröder, begann damit, diese Erkenntnisse in einem umfassenderen klinischen Kontext anzuwenden: die ersten Laktobacillus-Grade (LBG) wurden definiert [4]: Grad I entspricht dem einer „gesunden“ Mikroflora mit überlegenen Morphotypen variabler Größe. In Grad III sind die Laktobacillus-Morphotypen vollkommen ersetzt durch andere bakterielle Morphotypen. Grad II stellt eine Zwischengruppe dar, mit einem teilweisen Ersatz der Laktobazillen durch andere Bakterien.

Vor kurzem verfeinerten wir diese drei Grade und teilten Grad II (LBGII) in eine weniger schwere (LBGIIa) und eine schwerere (LBGIIb) Varietät (Abb. 1).

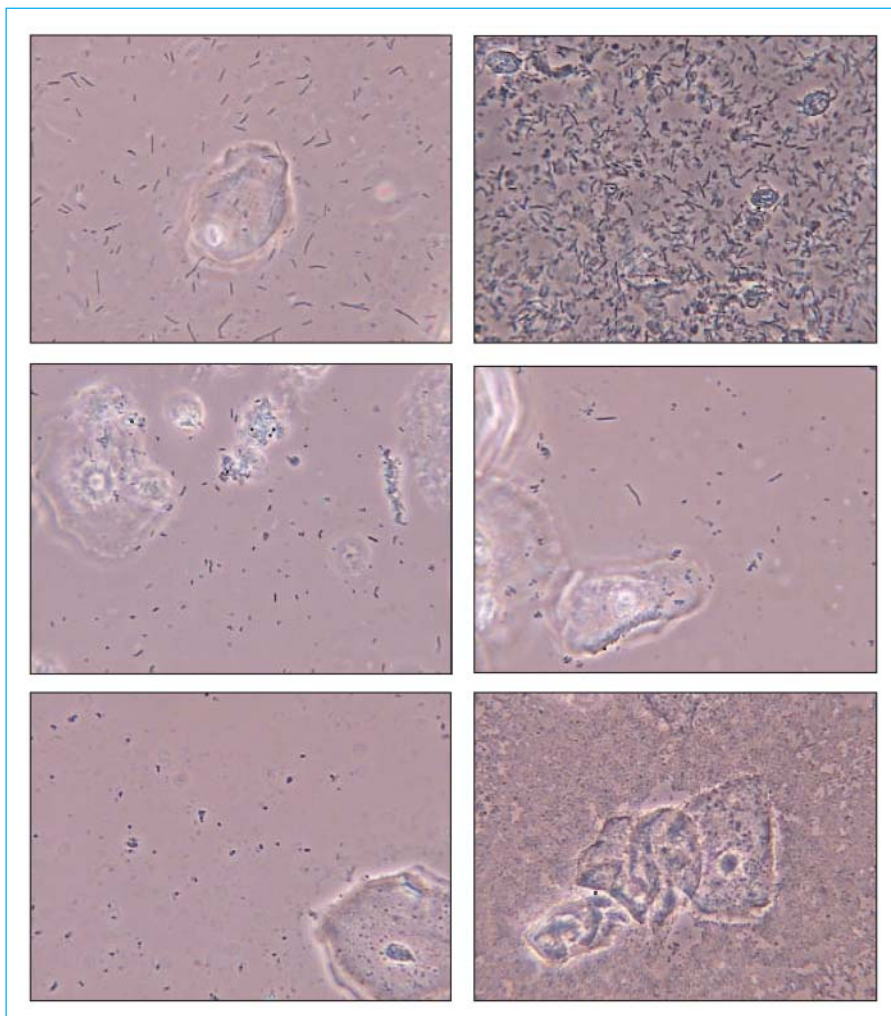
Bis in die 1950er Jahre wurde bei symptomatischen Frauen mit LBGIII eine „unspezifische Vaginitis“ diagnostiziert, da die mikrobielle Ätiologie der Laktobacillus-Defizienz zu dieser Zeit noch unbekannt war. Dieses Problem wurde durch Gardner und Dukes [5], einem Gynäkologen und einem Mikrobiologen, gelöst, die eine neue Bakteriengattung entdeckten, die sie für die Verursacher der bakteriellen Vaginose (BV) hielten. Zuerst waren Gardner und Dukes der Meinung, ihre neu entdeckten Bakterien gehörten zur Familie Haemophilus („*Haemophilus vaginalis*“), bald darauf machten es die einzigartigen Eigenschaften der Bakterien jedoch notwendig, eine neue Gattung zu definieren: *Gardnerella vaginalis*. Es konnte festgestellt werden, daß *Gardnerella vaginalis* Ursache für den fauligen Geruch des Scheidenausflusses bei jenen Frauen war, die an BV litten. Eine Infektion junger gesunder Frauen mit vaginalem Ausfluß von Frauen mit BV rief typische BV-Symptome bei 13 von 15 der Probandinnen hervor; bei einer Impfung mit reinem *G. vaginalis* trat jedoch

keine BV auf. Somit stand fest, daß – obwohl *G. vaginalis* in großen Mengen vorzufinden war – es bei fast allen Frauen mit BV nicht der Verursacher war. In der Folge wurden andere Organismen in der Scheidenflüssigkeit entdeckt, die den fauligen Geruch erklärten, wie die anaeroben *Bacteroides sp.*, *peptostreptococci* und andere. Später wurden Mykoplasmen, vor allem das *Mycoplasma hominis* und *Mobiluncus*-Spezies, vermehrt in der BV-Flora festgestellt [6].

