



Bakterien als Erreger nosokomialer Infektionen

Autoren:

Professor Dr. Franz-Josef Schmitz

Chefarzt

Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,
Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin
Mühlenkreisklinken Minden

Dr. Kora Huber

Mikrobiologin

Consultant Infektiologie

Hintergrund

Bakterien sind ubiquitär, vielseitig und extrem anpassungsfähig. Wissenschaftler glauben, dass sie seit mehr als 500 Millionen Jahren mit größeren Lebensformen harmonisch zusammenleben, und auch Bakterien und Menschen haben eine lange Geschichte miteinander. Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen der American Academy of Microbiology gehen davon aus, dass in und auf uns geschätzte $3,8 \times 10^{13}$ Bakterien leben, basierend auf einem 70 Kilogramm schweren „Referenz-Mann“ (Sender et al. 2016, American Academy of Microbiology [FAQ: Human Microbiome](#) January 2014). Nach den Ergebnissen einer aktuellen Studie des Weitzmann Institutes in Israel entspricht diese Zahl in etwa den körpereigenen menschlichen Zellen, sodass wir von einem riesigen, komplexen Ökosystem von Mikroorganismen – dem menschlichen Mikrobiom – unterstützt werden, die sich auf unserer Haut, den Schleimhäuten, im Mund-Rachen-Bereich und im Gastrointestinaltrakt befinden (Abbott 2016, Sender et al. 2016, American Microbiome Institute 2014). Vom Zeitpunkt der Geburt an wächst die Zahl der uns besiedelnden Mikroorganismen und über hundert Billionen finden auf und in uns optimale Lebensbedingungen. Die größte Bakterienkonzentration befindet sich im menschlichen Darm mit 500 bis 1000 verschiedenen Arten von Mikroorganismen (Sommer et al. 2013). Die im menschlichen Darm lebenden Bakterien besitzen mehr als hundertmal so viele Gene wie wir selbst, und ohne sie wären weder Stoffwechsel noch eine effiziente Verdauung möglich, denn sie bilden nützliche Vitamine und Aminosäuren, die erforderlich sind, um Nahrungsreste zu zerlegen und abzubauen (Qin et al. 2010). Nützliche oder zumindest harmlose Bakterien (= kommensale Bakterien) können allerdings durch Mutationen eine schädigende Wirkung entfalten, in erster Linie durch die Bildung bakterieller Toxine. So kann der harmlose Darmbewohner „*Escherichia coli*“ durch Mutation sogenannte Enterotoxine bilden, in Darmzellen eindringen und blutig-schleimige Entzündungen verursachen. Aber auch Bakterien, die in ihrem ursprünglichen menschlichen Körperumfeld harmlos und ohne schädigende Wirkung sind, können in sterilen Bereichen wie Bauchhöhle, Gehirn oder Blut lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen (Sherwood et al. 2013). Intakte Schleimhäute verhindern dies. Ist diese Schutzbarriere beeinträchtigt, können Bakterien in sterile Körperregionen gelangen und sogenannte endogene Infektionen durch die körpereigene Bakterienflora verursachen (Sherwood et al. 2013).

Verliefen bakterielle Infektionen in der präantibiotischen Ära häufig tödlich, so konnten durch die Vielzahl der über die Jahrzehnte hinweg entwickelten Antibiotika viele Infektionen geheilt werden. Unter dem Selektionsdruck der Antibiotika beweisen Bakterien jedoch einmal mehr ihre Anpassungsfähigkeit, indem sie mittlerweile ein immenses Repertoire an unterschiedlichen Resistenzgenen zur Verfügung haben, die zahlreiche Antibiotika-Resistenzmechanismen kodieren und so die Antibiotikawirksamkeit einschränken (s. hierzu auch CME-Module "Bakterielle Resistenzmechanismen – multiresistente Erreger (MRE) Teil 1 und Teil 2"). Zum besonderen Problem sind Bakterien vor allem in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen geworden, da die dort behandelten Patienten durch Alter, Grunderkrankungen, komplizierte Operationen oder therapeutische Maßnahmen häufig in ihrer Immunabwehr geschwächt sind. Sofern eine Infektion mindestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt (also ab Tag 3), spricht man von einer nosokomialen Infektion. Jedes Jahr kommt es in Deutschland zu geschätzt 400 000–600 000 nosokomialen Infektionen mit etwa 10 000–15 000 Todesfällen. Die Zahlen beruhen auf einer im Jahr 2008 veröffentlichten Hochrechnung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen, für die mehrere Datenquellen herangezogen wurden: das Statistische Jahrbuch 2006, das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) und Studien aus den 1990er-Jahren. Diese Hochrechnung wird durch eine Studie vom NRZ aus dem Jahr 2016 gestützt (RKI 2017). Patienten der Intensivstationen haben mit geschätzt 57 900 nosokomialen Infektionen jährlich eine erhöhte Infektionsrate (Geffers und Gastmeier 2011). Die Behandlung mit Antibiotika erhöht den Selektionsdruck für Bakterien, und es kommt zur Selektion resistenter Stämme. Nosokomiale bakterielle Infektionen stellen heute eine der größten Herausforderungen in der Medizin dar, sie verlängern den Klinikaufenthalt, steigern die Kosten und erhöhen die Letalitätsrate. Grund genug, etwas mehr über die Erreger zu erfahren, die diese Infektionen verursachen. Nach welchen Kriterien werden sie klassifiziert, worin unterscheiden sie sich, welche Charakteristika haben sie und was verbirgt sich hinter häufig genannten Begriffen, anhand derer man bestimmte Erreger differenziert?

Definition und Einordnung in der Gruppe der Mikroorganismen

Unter dem Begriff Mikroorganismen werden mikroskopisch kleine Lebewesen zusammengefasst: Bakterien, viele Pilze, mikroskopische Algen sowie Protozoen (Einzeller). Die meisten Mikroorganismen sind Einzeller, bis auf einige wenigzellige Lebewesen (Pilze, Algen) entsprechender Größe. Bakterien sind Prokaryonten. Ihre DNA ist nicht in einem vom Zytoplasma durch eine Doppelmembran abgegrenzten Zellkern enthalten, wie dies bei Eukaryonten der Fall ist (Abb. 1). Bei Bakterien liegt

die DNA wie bei allen Prokaryonten frei im Zytoplasma, zusammengedrängt in einem engen Raum, dem Nukleoid (Kernäquivalent). Sie verfügen über DNA und RNA, eine Zellmembran, ihr Zytoplasma ist wenig differenziert, und häufig verfügen sie über eine Zellwand (Abb. 1). Bakterien haben ihren eigenen Stoffwechsel und vermehren sich durch Teilung (Mims et al. 2004 und 2012, Ala' Aldeen 2007).