Da die meisten dieser Bakterien in der Mikroskopie nicht zu erkennen sind, wurden viele Versuche unternommen, die Diagnose in mikrobiologischer Terminologie abzufassen: die quantitative Bakteriologie

boomte und versuchte, Symptome mit einer Vielzahl verschiedener Bakterien zu erklären [7]. In weiterer Folge konnten durch die Verwendung der Gas-Flüssigkeits-Chromatographie bakterielle Produkte – flüchtige kurzkettige Kohlenstoffe wie Laktate, Succinate und Triethylamine – entdeckt werden. Eine BV konnte jetzt mittels der chemischen Eigenschaften der beteiligten anaeroben Bakterien diagnostiziert werden: eine Succinat/Laktat-Ratio von 4 oder mehr läßt auf eine BV schließen [8].

Wie erwartet, galt die bakterielle Vaginose als so schwierig zu diagnostizieren, daß sich nur sehr wenige Ärzte dazu in der Lage sahen. Darüber hinaus war die klinische Diagnose nach Amsel et al., wonach



1: Oben: Laktobacillus-Grad I, links: ohne Zytolyse von Epithelzellen; rechts: mit Zytolyse von Epithelzellen. Reine Epithelnuclei sind sichtbar. Mitte: Laktobacillus-Grad II: links: LBGIIa: Laktobazillen herrschen vor, sind aber vermischt mit anderen Bakterien; rechts: LBGIIb: Laktobazillen noch immer vorhanden, vermehrtes Auftreten anderer Bakterien. Unten: LBGIII: links: Kokken-Flora (AV); rechts: BV-Flora.

drei der vier beschriebenen Kriterien – (1) homogener flüssiger Ausfluß; (2) pH-Wert über 4,5; (3) Auftreten von Haftzellen in frischem Nativpräparat; (4) fischig übelriechend nach Beigabe von KOH [9] – festgestellt werden müssen, veraltet, da heutzutage die evidenzbasierte Medizin eine dezierte, einheitliche und nachvollziehbare Diagnose erfordert. Spiegel [10] und später Nugent [11] diagnostizierten eine bakterielle Vaginose mittels Gram-Färbung und transferierten somit die Diagnose eines gewöhnlichen klinischen und meist harmlosen Zustandes in das Labor. In der Folge wurde die Überlegenheit dieser Methode in diversen Publikationen aufgezeigt [12]. Auch in der Diagnose von *Candida* sind Kulturen und PCR viel genauer als die Mikroskopie, bei *Trichomonas* wird PCR ebenso vermehrt eingesetzt und verdrängt somit die Mikroskopie als diagnostisches Werkzeug [13]. Daraus resultierend werden Medizinstudenten heute selbst an großen Universitäten kaum mehr in der Mikroskopie geschult, als ob diese Fähigkeiten nicht mehr nötig wären. Warum also soll nun eine „prähistorische“ Technik innerhalb der modernen Gynäkologie noch verteidigt werden?

Ist ein Mehr in der Diagnose der bakteriellen Vaginose und abnormalen Scheidenflora automatisch besser?

■ Bakterienkulturen und RNA-Detektion

Aufgrund verbesserter Techniken war es möglich, *Gardnerella vaginalis*, Mykoplasmen und anaerobe Bakterien zu isolieren und somit war eindeutig, daß die diagnostische Zukunft in der qualitativen und quantitativen Beschreibung der mikrobiellen Zusammensetzung der Vagina liegen würde. Eine Vielzahl an Versuchen, Bakterien in vaginalen Spülungen zu quantifizieren, führte zwar zu komplizierten Theorien, jedoch zu keinem brauchbaren diagnostisch-klinischen Werkzeug. Die Sensitivität von *Gardnerella vaginalis*-Kulturen z. B. ist so groß, daß sie bei 70–80 % der Frauen festgestellt werden können, wobei die Hälfte dieser Frauen keinerlei Anzeichen oder Symptome einer BV zeigen [1]. Kürzlich entwickelte PCR-Techniken zur Entdeckung genomischer RNA oder für strukturelle Proteine kodierender RNA sind erstaunlich sensitiv bei der Feststellung geringer Mengen an Mikroorganismen, sodaß

man sich fragen muß, was ein positives Ergebnis aussagt.

Da bei den meisten Frauen kleine Mengen potentieller pathogener Bakterien und Hefen ohne Symptomatik vorkommen, kann man den Wert hochspezifischer Methoden, selbst die kleinsten Mengen dieser Mikroorganismen festzustellen, in Frage stellen. Eine Beschreibung der Scheidenflora, die direkt auf die klinische Situation schließen läßt, wäre diesen noch immer vorzuziehen. Dazu erscheinen Nativpräparat, nach den Originalkriterien von Schröder aus dem Jahr 1913 [3] und Amsel 1968 [9], Gram-Färbung 1991 [10, 11] und sogar PAP-Abstriche 1995 [14] passender.

■ Gram-Färbung

Die meisten Studien, die Nativpräparat mit Gram-Färbung vergleichen, favorisieren letzteres als die Methode mit der höheren Sensitivität in der BV-Diagnose. Allerdings weisen diese Studien einige Schwachstellen auf. Eine ist das Fehlen eines Goldstandards, mit dem diese Tests verglichen werden könnten. Kulturen von *Gardnerella vaginalis* sind nicht sinnvoll, da bis zu 50 % der gesunden Frauen geringe Mengen in der Vagina aufweisen, ohne Anzeichen von BV zu zeigen. Die klinische Diagnose nach Amsel ist ebenso suboptimal, da zumindest zwei der Kriterien sehr unspezifisch sind: (1) homogener Ausfluß und (2) erhöhter pH-Wert. Beide können alles – von vollkommen normaler bis zur vollkommen zerstörten Flora oder sogar eine „pelvic inflammatory disease“ – bedeuten. Ebenso tritt bei BV nicht immer ein fischiger Geruch auf, selbst nicht nach KOH-Applikation.