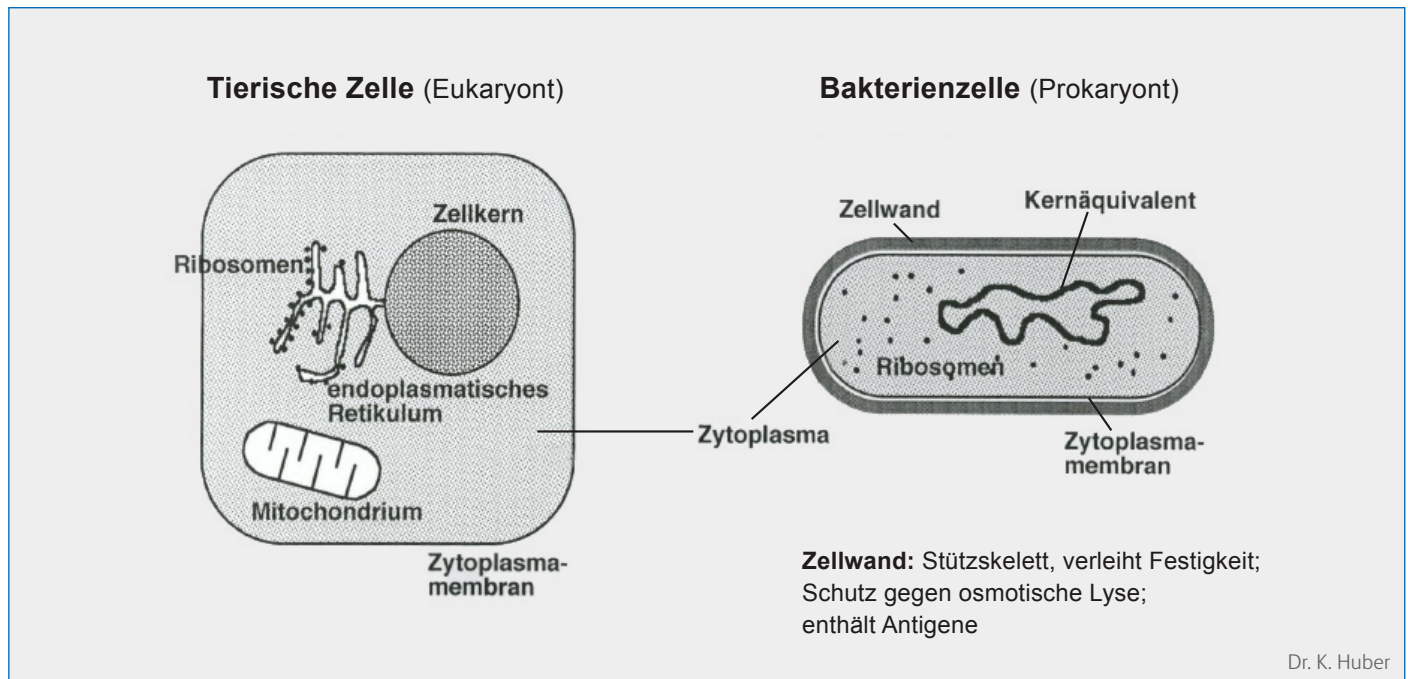


Abbildung 1: Tierische Zelle (Eukaryonten) und Bakterienzelle (Prokaryonten) im Vergleich.

Klassifikation und Einteilung verschiedener Bakterienspezies

Die Klassifizierung unterschiedlicher Bakterienspezies und deren Zuordnung anhand besonderer Merkmale und Eigenschaften ist ein wichtiger Teil der Bakteriologie und auch im medizinischen Alltag von großer Bedeutung. Pathogene Bakterien können hierdurch leichter identifiziert und entsprechend eingeordnet werden, wodurch die Therapieentscheidung erleichtert wird. Bei der Bakterienklassifikation werden verschiedene Merkmale und Eigenschaften herangezogen. Hierzu gehören

die Morphologie, physiologische Eigenschaften, bestimmte Stoffwechselprozesse, der Sauerstoffbedarf, die Ergebnisse spezieller Färbemethoden, das Vorhandensein bestimmter Antigene und die Zusammensetzung des Erbmaterials. Wichtige Klassifizierungskriterien für den Klinikalltag sind Morphologie, Sauerstoffbedarf und Färbverhalten (Gram-Färbung) (Mims et al. 2004 und 2012; Ala' Aldeen 2007).

Morphologie – Grundformen der Bakterien und deren Anordnung

Es gibt verschiedene Bakterien-Grundformen, z. B. kugelförmig (Kokken), stäbchenförmig (Stäbchen) und schraubenförmig (Spirillen) (Abb. 2). Zwei der am stärksten verbreiteten Formen sind Kokken und stäbchenförmige Bakterien.

Während man bei den stäbchenförmigen Bakterien nur Kurz- und Langstäbchen unterscheidet (Abb. 2), gibt bei den kokkenförmigen Bakterien die Lagerung der Grundform bereits Aufschluss über die Bakteriengattung. Es gibt einzelne Kokken, paarweise angeordnete Kokken (Diplokokken), traubenförmig angeordnete Kokken (Staphylokokken) und Kokken, die in Form einer Kette auftreten (Streptokokken) (Abb. 3) (Mims et al. 2004 und 2012; Ala' Aldeen 2007).

Neben Kokken, Stäbchen und Spirillen findet man kommaförmigen Bakterien (gebogene Stäbchen) mit dem Gattungsnamen „*Vibrio*“. Hierzu gehört *Vibrio cholerae*, der Erreger der Cholera. Spirillenförmige Bakterien können auf besondere Weise gedreht sein und heißen dann Spirochäten. Ein wichtiger pathogener Vertreter aus dieser Gruppe ist *Treponema pallidum*, der Erreger der Syphilis. Einige Bakterien sind begeißelt (peritrich oder polar), wodurch ihre Beweglichkeit erhöht wird. Sie können sich mit einer Kapsel umgeben zum Schutz vor Phagozytose und zur Erhöhung der Haftfähigkeit an Oberflächen, wobei die Polysaccharid-Kapsel spezielle Antigene trägt. Die Fähigkeit, Sporen zu bilden und dadurch, sofern erforderlich, in einen nahezu unangreifbaren Überdauerungszustand zu treten, stellt einen Vorteil dar, über den einige Bakterien verfügen (Ala' Aldeen 2007, Mims et al. 2004).

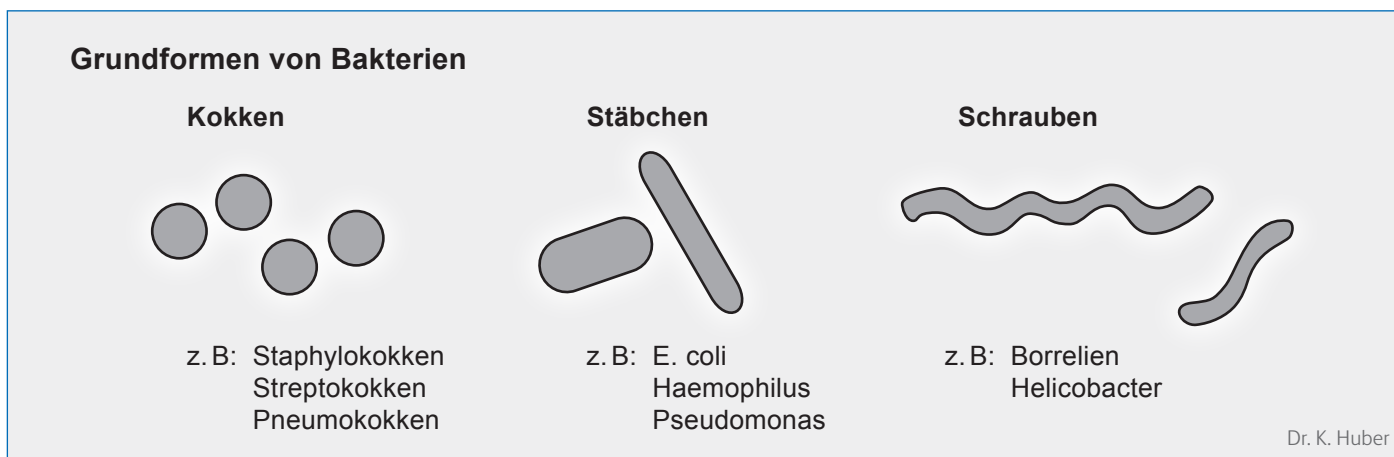


Abbildung 2: Unterscheidungsmerkmale verschiedener Bakterien anhand ihrer Morphologie.