Um den Umstand noch zu verkomplizieren, stellt BV, wie sie heute diagnostiziert wird, einen sehr verwirrenden und heterogenen Zustand dar. So haben beispielsweise Frauen, die an BV leiden, ein ganz unterschiedliches Risikoprofil während der Schwangerschaft, abhängig von einer Co-Infektion mit *M. hominis*, Bakteroiden oder beiden [15]. Einige Frauen sind immun gegen *G. vaginalis*, da sie *G. vaginalis*-spezifische IgA produzieren [16], während bei anderen vaginale Bakterien Neuroaminidase und Spaltungsenzyme produzieren, die diesen Schutzmechanismus aufhalten [16, 17]. Solange all diese Unterschiede im Mikroskop allein nicht diagnostiziert werden können, scheinen andere

Marker, wie das Vorkommen von kleinen vibrierenden stäbchenförmigen *Mobiluncus*, keinerlei pathologische Bedeutung zu haben. Selbst wenn eine BV korrekt diagnostiziert wird, läßt sich deren Pathogenität oder Symptome nicht vorhersagen.

■ Die „Übergangs-Flora“

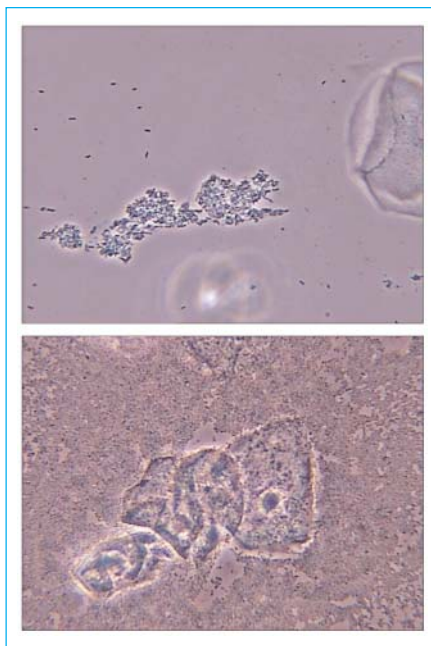
Ein Nugent-Score über 7 bei Gram-Färbung geht einher mit BV und wird heute als Goldstandard zur Diagnose der BV in den meisten klinischen Versuchen akzeptiert. Verglichen mit dieser Methode gilt das Nativpräparat als weniger sensitiv, dennoch gibt es einige Bedenken. Zum einen existiert bei einer fortlaufenden Skala von 1–10 kein Konsens darüber, wofür die Zwischengruppe mit einem Score von 5–6 steht. Wäre Nugent ein ideales Bewertungssystem für BV, mit einem Score von 1–4 als normal und ≥ 7 als völlig ausgebildete BV, sollte ein Score von 5–6 als Übergangsstadium anzusehen sein, was es in Wirklichkeit jedoch nicht ist. Dieser Status suggeriert einen Wendepunkt vom normalen Zustand zur BV oder auf der anderen Seite von BV zum Normalzustand. Tatsächlich werden die meisten Frauen mit einer sogenannten mittleren BV nach Nugent weder eine BV haben, noch werden sie zum Normalzustand zurückkehren, sie befinden sich

in einem „Zwischenzustand“, was jedoch nicht bedeutet, daß sie keine wichtige Pathologie repräsentieren. Tatsächlich stimmten fast alle Studien, die die Bedeutung der BV und der Zwischengruppe als separate Kategorie untersuchten, darin überein, daß diese Zwischengruppe zu einem anderen und gewöhnlich ernsteren Komplikationsbereich gehört (z. B. für Fehlgeburten im mittleren Schwangerschaftsdrittel) als die „klassische“ voll entwickelte BV [18–20].

Innerhalb eines großen internationalen Projektes wurde die Übereinstimmung zwischen den Auswertungen von normalen, BV-Objektträgern und sogenannten schlecht differenzierbaren Objektträgern untersucht und festgestellt, ob die Diagnose BV mittels Einsatz eines Phasenkontrast-Nativpräparat-Mikroskops mit der Nugent-Klassifizierung anhand der Gram-Färbung übereinstimmt. Es wurde festgestellt, daß das Nativpräparat selbst nach einer späteren Rehydratation ebenso exakte Ergebnisse brachte wie die Gram-Färbung [21]. Zu unterschiedlichsten Meinungen kam es, als die schlecht differenzierbaren Objektträger untersucht wurden: einige Wissenschaftler lasen sie nicht und sonderten sie als „unlesbar“ oder „unklassifizierbar“ aus; andere klassifizierten sie als partielle BV, während wieder andere vorschlugen, Teile von ihnen in einer vollkommen anderen Kategorie zu klassifizieren: der aeroben Vaginitis (siehe unten).

In einer anderen Studie wurde die Interobserver-Konkordanz eines Nativpräparates durch 6 unabhängige europäische Spezialisten auf dem Gebiet vaginaler Erkrankungen getestet [22]. Ein exzellenter kappa-Index wurde in der Diagnose der BV und LBG erreicht, die die gute Interobserver-Übereinstimmung reflektierte, zumindest unter Verwendung eines Phasenkontrastmikroskops.