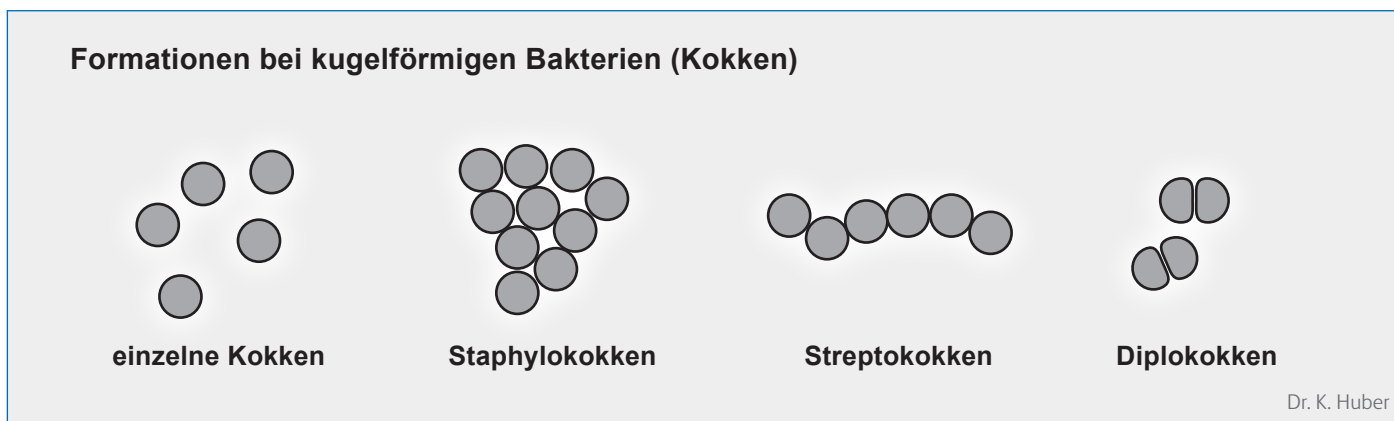


Abbildung 3: Kokken-Differenzierung anhand ihrer Anordnung.

Einteilung nach Sauerstoffbedarf: Aerobier, Anaerobier, fakultative Anaerobier

Anhand des Sauerstoffbedarfs werden Bakterien in 3 Gruppen unterteilt (Abb. 4):

- Bakterien, die nur wachsen können, wenn Sauerstoff vorhanden ist (strenge [obligate] **Aerobier** bzw. obligat aerobe Bakterien),
- Bakterien, die sowohl mit als auch ohne Sauerstoff wachsen können (**fakultative Anaerobier**), und

- Bakterien, die in Gegenwart von Sauerstoff sterben, weil ihnen Enzyme fehlen, die sie vor den Oxidationsvorgängen schützen (strenge [obligate] **Anaerobier** bzw. obligat anaerobe Bakterien) (Barer 2007).

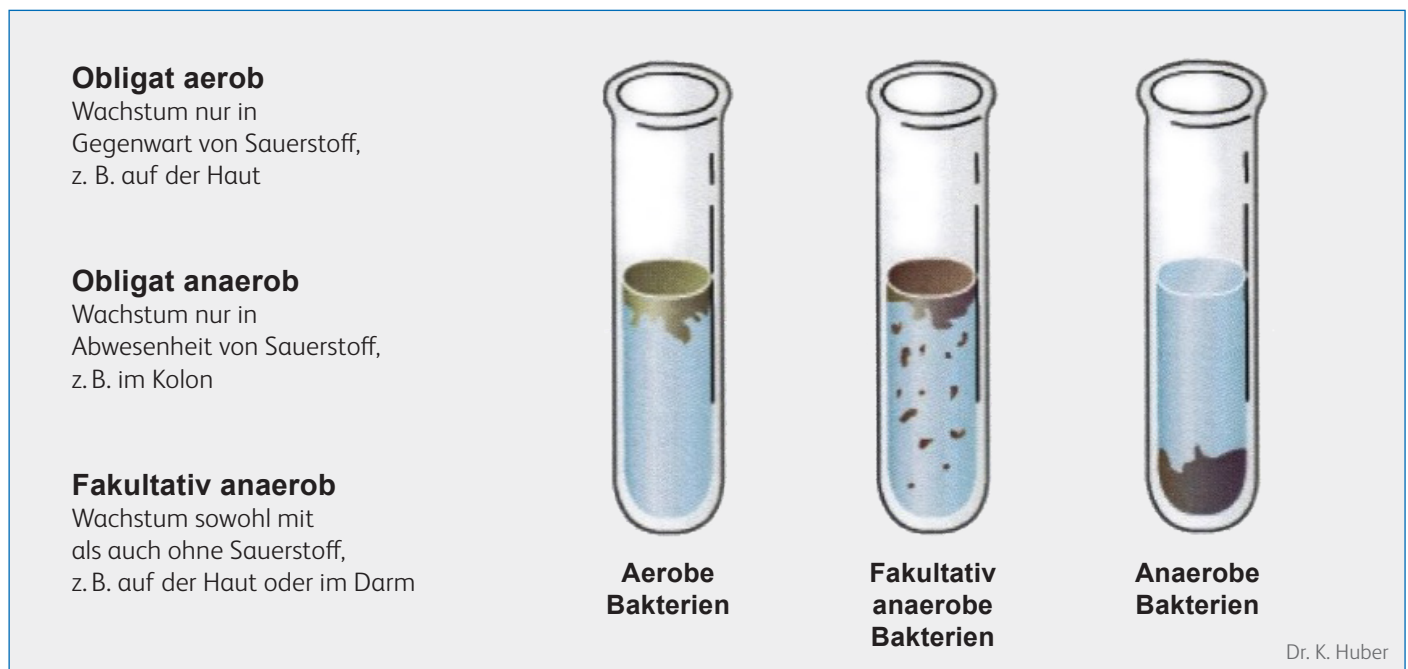


Abbildung 4: Stoffwechseleigenschaften zur Unterscheidung von Bakterien am Beispiel des Sauerstoffbedarfs als wichtiges Differenzierungskriterium.

Gram-Färbung zur Unterscheidung grampositiver und gramnegativer Bakterien

Die Gram-Färbung (benannt nach dem dänischen Bakteriologen Hans Christian Gram, 1853–1938) ist ein einfaches Verfahren, mit dem Bakterien aufgrund der unterschiedlichen Struktur ihrer Zellwände differenziert werden können (Abb. 5). Die Gram-Färbung ist ein wichtiges Klassifizierungskriterium, mit dem sich Bakterien in zwei Hauptgruppen unterteilen lassen (Mims et al. 2004 und 2012, Ala'Aldeen 2007, Barer 2007):

- **Grampositive Bakterien** besitzen dicke Zellwände mit großen Mengen an mehrschichtigem Peptidoglykan (Murein) (Abb. 5, Tab. 1). Dadurch verbleibt der bei der Gram-Färbung eingesetzte basische Farbstoff Gentianaviolett in der

Bakterienzelle, die sich dunkelblau oder violett verfärbt. Eine Entfärbung mit Alkohol bleibt ohne Wirkung, ebenso eine Gegenfärbung mit rotem Farbstoff; grampositive Bakterienzellen bleiben blau oder violett.

- **Gramnegative Bakterien** haben dünnere Zellwände mit deutlich weniger Peptidoglykan (Murein), verfügen dafür aber über eine äußere Membran (Abb. 5, Tab. 1). Der basische Farbstoff Gentianaviolett kann durch Alkohol aus der Zelle entfernt werden. Durch Gegenfärben mit saurem Fuchsinfarbstoff verfärbt sich die Zelle rot oder rosa.

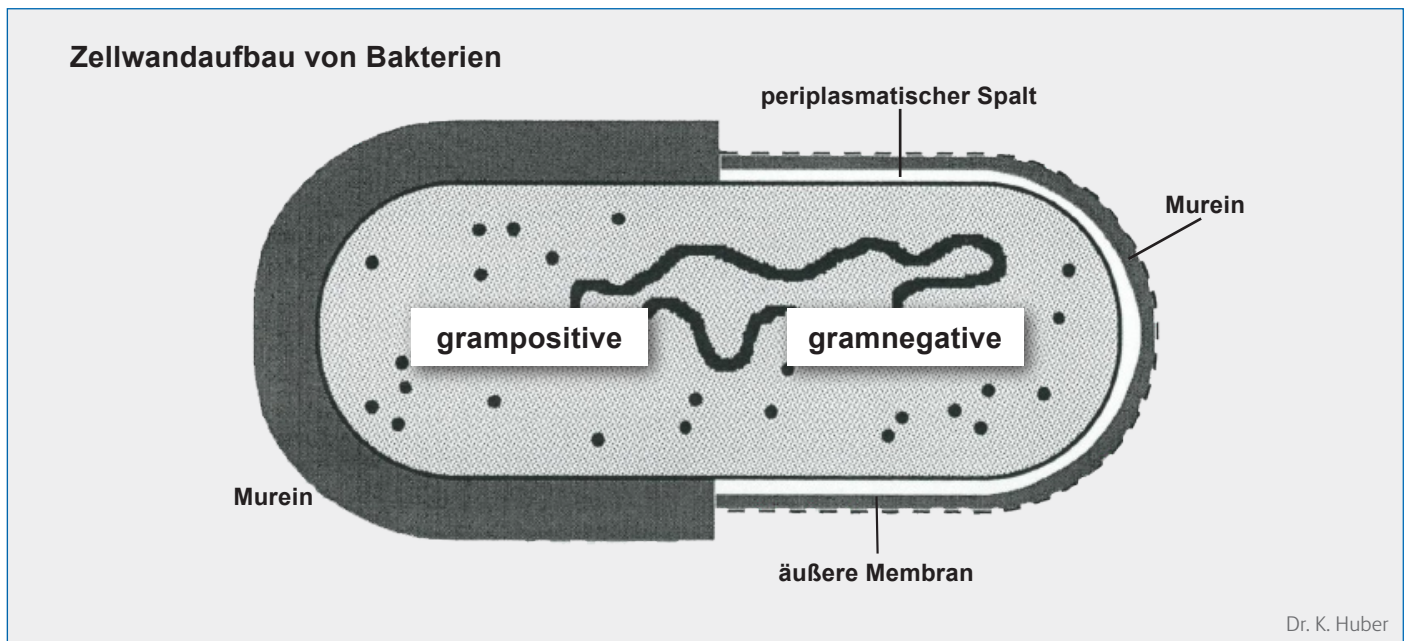


Abbildung 5: Unterschiede im Zellwandaufbau bei grampositiven und gramnegativen Bakterien bedingen unterschiedliches Färbeverhalten (Murein = Peptidoglykan).

Tabelle 1: Charakteristika grampositiver und gramnegativer Bakterien im Vergleich (Mims et al. 2004 und 2012, Ala' Aldeen 2007, Barer 2007).

Grampositiv	Gramnegativ	Funktion
Dickes Peptidoglycan-Gerüst (20–28 nm) – blaue Gram-Färbung	Dünnes Peptidoglycan-Netzwerk (2 nm) – rote Gram-Färbung	Mechanische Stabilität
Keine äußere Membran	Äußere Membran	Zusätzliche Barriere
Kein Lipopolysaccharid	Lipopolysaccharid vorhanden	Permeabilität der Zelle
Lipoteichonsäure vorhanden	Keine Lipoteichonsäure vorhanden	Adhäsion
Sporenbildner	Keine Sporenbildner	Ermöglicht Bakterien das Überleben extremer Temperatur- und Milieuunterscheide

Bei einigen Bakterien ist eine Gram-Färbung nicht möglich. Hierzu gehören aufgrund ihrer besonderen Zellwandbeschaffenheit *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium leprae* (Erreger von Tuberkulose bzw. Lepra), weiterhin Bakterien der Gattung *Chlamydia* (*C. trachomatis* und *C. pneumoniae*), sowie *Mycoplasma pneumoniae* (zellwandlos) und auch

Treponema pallidum. Bakterien, die sich anhand der oben beschriebenen Klassifizierungsmerkmale (Morphologie, Sauerstoffbedarf und Gram-Färbung) charakterisieren lassen, sind in Abbildung 6 dargestellt (Mims et al. 2004 und 2012; Ala' Aldeen 2007, Barer 2007).