Abschließend kann festgestellt werden, daß eine intermediäre abnorme Flora nicht in dem Maß auf eine Behandlung reagiert wie eine partielle BV. Selbst eine voll entwickelte BV (Nugent > 7) reagiert nicht immer auf wiederholte Gaben von Metronidazol, da ca. 15 % der Fälle unverändert blieben, was den Schluß nahe legt, daß es sich um eine andere Krankheit handelt [23]. Also können partielle BV und andere abnorme Zustände in der Zwischengruppe auftreten. „Partielle BV“ ist nach unserer Definition ein vorübergehender Zustand



2: Bilder unter dem Phasenkontrastmikroskop mit 400facher Vergrößerung von Scheidenausfluß von Patientinnen mit BV. Oben: LBGIIb mit partieller BV; unten: LBGIII mit voll ausgebildeter BV.

zwischen normaler Flora und voll entwickelter BV, wie Abbildung 2 zeigt. Es ist offensichtlich, daß eine Mischflora vorliegt, ausschlaggebend für eine abnorme Flora ist eine anaerobe Gardnerella-Morphotyp-ähnliche Mikroflora. Im voll entwickelten Bild der BV ist eine granuläre Flora omnipräsent und bedeckt die Epithelzellen, die Haftzellen genannt werden (Abb. 2 unten). Dieser Zustand sollte nicht mit anderen Stadien intermediärer oder abnormer Flora, wie z. B. der aeroben Vaginitis (AV), verwechselt werden.

Der augenscheinlichste Grund für eine Nichtübereinstimmung innerhalb der meisten Studien scheint nicht am Mangel der diagnostischen Stärke eines Mikroskops zu liegen, sondern vielmehr in der Verwendung verschiedener Definitionen darüber, was untersucht werden sollte. Weist eine Patientin keine Milchsäurebakterien auf, jedoch andere die Flora nachahmende Haftzellen sowie einen erhöhten vaginalen pH-Wert, bedeutet dies nicht unbedingt, daß sie an BV leidet. Es könnte auch bedeuten, daß ein anderer, ähnlicher Zustand übersehen wurde.

■ Die aerobe Vaginitis (AV)

Im Rahmen von Untersuchungen an der Flora wurde eine weitere Entität vaginal-infektiöser Morbidität definiert: die aerobe Vaginitis (AV) [24]. Die Diagnose basiert allein auf Nativpräparat-Mikroskopie und ist in dieser Hinsicht vergleichbar mit der Gram-Färbung der BV nach Nugent, die ebenfalls ausschließlich auf Mikroskopie basiert (Tab. 1). Die Laktobazillen-Einteilung ist Basis eines zusammengesetzten Scores mit einer der folgenden vier Variablen: (1) proportionale Anzahl an Leukozyten; (2) Vorkommen „toxischer“ Leukozyten; (3) Vorkommen parabasaler Epithelzellen und (4)

Typus der Backgroundflora. In dieser Klassifikation wird demnach auch die Immunreaktion des Wirtes zur Diagnose herangezogen (Abb. 3). Parabasale Zellen gelten als Anzeichen einer Entzündung, wie sie bei unkomplizierter BV gewöhnlich nicht festgestellt wird, sondern ausschließlich in schweren Fällen von AV, etwa bei einer desquamativen, entzündlichen Vaginitis [25, 26].

Die Backgroundflora wurde dem Score 0 zugeteilt, sofern sie unauffällig war oder Zelldebris und nackte Nuclei aufgelöster Epithelzellen (Zytolyse) enthielt, dem Score 1, wenn die Laktobazillen-Morphotypen sehr rauh waren oder kleinen Bakterien (andere als die Laktobazillen) ähnelten und Score 2, wenn Kokken oder Kokken-Ketten festgestellt wurden. Ein zusammengesetzter Score von 1–4 bedeutet Normalzustand, 5–6 mittlere AV und ein Score von > 6 (bis max. 10) schwere AV. In der Praxis wird bei einem Score von 8–10 von desquamativer, entzündlicher Vaginitis gesprochen.

Die Verwendung dieser AV-Kriterien macht es möglich, die Flora auf eine detailliertere Art und Weise zu beschreiben und nicht-definierte Kategorien zu vermeiden. Die bakterielle Flora ist demnach Laktobacillus-Typ-vorherrschend (normal) oder abnormal. Tritt eine Abnormalität auf, kann die Flora durch eine anaerobe Überwucherung (bakterielle Vaginose) oder durch aerobe Mikroorganismen, wie z. B. Escherichia coli, Gruppe-B-Streptokokken, Enterokokken etc. (aerobe Vaginitis), gestört sein bzw. eine Mischform dieser beiden darstellen (abnorme Mischflora).

■ Laktobazillen-Untersuchung im Nativpräparat

Da die Behandlung beider Zustände vollkommen unterschiedlich ist (so spricht

Tabelle 1: Kriterien einer Diagnose von aerober Vaginitis (AV) im Mikroskop (400fache Vergrößerung, Phasenkontrastmikroskop) nach [24]. LBG I: zahlreiche pleiomorphe Laktobazillen, keine anderen Bakterien; IIa: Mischflora, Laktobacilli vorherrschend; IIb: Mischflora, Verhältnis an Laktobazillen stark abnehmend infolge der angestiegenen Zahl anderer Bakterien; III: Starke Verminderung oder keine Laktobazillen wegen Überzahl anderer Bakterien. hpf: high power field (400fache Vergrößerung). Ein zusammengesetzter AV-Score von < 3 geht einher mit „keinen Anzeichen einer aeroben Vaginitis“ (AV), 3–4 „leichte AV“, 5–6 mäßige AV, > 6 „schwere AV“. Die letzte Gruppe geht einher mit der Entität „desquamative atrophe Vaginitis“ [25, 26].