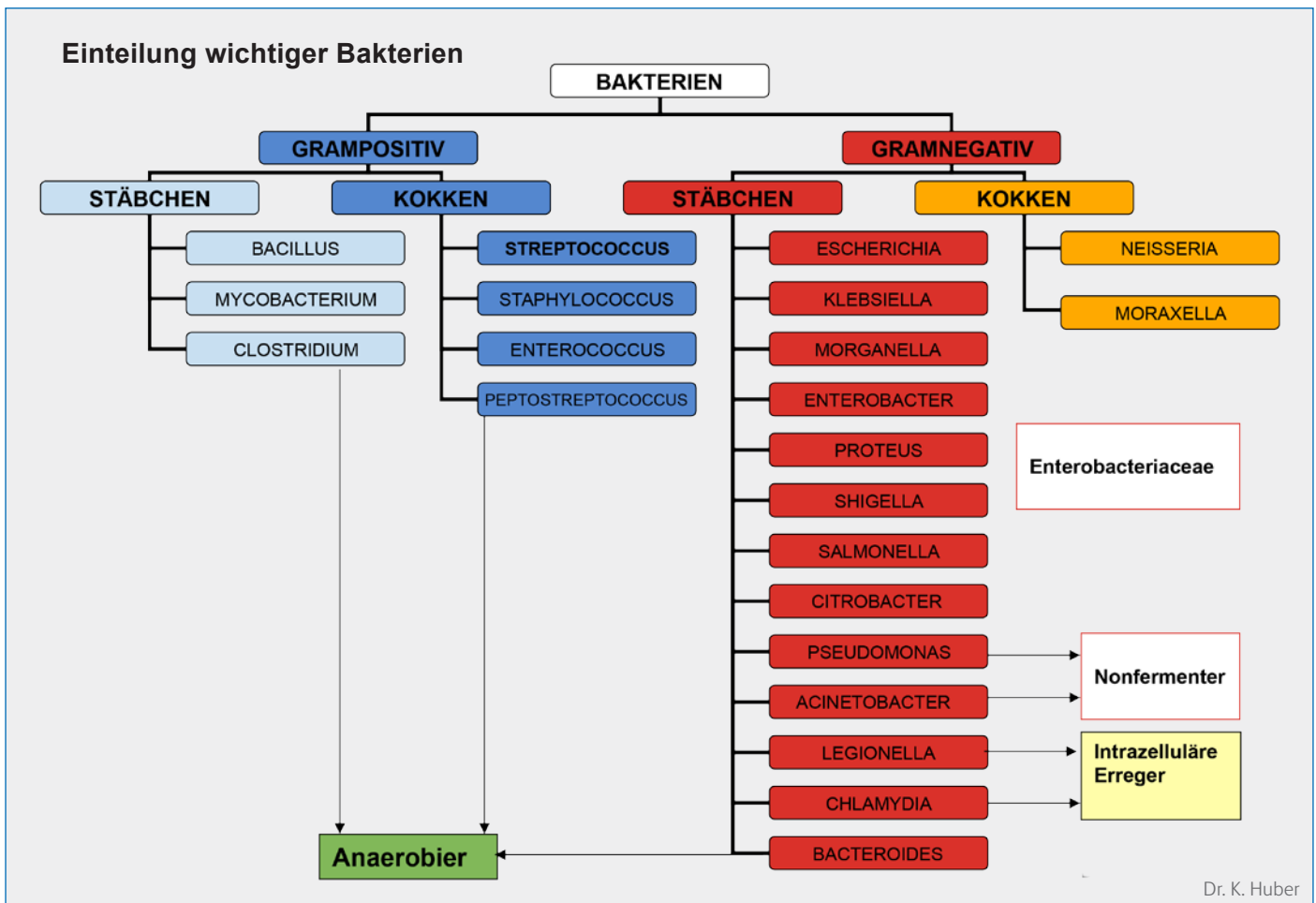

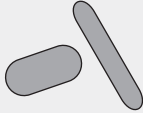



Abbildung 6: Einteilung wichtiger bakterieller Infektionserreger basierend auf den drei Klassifizierungskriterien Morphologie, Sauerstoffbedarf und Gram-Färbung.

Abbildung 7a und b zeigen eine Übersicht zur Systematik wichtiger gramnegativer und grampositiver Aerobier (einschließlich fakultativer Aerobier bzw. Anaerobier) und obligater Anaerobier bzw. obligater Aerobier, differenziert nach morphologischer Form und Gram-Färbung. Bei den grampositiven Erregern dominieren vor allem kugelförmige Bakterien (Kokken) mit den wichtigen Infektionserregern aus den Gattungen *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Enterococcus* (Abb. 6). Gramnegative Kokken beinhalten die Gattung *Neisseria* (*N. gonorrhoeae* und *N. meningitidis*, Erreger der Gonorrhoe bzw. Meningitis). Gramnegative Erreger kommen vor allem als Stäbchen vor. Eine besondere Bedeutung hat die Familie der Enterobacteriaceae (Enterobakterien) mit den Spezies *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. und andere (Abb. 6). Enterobacteriaceae können sowohl Sauerstoff zur Energiegewinnung nutzen

als auch auf anaerobe Gärungsprozesse umschalten, sind also fakultative Aerobier bzw. fakultative Anaerobier. Die Gattungen *Pseudomonas* (wichtigste Spezies *Pseudomonas aeruginosa*) und *Acinetobacter* (z.B. *Acinetobacter baumannii*) sind obligate Aerobier und werden auch als Nonfermenter bezeichnet, da sie keine Gärungsprozesse durchführen können und auf Sauerstoff angewiesen sind. Weitere Nonfermenter sind *Stenotrophomonas maltophilia* und *Burkholderia* spp. Bei den Anaerobiern dominieren gramnegative Erreger der Gattung *Bacteroides* (wichtige Spezies *Bacteroides fragilis* und *Bacteroides non-fragilis*) als wichtige Darmbewohner und Erreger von intraabdominellen Infektionen, weiterhin die grampositiven Clostridien (wichtiger Vertreter *C. difficile*, assoziiert mit dem Auftreten schwerer Diarrhöen) sowie Peptostreptokokken, die auch vermehrt im Mund-Rachen-Bereich vorkommen.

A Systematik der <u>aeroben</u> Bakterien		
	Grampositive	Gramnegative
Kokken 	Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Streptokokken <i>Streptococcus pyogenes</i> Pneumokokken Enterokokken	Neisserien <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Stäbchen 	Listerien	Enterobakterien <i>E. coli</i> Klebsiellen <i>Proteus</i> spp. andere Enterobakterien <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Schrauben 	<i>Campylobacter</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Dr. K. Huber		



B Systematik <u>anaerober</u> Bakterien		
	Grampositive	Gramnegative
Kokken 	Peptokokken Peptostreptokokken	Veilonellen
Stäbchen 	<i>Propionibacterium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i>
Dr. K. Huber		

Abbildung 7: Übersicht und Beispiele klinischer Infektionserregern differenziert nach Sauerstoffbedarf, morphologischer Form und Gram-Färbung.
 a: Aerobe Bakterien; b: Anaerobe Bakterien.

Kommensale Bakterien/Bakterielle Dauerflora/Pathogenität/Virulenzfaktoren

Bestimmte Bakterien sind klinisch bedeutsam, da sie Krankheiten verursachen. Die meisten Bakterien sind für Menschen allerdings unschädlich, also nicht pathogen. Nicht pathogene Bakterien sind in der Umwelt stark verbreitet, im Wasser, im Erdreich sowie im und auf dem Körper von Menschen und Tieren. Sie besiedeln die menschliche Haut, die Schleimhäute und den gesamten Gastrointestinaltrakt (Mund, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm) und sind normalerweise unschädlich. Man bezeichnet sie als „kommensale Bakterien“, die die „natürliche Mikroflora“ des Körpers bilden, das menschliche Mikrobiom (Abb. 8) (Mims et al. 2004).

Haut:	Staphylokokken
Darm:	<i>Escherichia coli</i> Enterokokken <i>Bacteroides fragilis</i>
Schleimhäute:	Streptokokken
Vagina:	Laktobazillen
An ihrem natürlichen Standorten leben die Bakterien in harmonischer Mischkultur. Dadurch begrenzen sie sich gegenseitig in ihrer Zahl.	

Abbildung 8: Bakterielle Dauerflora, kommensale Bakterien. (Mims et al. 2004).

Die natürliche Mikroflora unterstützt die gesunde Körperfunktion, weil sie bei lebenswichtigen Prozessen wie etwa der Verdauung und dem Schutz vor Infektionen mitwirkt (Abb. 9). Kommensale Bakterien im Darm bezeichnet man als „gastrointestinale Mikroflora“. Sie unterstützen die Verdauung und helfen dem Wirt, sich vor der Infektion mit anderen Bakterien zu schützen, indem sie mit ihnen konkurrieren und eine unkontrollierte Vermehrung und Ausbreitung verhindern. Die Erhaltung der natürlichen Darmflora ist ein entscheidender Faktor der Infektionsabwehr. Diese Schutzwirkung bezeichnet man auch als „Kolonisationsresistenz“. Die kommensale Darmflora kann gestört werden, wenn sie antibakteriellen Wirkstoffen ausgesetzt wird. Hierdurch können Krankheitserreger überleben und sich vermehren. Kommensale Bakterien verursachen zwar bei gesunden Menschen mit intaktem

Immunsystem und intakten anatomischen Barrieren selten Erkrankungen, unter bestimmten Umständen können sie jedoch pathogen werden, zum Beispiel:

- wenn die Immunabwehr des Wirts beeinträchtigt oder geschädigt ist (etwa nach einer Verletzung, einem chirurgischen Eingriff oder nach einer immunsuppressiven Therapie) oder
- wenn Bakterien an eine anatomische Stelle gelangen, an der sie normalerweise nicht vorkommen.