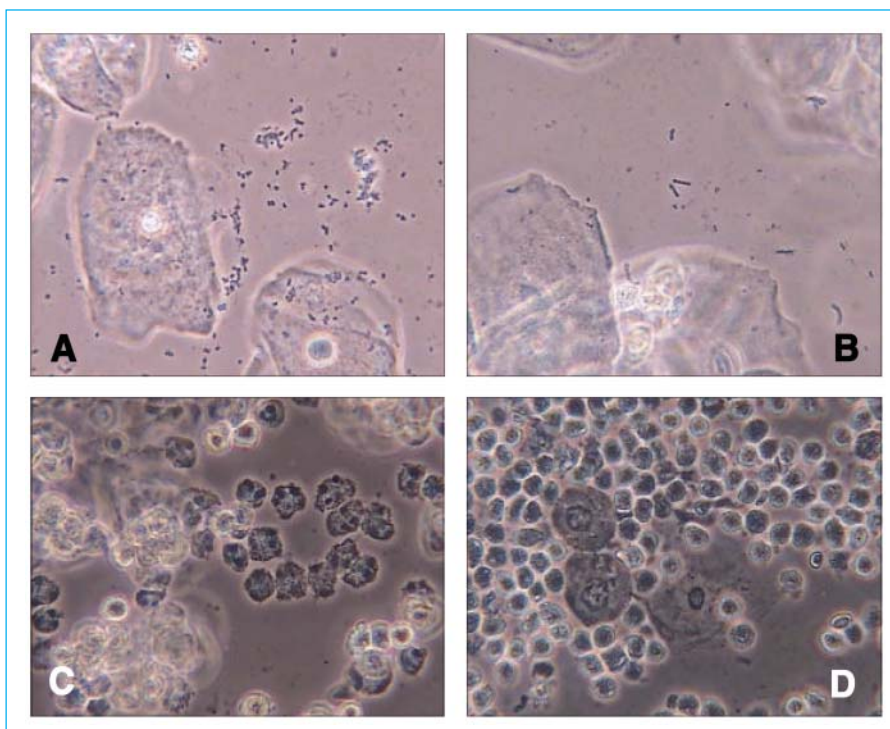
AV-Score	Laktobacillus-Grade (LBG)	Zahl der Leukozyten	Vorkommen „toxischer“ Leukozyten	Backgroundflora	Verhältnis parabasaler Epithelzellen (PBC)
0	I und IIa	≤ 10 / hpf	Keine oder sporadisch	Unwichtig oder Zytolyse	Keine oder < 1 %
1	IIb	> 10 / hpf und ≤ 10 / Epithelzellen	≤ 50 % Leukozyten	Wenig koliforme Bakterien	≤ 10 %
2	III	> 10 / Epithelzellen	> 50 % Leukozyten	Kokken oder Ketten	> 10 %

etwa die AV nicht gut auf Metronidazol an), ist eine genaue Unterscheidung unumgänglich. Um eine genaue Diagnose zu erzielen, ist das Heranziehen der Laktobacillus-Grade wichtig. Sie werden neuerdings in 4 Stufen eingeteilt [27] (Abb. 1), was gut mit der Reaktion des Wirtes und mit der Expression der Zytokine einhergeht [28] und sind unumgänglich in der Entscheidung darüber, ob eine bakterielle Flora als normal angesehen werden kann oder nicht. Im Falle einer abnormen Flora werden weitere Kriterien herangezogen, um zwischen BV und AV unterscheiden zu können. Darüber hinaus erfordert es einen geschulten Blick, um andere Erreger, wie *Trichomonaden* und *Candida*, festzustellen.

Übereinstimmung herrscht darüber, daß die Bestimmung von LBG eher mittels Nativpräparat als durch Gram-Färbung durchgeführt werden kann [29], da eine eindeutige graduelle Relation zwischen den LBG im Nativpräparat und der Laktatkonzentration vaginaler Spülflüssigkeit [30] existiert. Es scheint, als tendiere die Gram-Färbung zur Überbetonung des Verlustes

von Laktobazillen, was dann zur Diagnose „schwerste abnorme Laktobacillus-Flora“ führt. Beim Nativpräparat trifft dies nicht zu. Da der allmähliche Verlust von Laktobazillen ein gewöhnliches Merkmal sowohl von BV als auch von AV ist, liegt es auf der Hand, dieses Kriterium als erstes Screening-Tool einzusetzen, um eine weitere Diagnose herauszuarbeiten (siehe Abb. 1). Natürlich kann es zu Überschneidungen wie auch zu Mischinfekten (Abb. 2) kommen. Wenn jedoch weder Trichomonaden noch eine Cervicitis diagnostiziert werden können und die Diagnose unklar ist, können vaginale Kulturen oder PCR für die aerobe Flora (*E. coli*, Enterokokken, Gruppe-B-Streptokokken, *Candida*), *G. vaginalis*, *T. vaginalis* und Mykoplasmen sehr nützlich sein. Da abnormale Laktobacillus-Grade auch mit Chlamydia, Gonorrhö und Syphilis einhergehen, sollte ein Screening bezüglich sexuell übertragener Erkrankungen ebenfalls in Erwägung gezogen werden [31].

Wird der progressive Verlust von Laktobazillen als eine Dimension angesehen (X-



3: Bilder unter dem Phasenkontrastmikroskop mit 400facher Vergrößerung von Scheidenausfluß von Patientinnen mit aerober Vaginitis. Bild A zeigt eine Mikroflora ohne Laktobacillus-Morphotypen (LBGIII) und Kokken. Bild B zeigt Stäbchen-ähnliche Organismen, bei genauer Untersuchung scheinen sie jedoch Kokken-Ketten zu sein, ein typisches Merkmal für AV, die durch Gruppe B-Streptokokken verursacht wurde. Bild C zeigt „toxische“ Leukozyten, gefüllt mit lysosomalen Granula. Bild D zeigt eine typische AV-Flora und veranschaulicht parabasale Zellen.

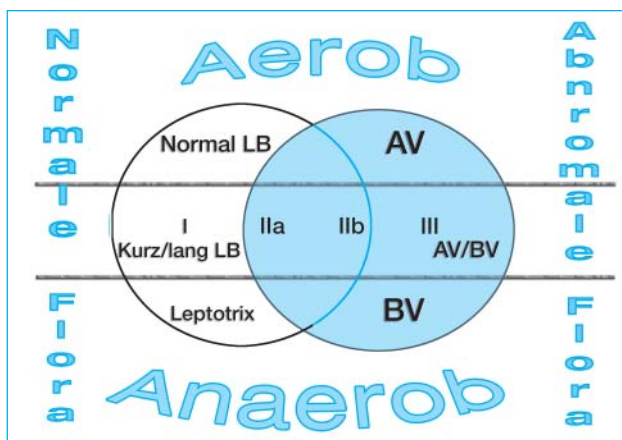
Achse) und das graduelle Redox-Potential (aerob-anaerob) als Y-Achse, ist es tatsächlich möglich, alle unterschiedlichen pathogenen Zustände der vaginalen Flora zu bestimmen (Abb. 4). Auf anaerober Seite wird sich eine normale Flora graduell in eine partielle BV mit einem geringen Anteil an anaerober Flora entwickeln, jedoch nicht genug, um das Vorkommen von Haftzellen sowie in weiterer Folge eine voll entwickelte BV zu verursachen. Auf der aeroben Seite kann sich eine normale Flora zu einer mäßigen AV bis hin zur schweren AV oder DIV entwickeln. *Trichomonas vaginalis* findet man gewöhnlich in Fällen einer abnormen Laktobazillen-Flora, sie können aber auch in einer anaerob-dominanten oder aerob-dominanten Flora auftreten bzw. in beiden (Abb. 5).

Candida findet man häufiger in der aeroben als in der normalen Laktobazillen-Flora (im Diagramm links unten), sie können aber auch in allen anderen Sektoren des

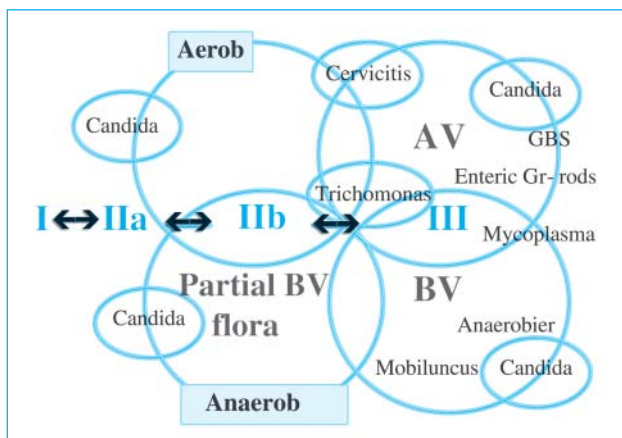
Diagramms auftreten (Abb. 5 und 6). Auf der aeroben Seite können *Candida* oft gemeinsam mit Gruppe-B-Streptokokken wachsen, hier ist die Pathogenese zwar noch nicht eindeutig (unpublizierte Daten), von anderer Seite jedoch bereits dokumentiert [32]. In diesen Fällen normalisiert sich die abnorme Flora des Typs AV spontan als Folge einer Eradikation der *Candida* durch Fungizide. Infolgedessen ist der Einsatz von Antibiotika nicht anzuraten und möglicherweise sogar kontraindiziert. Auf der anderen Seite ist bis jetzt nicht klar, ob die Co-Kultivierung von GBS das Risiko auf eine wiederkehrende *Candida*-Erkrankung verstärkt. Es bleibt zu hoffen, daß dieser unklare Zusammenhang in weiteren Studien enträtselt wird.

Ist ein Mehr in der Diagnose der Candidiasis immer besser?

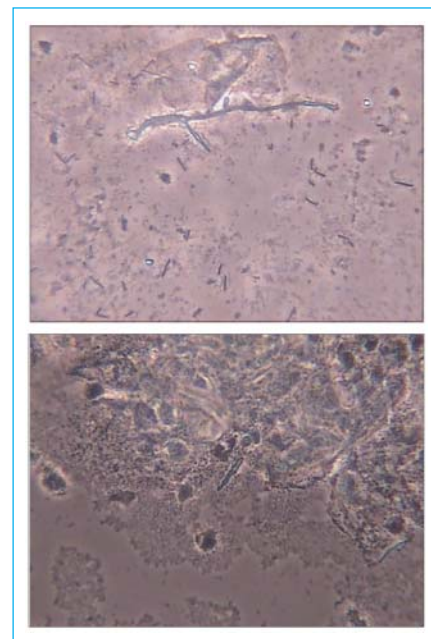
Ähnliche Hindernisse existieren auch in der Diagnose von *Candida*. Manchmal ist es schwer, zwischen der Bedeutung des Auftretens von *Candida* bei asymptomatischen Frauen und der Absenz jeglicher sichtbarer mikroskopischer Anzeichen oder sogar negativer Kulturen bei symptomatischen Frauen



4: Generelle Übersicht der Floren-Typen



5: Vaginale Infektion bei unterschiedlichen Floren-Typen



6: Bilder unter dem Phasenkontrastmikroskop in 400facher Vergrößerung von Scheidenausfluss bei Patientinnen mit *Candida* vaginitis. Oberes Bild: *Candida* in normaler bakterieller Mikroflora (LBGI). Mitte: *Candida* in Mikroflora ohne *Lactobacillus*-Morphotypen (LBGIII) und Kokken. Dieser Typus der AV-Flora verschwindet oftmals spontan nach einer Behandlung mit Antimykotika. Unten: *Candida* und BV.