In solchen Situationen wirken kommensale Bakterien als „opportunistische“ Pathogene und verursachen eine Infektion (Ala'Aldeen 2007). Pathogene Bakterien sind normalerweise nicht Bestandteil der natürlichen Mikroflora des Körpers und können selbst bei gesunden Menschen Krankheiten auslösen (Ala'Aldeen 2007). Das höchste Risiko einer Infektion mit pathogenen Bakterien besteht bei Menschen mit beeinträchtigter natürlicher Abwehr. Dazu zählen Traumatpatienten oder Patienten, deren Immunabwehr eingeschränkt ist oder deren natürliche Mikroflora beispielsweise infolge einer Antibiotikatherapie essenziell vermindert ist (Abb. 9). (Ala'Aldeen 2007, Mims et al. 2004). Andere pathogene Bakterien wie etwa *Bordetella pertussis* (Keuchhusten-Erreger), *Bacillus anthracis* (Milzbrand-Erreger), *Clostridium perfringens* (Gasbranderreger), *Vibrio cholerae* (Erreger der Cholera), *Yersinia pestis* (Erreger der Pest) sind immer schädlich, d. h. gesunde Menschen als Träger sind selten bzw. nicht beschrieben (Ala'Aldeen 2007, Mims et al. 2004). Virulenzfaktoren verleihen den Bakterien ihre pathogenen Eigenschaften. Es sind dies Strukturelemente oder Stoffwechselprodukte wie Adhäsine (zur Anheftung an die Zielzelle), Fimbrien, Membranproteine, Antiphagozytosefaktoren (Verhinderung der Phagozytose), Kapseln, Leukozidine, Koagulase, Invasionsfaktoren (zur Ausbreitung im Gewebe), Streptokinase (Auflösung von Fibrin), Protease (Auflösung von Proteinen) sowie Endotoxine und Exotoxine zur Schädigung der Wirtszelle (Abb. 10). Exotoxine sind bakterielle Toxine, die von der Bakterienzelle aktiv nach außen abgegeben werden. Endotoxine sind Bestandteile der Lipopolysaccharide in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien. Sie werden von lebenden gramnegativen Bakterien durch Abspaltung von Vesikeln bzw. beim Absterben von gramnegativen Bakterien freigesetzt (Ala'Aldeen 2007, Mims et al. 2004).

Kommensale Bakterien	Pathogene Bakterien
<ul style="list-style-type: none"> ● Leben am/im menschlichen Körper <ul style="list-style-type: none"> – Werden während oder unmittelbar nach der Geburt erworben – Verbleiben lebenslang am/im Körper ● Unschädlich und für den Menschen lebenswichtig <ul style="list-style-type: none"> – Unterstützen die Verdauung – Schützen vor Infektion mit Pathogenen ● Können unter bestimmten Bedingungen schädlich werden <ul style="list-style-type: none"> – Können als "opportunistische" Pathogene wirken 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sind in zwei Hauptgruppen unterteilt: <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Pathogene <ul style="list-style-type: none"> ● Normalerweise nicht Bestandteil der natürlichen Mikroflora des menschlichen Körpers ● Können Krankheiten bei ansonsten gesunden Menschen auslösen <ul style="list-style-type: none"> – z. B. Keuchhusten, Milzbrand ● Können bei Menschen mit beeinträchtigtem Immunsystem leicht Krankheiten auslösen – Opportunistische Pathogene <ul style="list-style-type: none"> ● Verursachen eine Infektion, sobald sich eine Gelegenheit dazu bietet

Abbildung 9: Charakteristika kommensaler und pathogener Bakterien (Ala' Aldeen 2007, Mims et al. 2004).

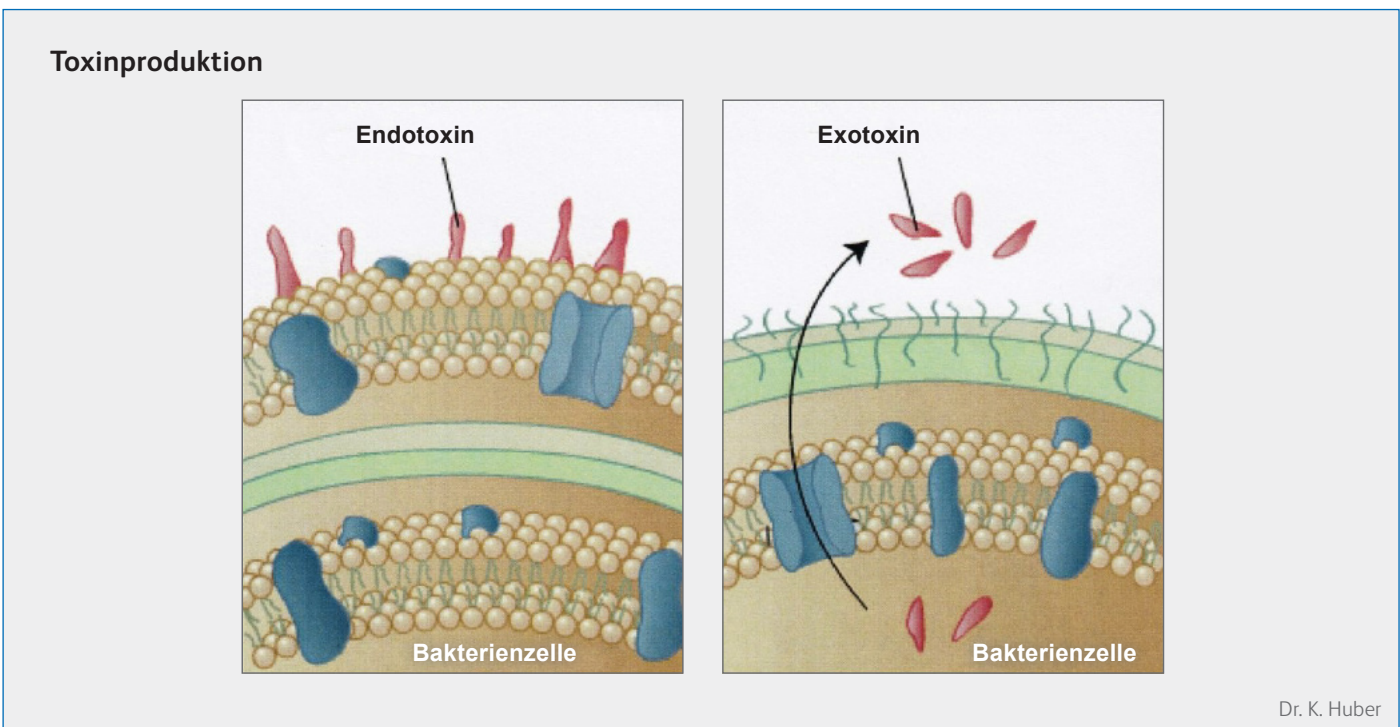


Abbildung 10: Bakterielle Virulenzfaktoren Endo- und Exotoxine.

Tabelle 2a-c gibt einen Überblick über wichtige grampositive und gramnegative Bakterien und häufige durch sie verursachte Infektionen. Bei den grampositiven Bakterien sind vor allem Staphylokokken und Enterokokken als Erreger nosokomialer

Infektionen häufig, Streptokokken verursachen vor allem auch ambulant erworbene Infektionen (Tab. 2a) (PEG-Empfehlungen 2010 und 2018, Pitt 2007).

Tabelle 2a–c: Wichtige grampositive und gramnegative Infektionserreger und häufigste durch sie verursachte Infektionen (PEG-Empfehlungen 2010 und Leitlinie 2018; Ala' Aldeen 2007, et al. Mims et al. 2004).

a) Wichtige grampositive Bakterien und Infektionen		
Gattung	Art	Bemerkungen / Infektionen
Kokken		
<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i>	Hautflora, einzige Koagulase-produzierende Staphylokokken-Art; Pneumonien, Sepsis, Wundinfektionen, Abszessbildung, Hautinfektionen wie Furunkel, Karbunkel, Impetigo; Mastitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Harnwegsinfektionen
	<i>S. epidermidis</i>	Hautflora, Koagulase-negativ; v. a. Wundinfektionen, Sepsis, Affinität zu Plastikmaterial (Venenkathetersepsis)
Vorkommen: Haut und Schleimhaut, Nasen-Rachen-Raum, Magen-Darm-Trakt Resistenzen: Penicillinase (Beta-Lactamase)-Bildung; Methicillin-Resistenz (MRSA und MRSE: Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> und <i>S. epidermidis</i>)		
<i>Streptococcus</i>	<i>S. pyogenes</i>	A-Streptokokken: Scharlach, Tonsillitis, Otitis media, Sinusitis, Hautinfektionen
	<i>S. agalactiae</i>	B-Streptokokken; Neugeborenenpneumonie, -sepsis, -meningitis
	<i>S. pneumoniae</i>	Pneumokokken; v. a. Pneumonien, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media
	Viridans-Streptokokken	Vergrünende Streptokokken; Endocarditis lenta
Vorkommen: Haut und Schleimhaut, Nasen-Rachen-Raum Resistenzen: Penicillin- und Makrolid-Resistenz, aber eher selten		
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i>	Darmflora; Harnwegs-, Wund-, intraabdominelle Infektionen, Endokarditis
	<i>E. faecium</i>	v. a. Infektionen der Bauchhöhle (intraabdominelle Infektionen, z. B. Peritonitis); Sepsis
Vorkommen: Darmbakterien Resistenzen: Vancomycin-Resistenz; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken		

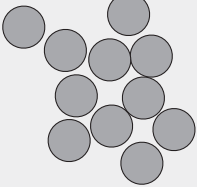
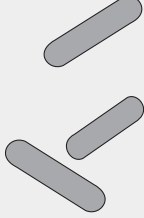

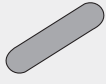

b) Wichtige gramnegative Erreger: Nonfermenter und Infektionen		
Gattung	Art	Bemerkungen
Stäbchen		
<i>Pseudomonas</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Hospitalkeim, oft nach vorangegangener Antibiotikatherapie oder bei geschwächter Immunabwehr; nosokomiale Pneumonien/Beatmungspneumonien, Sepsis, Wundinfektionen, Infektionen bei Verbrennungen, Harnwegsinfektionen, Otitis externa, Augeninfektionen, Mukoviszidose
<i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i>	s. o. insbesondere bei „späten“ nosokomialen Pneumonien, Beatmungspneumonien (VAP)
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>S. maltophilia</i>	s. o. vor allem nosokomiale Pneumonien/ VAP, Mukoviszidose
Vorkommen: Respirationstrakt Resistenzen: Beta-Lactamasen und zahlreiche andere Resistenzformen		

c) Wichtige gramnegative Erreger: Enterobacteriaceae und Infektionen		
Gattung	Art	Bemerkungen
Stäbchen		
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>	Kolibakterien, häufigste aerobe/fakultativ anaerobe Art im menschlichen Darm; ambulante und nosokomiale Infektionen: Harnwegs-, Atemwegs-, Wundinfektionen; intraabdominelle Infektionen, Sepsis u. a.
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>	Klebsiellen: ambulante und nosokomiale Infektionen (von Beginn an), v. a. Atemwegsinfektionen u. a.
Vorkommen: Darmbakterien Resistenzen: Viele Beta-Lactamasen (u.a. Extended-Spectrum Beta-Lactamasen [= ESBL], Carbapenemasen)		
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i>	später auftretende, nosokomiale Erreger; v. a. Atemwegsinfekte u. a.
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i>	später auftretende, nosokomiale Erreger; v. a. Atemwegs-, Wundinfektionen, Sepsis, Meningitis
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>	später auftretende, nosokomiale Erreger; v. a. Atemwegs-, Harnwegs- und Wundinfektionen, Sepsis
Vorkommen: Darmbakterien, Genitaltrakt Resistenzen: viele Beta-Lactamasen		
<i>Proteus</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i>	Darmflora; Harnwegs-, Atemwegs-, Wundinfektionen; Osteomyelitiden und Sepsis
<i>Providencia</i>	<i>P. rettgeri</i>	(früher <i>Proteus rettgeri</i>); Harnwegsinfektionen
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>	später auftretende, nosokomiale Erreger; Harnwegs-, Atemwegs-, Wund-, generalisierte Infektionen
Vorkommen: Darmbakterien Resistenzen: Viele Beta-Lactamasen		

Weitere Informationen zum Thema Resistenz siehe CME-Module ""Bakterielle Resistenzmechanismen - multiresistente Erreger (MRE) Teil 1 und Teil 2")

Bei den gramnegativen Bakterien dominieren Enterobacteriaceae als ursächliche Erreger nosokomialer Infektionen. Insbesondere *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* haben sich durch die Ausbildung vielfältiger Resistenzmechanismen zu gefürchteten Infektionsauslösern entwickelt, aber auch alle anderen in Tabelle 2c genannten Bakterien können schwere nosokomiale Infektionen verursachen. Besondere Therapieprobleme verursachen Nonfermenter wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (Tabelle 2b). Sie treten häufig bei Patienten auf, die schon seit längerer Zeit in der Klinik sind, antibiotisch vorbehandelt wurden oder in ihrer Immunabwehr geschwächt

sind. *Pseudomonas aeruginosa* wird häufig bei Patienten mit Beatmungspneumonien nachgewiesen und bei Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen (Bronchiektasen, Mukoviszidose). *Acinetobacter baumannii* ist ein gefürchteter Erreger bei den sogenannten „späten“ nosokomialen Pneumonien, wenn Patienten bereits über einen längeren Zeitraum auf der Intensivstation behandelt wurden (PEG-Empfehlungen 2010 und 2018, Ala'Aldeen 2007, Mims et al. 2004). Eine Übersicht zu wichtigen Erregern nosokomialer Infektionen zeigt Abbildung 11.

Wichtigste Erreger nosokomialer Infektionen		
Grampositive Kokken	Grampositive Enterobakterien	Anaerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Enterokokken 	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> indolpositive <i>Proteus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp. 	<i>Bacteroides fragilis</i> 
	Gramnegative Nonfermenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> 	<i>Clostridium difficile</i> 

Dr. K. Huber

Abbildung 11: Häufigste Erreger nosokomialer Infektionen, charakterisiert nach Morphologie, Sauerstoffbedarf und Gram-Färbung..