abzuwägen. Giraldo et al. fanden heraus, daß während einer symptomfreien Periode bei Frauen, die an einer rezidivierenden vaginalen Candidiasis litten (RVC), mikroskopisch ähnlichere Ergebnisse erzielt werden konnten als in Kulturen [33]. Interessanterweise war die Rate an Candida, die entweder im Mikroskop oder durch Kulturen gefunden wurde, fünfmal höher als in der Kontroll-Gruppe, obwohl alle Frauen in beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Samplings asymptomatisch waren. Interessant war auch die Entdeckung, daß im Falle des Einsatzes von PCR-Techniken beide Gruppen eine ähnliche Rate (30 %) an Frauen mit Candida aufwiesen. Schlußfolgernd kann behauptet werden, daß bei Frauen mit wiederkehrender RVC-Erkrankung Candida eher im Mikroskop festgestellt werden können, selbst wenn die Frauen asymptomatisch sind (Sensitivität: 67 % in der RVC-Gruppe vs. 15 % in der Kontroll-Gruppe). Mittels PCR können signifikant mehr Fälle von Candida-Besiedlung nachgewiesen werden, bei asymptomatischen Frauen ohne RVC-Anamnese ist die klinische Bedeutung jedoch nicht klar.

Der Feststellungsgrad von Candida ist sicherlich vom Grad des klinischen Verdachtes abhängig, wie wir in einer aktuellen, bislang unpublizierten Studie demonstriert haben. Ein Screening auf Candida in gepoolten rehydrierten Nativpräparaten während einer pränatalen Routine-Visite zeigte lediglich eine Sensitivität von 46 % vs. Kulturen. Wenn Frauen jedoch an der Vaginitis-Klinik untersucht wurden, betrug die Sensitivität unter Verwendung derselben Technik über 85 %, die Spezifität 96 %. Da Anzeichen und Symptome einer Candidiasis im Normalfall nicht sehr spezifisch sind, erhöht das direkte Feedback der Patientin, einschließlich ihrer Beschwerden und des klinischen Befundes, die Wahrscheinlichkeit, eine korrekte Diagnose zu erzielen.

Schlußendlich ist eine große Erfahrung im Mikroskopieren von größter Wichtigkeit. Ärzte oder Krankenschwestern, die sich entweder noch in der Ausbildung befinden oder unterschiedliche Erfahrungslevels haben, werten weniger optimale Ergebnisse aus (Sensitivität zwischen 35 und 60 %) [34]. Ebenso verstärken abnormale Flora (Abb. 6) und Blastospore anstelle von Pseudohyphen die Wahrscheinlichkeit einer falschen Diagnose [35]. Aus solchen Studien läßt sich nun, verzerrt durch unzureichende Ausbildung und fehlendes Feedback,

schließen, daß die Mikroskopie eine sinnlose Technik in der täglichen Patientenbetreuung bei Patientinnen mit Candidiasis darstelle. In Fällen, wo mittels Mikroskopie keine Diagnose bei symptomatischen Frauen gestellt werden kann, sind Kulturen notwendig, um eine korrekte Behandlung zu gewährleisten, vor allem bei einem Krankheitsrückfall, wo die Anzahl der Candida-Keime gering ist und daher im Mikroskop leicht übersehen werden können.

Diskussion

Daß die mikroskopische Untersuchung frischer oder rehydrierter Scheidenflüssigkeit eine geringere Sensitivität in der Feststellung bakterieller Vaginose (gemäß der verwendeten Definition) aufweist als mittels Gram-Färbung, Kulturen und PCR, steht außer Frage. Ob dies bedeutet, daß in diesem Zusammenhang die Verwendung von Mikroskopen als diagnostisches Instrument in der Praxis weniger effektiv ist, ist jedoch zu diskutieren. Erstens steht nicht die Ermittlung asymptomatischer Keimträger im Mittelpunkt (mit Ausnahme der Trichomonaden), sondern vielmehr das Ziel, symptomatischen Frauen eine adäquate Behandlung zu ermöglichen, bevor ihre Krankheit zu schwer wird oder bevor sie mit einer Selbstbehandlung beginnen.

Die Behandlung von BV bei schwangeren Frauen ist – so konnte bewiesen werden – ineffizient [Carey, Klebanoff]. Der Einfluß von aerober Vaginitis und Übergangs-Flora ist noch nicht vollständig geklärt; einigen Studien zufolge könnten sie jedoch mehr Schaden als eine voll ausgebildete anaerobe Vaginose verursachen.

Außerhalb der Schwangerschaft bedarf eine BV nur dann einer Behandlung, wenn sie symptomatisch ist oder bei intrauterinen Manipulationen. Hier kann eine BV am ehesten im Nativpräparat diagnostiziert werden. Wird ein Phasenkontrastmikroskop verwendet, ist die Interobserver-Variabilität gering und die voll ausgebildete BV im Vergleich zu Gram-Färbung erfolgreich diagnostizierbar, sofern von erfahrenen Ärzten durchgeführt. Weiters ermöglicht es das Nativpräparat, daß auch andere Zustände mit abnormer Vaginalflora als BV diagnostiziert werden können, wie z. B. eine AV, die eine entzündliche Reaktion des Wirtes hervorruft, ein Anzeichen, das bei BV typischerweise nicht vorkommt. AV kann darüber hinaus auch das „missing

link“ sein, das erklärt, warum die sogenannte intermediäre Flora im Nugent-Score bei manchen Frauen zu schweren Komplikationen führt. Die Diagnostik der Candidiasis ist in der Mikroskopie weniger effizient als Kulturen, bei symptomatischen Fällen ist die Diagnose in Fachhänden jedoch ziemlich präzise.

Versagt die Mikroskopie, sind Kulturen notwendig, um eine korrekte Behandlung zu ermöglichen, vor allem bei rezidivierenden Krankheitsverlauf, wo die Zahl der Candidakeime gering ist und im Mikroskop leicht übersehen werden kann.