Biofilmbildende Bakterien

Viele Bakterien leben in einer Gemeinschaft mit komplexen Strukturen, die von einer Polysaccharidmatrix umgeben ist – einem sogenannten Biofilm. Diese Filme entstehen nicht nur in Wasserrohren und auf Flusskieseln, sie existieren auch im menschlichen Körper wie etwa auf Prothesen, Kathetern oder Kontaktlinsen. Auch ganze Organe können betroffen sein, so sind Biofilm-bildende *Pseudomonas aeruginosa* für die chronischen und gegen Antibiotika häufig resistenten pulmonalen Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten verantwortlich, die oft zu deren Tod führen. Obwohl Biofilme in der Natur allgegenwärtig sind, wird ihre klinische Bedeutung in der Medizin häufig unterschätzt. Bei vielen bakteriellen Infektionen schützen sich die Erreger durch die Bildung von Biofilmen vor dem Immunsystem. Biofilme werden mit einer Reihe von Infektionen in Verbindung gebracht. Beispiele hierfür sind Osteomyelitis, Wundinfektionen, bakterielle Endokarditis, Parodontitis, Urethritis, Prostatitis, Zahnkaries, Periimplantitis sowie chronische Mittelohrentzündung bei Kindern (Hall-Stoodly et al. 2006). Fremdkörper-assoziierte Infektionen entstehen durch mikrobielle Kontamination und Besiedlung von Kathetern, Implantaten und medizinischen

Instrumenten. Kunststoffe in der Medizintechnik führen zu einer Verschärfung der Biofilm-Problematik. Als Ausgangspunkt der beteiligten Mikroorganismen gelten die Hautoberfläche von Krankenhauspersonal und Patienten, der Kontakt von Austrittsstellen, Konnektoren mit Leitungswasser, weitere Quellen aus der Umgebung, Wasserleitungen von Krankenhäusern, zahnärztliche Behandlungseinheiten, Dialyse-Ausrüstung oder schwer zu reinigende Endoskope (Donlan 2001). Abhängig von dem verwendeten Medizinprodukt und der Verweildauer kommen grampositive und gramnegative Bakterien sowie Pilze als Einzel- oder Multi-Spezies-Biofilm vor. Beispiele für häufig beteiligte Erreger sind *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* (Donlan 2001). Besondere Risikofaktoren stellen Systeme mit großen Oberflächen und mit Hautdurchtrittsstellen dar. Beispiele für häufig von Fremdkörper-assoziierten Infektionen betroffene Medizinprodukte sind Venenkatheter, künstliche Herzklappen, Gelenkprothesen, Peritonealdialyse-Katheter, Herzschrittmacher, Endotrachealtubi, Stimmprothesen, Zerebrospinalflüssigkeit-Shunts und Zahnimplantate (Hall-Stoodly et al. 2006).

Häufige nosokomiale Infektionen und ihre Erreger

Im Rahmen der EPIC-Studien (Extended Prevalence of Infection in intensive Care) wurde die Inzidenz nosokomialer Infektionen, die häufigsten Erreger und die am häufigsten auftretende Art der Infektionen untersucht. Patienten auf der Intensivstation haben häufiger nosokomiale Infektionen als Patienten auf der Normalstation. Häufigste Erreger sind gramnegative Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa*, bei den grampositiven Bakterien

dominiert *Staphylococcus aureus* (Vincent et al. 2009, 1995). Nosokomiale Pneumonien stehen an erster Stelle, gefolgt von nosokomialen Harnwegsinfektionen und Sepsis. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über häufige nosokomiale Infektionen und ihre Erreger, basierend auf der aktuellen S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur parenteralen Antibiotikatherapie bakterieller Infektionen bei Erwachsenen, Update 2018 (PEG Update 2018).

Tabelle 3: Häufige nosokomiale Infektionen und ihre bakteriellen Erreger. Nach S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG), Update 2018).

Diagnose	Häufigste Erreger
Pneumonien	
Nosokomial	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. und <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Verschiebung des Erregerspektrums hin zu aeroben und fakultativ anaeroben gramnegativen Stäbchenbakterien	
Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)	
Nosokomial	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner)
(postoperativ/tertiär) diffuse Peritonitis	Enterokokken (inkl. VRE)
kreislaufinstabil	Anaerobier
hohes MRE-Risiko	<i>Pseudomonas</i> spp.
(Bsp.: Nahtleckage nach Rektumsektion)	Staphylokokken (inkl. MRSA)
Selektioniertes, breites Erregerspektrum, häufig polymikrobielle Infektionen	
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cHWI)	
– kompliziert	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., andere Enterobacteriaceae,
– nosokomial	<i>P. aeruginosa</i> , Enterokokken, Staphylokokken
– Katheter-assoziiert	
Deutlich breiteres Erregerspektrum als bei primären HWI	
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)	
Komplizierte schwere Weichgewebeeinfektionen	<i>S. aureus</i> , gramnegative Erreger, Anaerobier u. a. auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
a) bei mehreren Komorbiditäten	Oft auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
b) plus zusätzlich Neutropenie und Fieber	
Grampositive Erreger, aber auch gramnegative und Anaerobier	
Sepsis nosokomial	
Infektionsherd unbekannt	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , Enterokokken, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Infektionsherd Atemwege	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, Anaerobier, <i>Pseudomonas</i> spp.
Infektionsort Harnwege	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., Enterobacteriaceae

Literatur

Abbott A. Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. Decades-old assumption about microbiota revisited. *Nature News*. 8 Jan. 2016; <https://www.nature.com/news/scientists-bust-myth-that-our-bodies-have-more-bacteria-than-human-cells-1.19136>

Ala' Aldeen D. Bacterial pathogenicity. In: *Medical Microbiology*. Greenwood D et al. (Eds.) 18th ed. Churchill Livingstone. Elsevier Ltd. 2007

American Academy of Microbiology: FAQ - Human Microbiome, January 2014. 13. January 2014; <http://www.allthingsgenomics.com/blog/2014/1/13/american-academy-of-microbiology-faq-human-microbiome-january-2014>

American Microbiome Institute, a new public and non-profit institution focused on gut microbiota research and education. 10. December 2014; <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/the-american-microbiome-institute-a-new-public-and-non-profit-institution-focused-on-gut-microbiota-research-and-education/>

Barer MR. *Medical Microbiology*. Greenwood D et al. (Eds.) 17th ed. Churchill Livingstone. Elsevier Ltd. 2007

Donlan RM: Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7(2):277–81

Geffers C, Gastmeier P. Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. *Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System*. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(6):87–93

Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006;296(2):202–11

Mims' *Medical Microbiology*, 2004; Eds Mims CA et al. 3rd Ed. Mosby. Elsevier Ltd.

Mims' *Medical Microbiology*, 2012; Eds. Goering RV et al. 5th Ed. Elsevier Ltd.

Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG). S2k Leitlinie. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018. www.p-e-g.org/econtext/Leitlinien

Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG). Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. *Chemother J* 2010;19:179–255

Pitt TL. Classification, identification and typing of micro-organisms. In: *Medical Microbiology*. Greenwood D et al. (Eds.) 17th ed. Churchill Livingstone. Elsevier Ltd. 2007;3:39

Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59–65

Robert Koch-Institut (RKI). Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Krankenhausinfektionen und Antibiotikaresistenz. Stand 14. November 2017; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/FAQ/FAQ_node.html

Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016;164(3):337–40

Sherwood L, Willey J, Woolverton C. *Prescott's Microbiology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education 2013

Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11(4):227–38

Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–9

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639–44

Weiterführende Literatur s. CME-Module
"Bakterielle Resistenzmechanismen – multiresistente Erreger (MRE) Teil 1 und Teil 2"