LITERATUR

1. Ison CA, Dawson SG, Hilton J, Csonka GW, Easmon CSF. Comparison of culture and microscopy in the diagnosis of *Gardnerella vaginalis* infection. *J Clin Pathol* 1982; 35: 550-4.
2. Abbott J. Clinical and Microscopic diagnosis of vaginal yeast infection: a prospective analysis. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 587-91.
3. Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. Verlag Edard Besold, Leipzig, 1892.
4. Schröder K. Zur Pathogenese und Klinik der vaginalen Vaginalbiocenose auf sechs Grundbilder. *Zentralblatt Gynaekol* 1921; 45: 1350-61.
5. Gardner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified 'Non specific vaginitis'. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962-76.
6. Mardh P-A, Elshibly S, Kallings I, Hellberg D. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis*. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 173-8.
7. Lindner JGEM, Plantema FHF, Hoogkamp-Korstanje. Quantative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynaecologic patients. *J Med Microbiol* 1978; 233-41.
8. Piot P, Van Dyck E. Isolation and identification of *Gardnerella vaginalis*. *Scan J Infect Dis* 1983, 40: 15-8.
9. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen K, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
10. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram-stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 1993; 18: 170-7.
11. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardised method of Gram's stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
12. Schaaf MV, Perez-Stable EJ, Borehardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. *Arch Int Med* 1990; 150: 1929-33.
13. van Der Schee C, van Belkum A, Zwiijgers L, van Der Brugge E, O'Neill EL, Luijendijk A, van Rijsoort-Vos T, van Der Meijden WJ, Verbrugh H, Sluiter HJ. Improved diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swabs and urine specimens compared to diagnosis by wet mount microscopy, culture, and fluorescent staining. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4127-30.
14. Platz-Christensen J-J, Larsson P-G, Sundstrom E, Wijkvist N. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in Gram stained smears. *Act Obstet Gynaecol Scand* 1995; 74: 67-70.
15. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG, Rao V, McNellis D, Regan JA, Carey JC, Klebanoff MA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42.
16. Cauci S, Driussi S, Monte R, Lanzafame P, Pitzus E, Quadrioglio F. Immunoglobulin. A response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 511-5.
17. Mc Gregor JA, French JJ, Jones W et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 170: 1048-60.
18. Donders GGG, Odds A, Vereecken A, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Salembier G, Spitz B. Abnormal vaginal flora in the first trimester, but not full-blown bacterial vaginosis is associated with premature birth. *Prenat Neonat Med* 1998; 3: 588-93.
19. Rosenstein IJ, Morgan DJ, Sheehan M, Lamont RF, Taylor-Robinson D. Effect of topical clindamycin on bacterial vaginosis and outcome of pregnancy. Second International Meeting on Bacterial Vaginosis, Aspen, Colorado, Sept 17-19, 1998.
20. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson, Morgan DJ, Ison C. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994; 308: 295-8.
21. Forsum U, Jakobsson T, Larsson PG, H Schmidt H, Beverly U, Bjørnerem A, Carlsson B, Csango P, Donders G, Hay P, Ison C, Keane F, McDonald H, Moi H, Platz-Christensen J-J, Schwabke J. An international study of the inter-observer variation between the interpretations of vaginal smear criteria of Bacterial Vaginosis. *APMIS* 2002; 110: 811-8.
22. Platz-Christensen JJ, Donders GGG, Hallén A, Larsson PG, van der Meijden W, Wölner-Hanssen P. Variability in diagnosis of clue cells, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional and phase contrast microscopy. Submitted.
23. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley PT, Vigneswaran R, McDonald PJ. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Inf Dis* 1994; 170: 724-8.
24. Donders GGG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 1-10.
25. Gardner HL. Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 1102-5.
26. Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2 % clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 1215-20.
27. Donders GGG. Microscopy of bacterial flora on fresh vaginal smears. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 12.
28. Donders GGG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 872-8.
29. Donders GGG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, Van Bulck B and Spitz B. Wet mount reflects func-

tional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000; 53: 308–14.

30. Donders GGG, Desmyter J, Vereecken A. Vaginitis (letter). *N Eng J Med* 1998; 338: 1548–9.

31. Donders GGG, DeWet GH, Hooft P, Desmyter J. Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections and pregnancy. *Am J Perinatol* 1993; 10: 358–61.

32. Monif GRG. Semiquantitative bacterial observations with group B streptococci. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 227–9.

33. Weissenbacher S, Witkin SS, Tolbert V, Giraldo P, Linhares I, Haas A, Weissenbacher ER, Ledger

WJ. Value of Candida polymerase chain reaction and vaginal cytokine analysis for the differential diagnosis of women with recurrent vulvovaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8: 244–7.

34. Linhares LM, Witkin SS, Miranda SD, Fonseca AM, Pinotti JA, Ledger WJ. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for Candida species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 221–5.

35. Donders GGG, Van Straeten D, Hooft P, De Wet GH. Detection of Candida cell forms in PAP smears during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 138.

Gilbert G. G. Donders

Geboren 1960 in Bree, Belgien. Medizinstudium an der Katholischen Universität Leuven, Belgien, Promotion 1985. 1990 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe. 1997 Doktorat Biomedizinische Wissenschaften (Thema: Surveillance of infection during pregnancy: the boundary between routine screening and symptom-driven diagnosis, Prof. J. Desmyter, Prof. B. Spitz). Seit 2003 Leiter der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Algemeen Ziekenhuis Heilig Hart Tienen, Belgien.

Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, 65 peer-reviewte Publikationen, 45 davon in internationalen Journals, 2 Bücher zu den Themen „Virale Infektionen in der Schwangerschaft“ sowie „Genitalinfektionen bei Frauen“.

Korrespondenzadresse:

Dr. Gilbert G. G. Donders
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik Gasthuisberg
Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgien
E-mail: Gilbert.Donders@femicare.net



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung