

Biomorphologie der Infektionsherde in rezidivierenden Mandelentzündungen

Biomorphology of the Bacterial Invasion in Chronic Pharyngotonsillitis

Autoren

A. Swidsinski¹, Y. Dörffel², V. Loening-Baucke¹, S. Swidsinski³, A. G. Schmidt⁴, H. Scherer⁵, C. Bessler⁵, Ö. Göktas⁵

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Tonsillitis
- polymikrobielle Infektionen
- Fokussanierung
- Tonsillektomie

Key words

- polymicrobial infections
- tonsillitis
- antibiotica
- FISH
- invasive bacteria
- bacterial biofilms

eingereicht 13. Februar 2008
akzeptiert 15. April 2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1077300
Online-Publikation: 18. 7. 2008
Laryngo-Rhino-Otol 2008; 87:
776–782 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexander Swidsinski
Leiter des molekular-
genetischen Labors für
polymikrobielle Infektionen
und mukosale Pathogene
Charité
10098 Berlin
alexander.swidsinski@
charite.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die vorliegende Untersuchung sollte klären, ob Rezidive von Mandelentzündungen durch neu aufgetretene Infektionen oder Reaktivierung fortbestehender Infektionsherde entstehen.

Material und Methoden: Tonsillengewebe wurde mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung auf invasive Bakterien untersucht. Eingeschlossen wurden 90 Patienten mit chronisch-rezidivierender Tonsillitis/Epipharyngitis im Alter von 13 Monaten bis 38 Jahren. Alle Patienten waren antibiotisch vorbehandelt und wurden elektiv im symptomfreien Intervall operiert.

Ergebnisse: In 83% der Mandeln wurden ergiebige invasive Bakterienherde gefunden: Wäh-

rend bei Kleinkindern die diffuse Infiltration der Tonsillen überwog, nahmen mit zunehmendem Alter lokal-invasive Prozesse wie Abszesse, Fissuren und oberflächliche Infiltration des Epithels kontinuierlich zu. Alle Infektionsherde waren polymikrobiell und enthielten bis zu 10 verschiedene Spezies. Die Keimzahl in den Infektionsherden betrug mehr als 10^{12} Bakterien/ml.

Schlussfolgerung: Die chronische Tonsillitis ist ein Resultat fortbestehender polymikrobieller Infektionsherde. Die Kooperation verschiedener Bakterienarten ermöglicht Bakterienkonglomeraten, die antibiotische Behandlung zu überstehen. Solange es zum Versagen der antibiotischen Therapie bei Sanierungsversuchen polymikrobieller Herde kommt, bleibt eine operative Therapie unvermeidbar.

Einleitung

Die Pharyngotonsillitis ist eine häufige Erkrankung des Kindesalters [1]. Wenn hinter der Mehrheit der akuten Formen Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A oder Viren vermutet werden, sind die chronisch rezidivierenden Verläufe ein Rätsel. Bakterien, die man aus Rachenabstrichen von Gesunden und Patienten mit chronischer Pharyngotonsillitis isoliert, unterscheiden sich nicht. Der normale Rachenraum ist von einer zahlreichen und vielfältigen Bakterienflora besiedelt. Hier findet man saprophytäre aber auch fakultativ pathogene Mikroorganismen wie Aktinomyzeten, Haemophilus sp., Neisserien und andere. Selbst β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A sind in 8 bis 40% der Abstriche von Gesunden zu finden [2,3]. Die Isolation einzelner Erregerarten bei Abwesenheit von Symptomen besitzt daher weder einen diagnostischen noch prädiktiven Wert und kann nicht zum Verständnis der Rezidivneigung beitragen.

Die vorliegende Arbeit sollte prüfen, ob Rezidive durch Reinfektionen oder fortbestehende Infektionsherde entstehen. Hierfür wurden Paraffinschnitte entnommener Mandeln auf Zeichen bakterieller Invasion untersucht. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatten zumindest 5 Episoden einer eitrigen Mandelentzündung mit antibiotischer Therapie in der Anamnese. Die Operationen wurden elektiv im symptom- und antibiotikafreien Intervall durchgeführt. Wenn die eitrigen Herde tatsächlich saniert waren, dürften sich keine invasiven Bakterien im Material der entnommenen Mandeln finden. Zum Nachweis von Bakterien wurde die 16/23S RNA Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) eingesetzt. Jedes Bakterium besitzt 10^3 bis 10^5 Ribosomen. Jedes Ribosom ist mit einer RNA-Kopie ausgestattet. Einige Abschnitte der ribosomalen RNA sind universell für alle Eubakterien, andere sind gruppen- oder speziesspezifisch. Kurze DNA-Segmente, die als Spiegelbilder zur ribosomalen RNA hergestellt und mit Fluoreszenz-Farbstoffen markiert sind, wurden als FISH-

Sonden verwendet. Gibt man synthetisch hergestellte FISH-Sonden auf bakterienhaltiges Untersuchungsmaterial, binden sich diese an Ribosomen entsprechend ihrer Spezifität. Ausgesuchte Bakteriengruppen werden sichtbar und können im Verhältnis zueinander und zur Gewebemorphologie dargestellt werden.

Material und Methoden



Patienten

Untersucht wurden Tonsillen- und Adenoidgewebeproben von 90 Patienten im Alter von 13 Monaten bis 38 Jahren, die sonst verworfen worden wären. Als Operations-Indikation dienten wiederholte Pharyngotonsillitiden: 5×/jährlich, 4×/jährlich in den letzten 2 Jahren, 3×/jährlich in den letzten 3 Jahren. Patienten mit Notoperationen, Obstruktion der oberen Luftwege und Cor pulmonale wurden ausgeschlossen. Die Eingriffe wurden elektiv im symptomfreien Intervall, frühestens 4 Wochen nach der letzten antibiotischen Behandlung durchgeführt. Die Gewebeproben wurden in Carnoy-Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet [4]. Folgende FISH-Sonden wurden zur Identifizierung der Bakterien verwendet: Eub338 (alle Bakterien, *Eubacteria*); *Gamma-Proteobacteria*: Aer66 (*Aeromonas*), Ebac (*Enterobacteriaceae*), Ec1531 (*Escherichia coli*), Haeinf (*Haemophilus influenzae*), Stema1 (*Stenotrophomonas maltophilia*), Ps (*Pseudomonas*), PseaeA (*Pseudomonas aeruginosa*), PseaeB (*Pseudomonas aeruginosa*), AcAc (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*); *Beta-Proteobacteria*: Bet42a (*Beta-Proteobacteria* inkl. *Neisseria*), Burkho (*Burkholderia*), Burcep (*Burkholderia cepacia*); *Epsilon-Proteobacteria*: Arc1430 (*Arcobacter*), Hpy-1 (*Helicobacter pylori*); *Firmicutes*: LGC (*Firmicutes*), Erec482 (*Clostridium coccooides* – *Eubacterium rectale*), Lach (Untergruppe von Erec, einschl. *Lachnospira multipara*), Chis150 (*Clostridium histolyticum*), Clit135 (*Clostridium lituseburense*-Gruppe, einschl. *Clostridium difficile*), Ehal (Untergruppe von Erec einschl. *Eubacterium hallii*), Ecy1 (*Eubacterium cylindroides*), Efaec (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus sulfuricus*), Strc493 (*Streptococcus*-Gruppe), Lab158 (*Lactobacillus*- und *Enterococcus*-Gruppen), Strpyo (*Streptococcus pyogenes*), Enc131 (*Enterococcus*), Staur (*Staphylococcus aureus*), Veil (*Veillonella* Gruppe), Vepa (*Veillonella parvula*), Sfb (*Segmented filamentous bacteria*), Lis 637, 1255 (*Listeria*, *Brochothrix*), UroA, UroB (*Ruminococcus obeum*-Untergruppe von Erec), Phasco (*Phascolarctobacterium faecium*), Rbro (*Ruminococcus bromii*), Rfla (*Ruminococcus flavefaciens*); *Actinobacteria*: HGC (*Actinobacteria*), Cor653 (*Coriobacterium*), Ato291 (*Atopobium*, *Coriobacterium*, *Eggerthella* und *Collinsella*), Bif164, 662 (*Bifidobacteriaceae*); *Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides*: Bac303 (*Bacteroides/Prevotella*), CF319a (*Cytophaga-Flavobacteria*), Bdis656 (*Bacteroides distasonis*), Bfra (*Bacteroides fragilis*), Prin (*Prevotella intermedia*), Pogi (*Porphyromonas gingivalis*), B(T)AFO (*Tannerella forsythensis*); Ser1410 (*Brachyspira*), Borr4 (*Borrelia*); *Fusobacteria*: Fuso (*Fusobacterium* spp.). Die Namen der FISH-Sonden wurden angegeben, wie in der probeBase online Datenbank (<http://www.microbial-ecology.net/probebase/credits.asp>) hinterlegt. Dort findet sich auch die genaue Beschreibung der Sonden [5].

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sowie die Identifizierung und Quantifizierung von Bakterien erfolgten entsprechend den früher publizierten Protokollen [4,6]. Obwohl die Hintergrundfluoreszenz des menschlichen Gewebes eine gute morphologische Orientierung erlaubt, wurden bei jedem Schnitt zu-

sätzliche Färbungen mit PAS, Hämatoxylin/Eosin und/oder Gram durchgeführt.

Statistik

Mittelwerte, Standardabweichung und Signifikanz der Unterschiede (ANOVA) wurden mithilfe des Statistikpakets des Excel Programmes berechnet (Microsoft Office 2000 for professionals).

Ergebnisse



Bei allen untersuchten Patienten wurden bakterielle Auflagerungen auf dem Mandelepithel gefunden. Diese Auflagerungen betrafen maximal 30% der sichtbaren Epitheloberfläche, der überwiegende Teil der Epitheloberfläche blieb bei allen Patienten bakterienfrei.

Die Bakterien waren bei 75 von 90 Patienten invasiv. Die Invasion hatte folgende Muster:

1. adhäsive Schichten mit Infiltration des Epithels und Ausbreitung der Bakterien in das darunter liegende lymphatische Gewebe,
2. Bakterienanreicherung in tiefen Fissuren mit strangförmigen Ausläufern in das angrenzende Gewebe,
3. Mikroabszesse unterschiedlicher Form und Größe,
4. diffuse Infiltration ausgedehnter Regionen des lymphatischen Gewebes.

Die Bakterienkonzentration erreichte in allen diesen Lokalisationen fokal bis zu 10^{12} Bakterien/ml.

Bakterielle Auflagerung ohne Infiltration

In 15 von 90 Patienten kontaktierten die Bakterien das intakte Epithel ohne entzündliche Reaktion in der Umgebung. Es handelte sich um einzelne Bakterien, kleine Bakteriengruppen und mehr oder weniger ausgedehnte Inseln von bakteriellen Schichten (Biofilmen), zwischen denen eine intakte Epitheloberfläche lag (● Abb. 1).

Adhärenz mit oberflächlicher Infiltration des Epithels

Dicke bakterielle Belege der Oberfläche mit Infiltration des Epithels und Ausbreitung in das darunter liegende lymphatische Gewebe wurden in 73% aller Resektate beobachtet. Im Gegensatz zu Schnitten mit adhärennten Bakterien ohne Infiltration, lagerte eine dicke Granulozytenschicht dem zerstörten Epithel auf. Die höchsten Bakterienkonzentrationen wurden an der Grenze zwischen durchbrochener Epithelschicht und aufgelagerten Granulozyten gefunden (● Abb. 2).

Fissuren

Das Mandelgewebe wurde bei 56% der Patienten von Fissuren durchquert, die mit Bakterien gefüllt waren. Die Bakterien befanden sich nicht nur im Inneren der Fissur, sondern infiltrierten die Umgebung als bizarre Ausläufer (● Abb. 3).

Mikroabszesse

Mikroabszesse wurden in 46% der Patienten beobachtet. Ihre Größe betrug zwischen 10 und 200 μm . Mikroabszesse bildeten mitunter die Endpunkte von Fissuren oder deren Ausläufer, traten aber auch völlig isoliert auf (● Abb. 4).

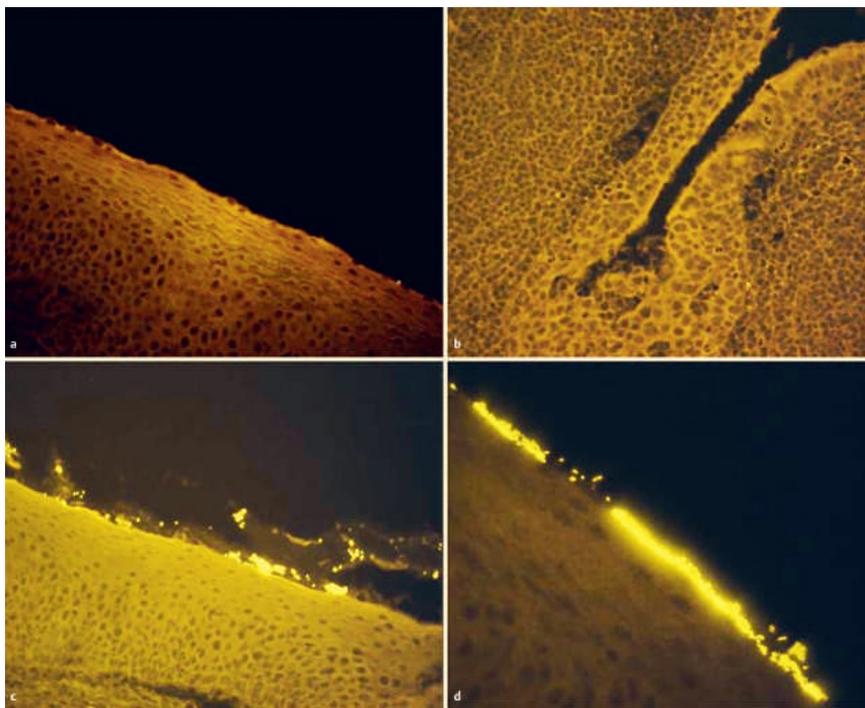


Abb. 1 Intakte Epitheloberfläche ohne (a, b) und mit aufliegenden kleinen Bakteriengruppen und bakteriellen Biofilmen (c, d, gelbe Fluoreszenz der universellen für alle Bakterien Eub 338 Cy3-Sonde) ohne Infiltration oder entzündliche Begleitreaktion. Die Aufnahmen sind mit einer Vergrößerung von $\times 200$ (a–c) und $\times 400$ (d) gemacht.

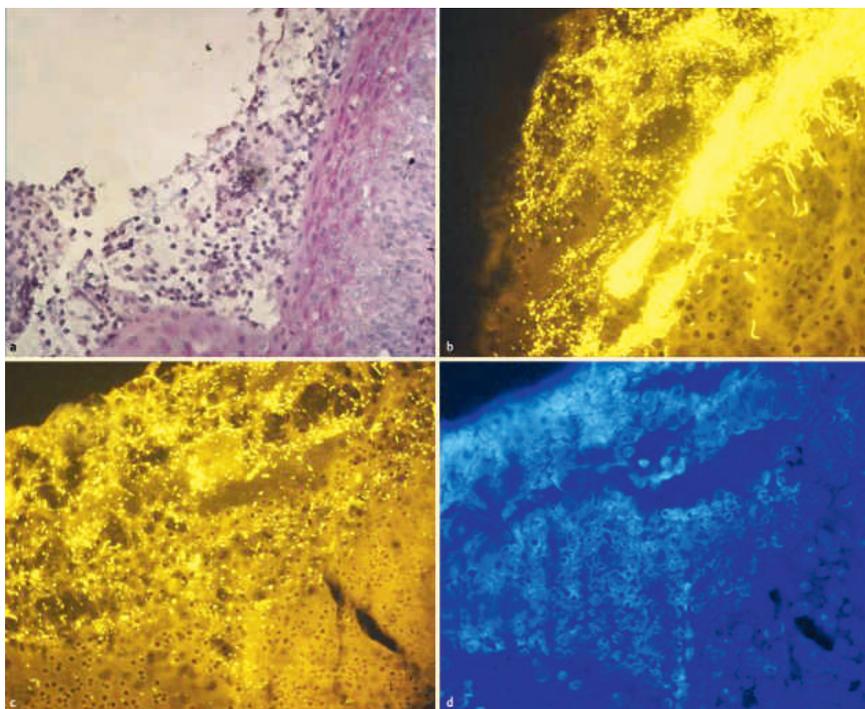


Abb. 2 Oberflächliche Auflagerungen mit partieller (a–b, $\times 400$) oder kompletter (c–d, $\times 400$) Zerstörung der Epitheloberfläche und Infiltration des darunter liegenden lymphatischen Gewebes. a (PAS-Färbung) zeigt die massive granulozytäre Reaktion. b zeigt bei gleichem Patienten, dass sich die höchsten Bakterienkonzentrationen zwischen der erodierten Tonsillenoberfläche und dem granulozytären Infiltrat befinden. Die Architektur der Epitheloberfläche in c ist komplett von Bakterien zersetzt. d demonstriert die DAPI-Fluoreszenz (unspezifische Färbung der Nukleinsäuren) des in c präsentierten mikroskopischen Feldes. Die großen blauen Schatten sind Kerne humaner Zellen. Die Epitheloberfläche verschmilzt mit einem dichten Infiltrat aus entzündlichen Zellen, die mit Bakterien vermischt sind (universelle Eub 338 Cy3-Sonde, b, c gelbe Fluoreszenz).

Diffuse Infiltration

Diffuse Infiltrationen wurden bei 44% der Patienten beobachtet. Die Bakterien lagen überwiegend einzeln und diffus im lymphatischen Gewebe der Mandeln verteilt. Jeweils 5 bis 30% (● **Abb. 5**) der Schnittoberfläche waren betroffen. Die lokale Dichte der Bakterien war sehr unterschiedlich selbst innerhalb der Gewebeprobe eines Patienten.

Zusammensetzung adhärenter und invasiver Bakterien

Alle beschriebenen bakteriellen Herde waren grundsätzlich polymikrobiell (● **Abb. 6**). Die Vielfalt der Bakterien war groß. In einzelnen Mikroskopiefeldern kamen bis zu 10 verschiedene

Bakteriengruppen vor. Die Vielfalt an Bakterien war größer in Regionen mit höheren Bakterienkonzentrationen, was jedoch methodisch bedingt sein könnte, da niedrige Konzentrationen den Nachweis von Bakterien-Subgruppen erschweren. Keine der einzelnen Bakteriengruppen machte mehr als 30% aller Bakterien im Präparat aus. Spezies, die über 5% der Population ausmachten, sind in der ● **Tab. 1** entsprechend der Häufigkeit ihres Nachweises dargestellt. Einzelne Bakteriengruppen bildeten Muster, die zu mosaik- und ornamentähnlichen Bildern führten.

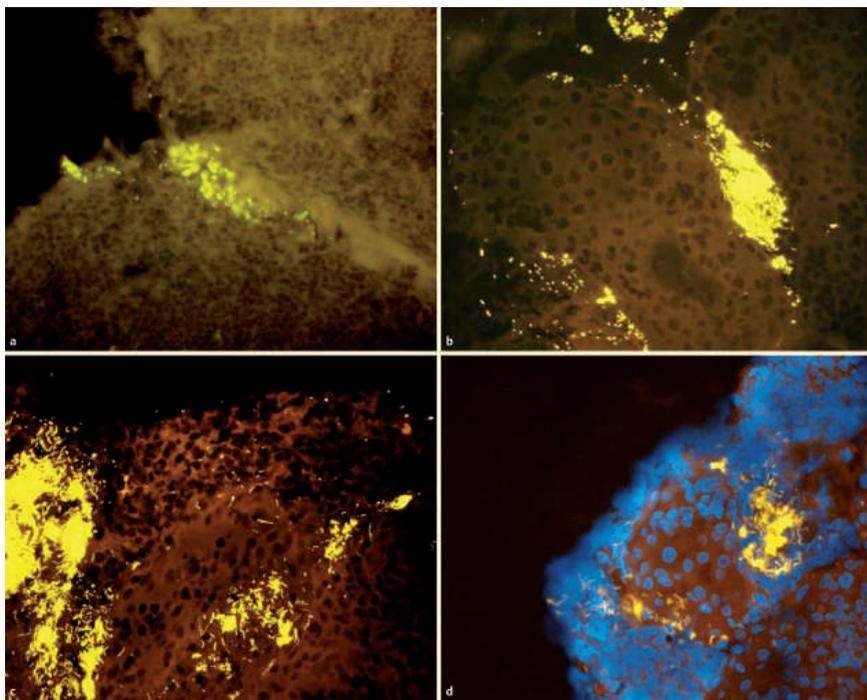


Abb. 3 Fissuren der Mandeln mit Ausläufern infiltrierender Bakterien in die Umgebung (a, b, c, d, $\times 400$, universelle Eub 338 Cy3-Sonde, gelbe Fluoreszenz). Die gelbe Fluoreszenz von Bakterien in d ist von der DAPI-Fluoreszenz der menschlichen Zellkerne überlagert, wodurch das entzündliche Infiltrat um die Bakterien herum besser sichtbar wird.

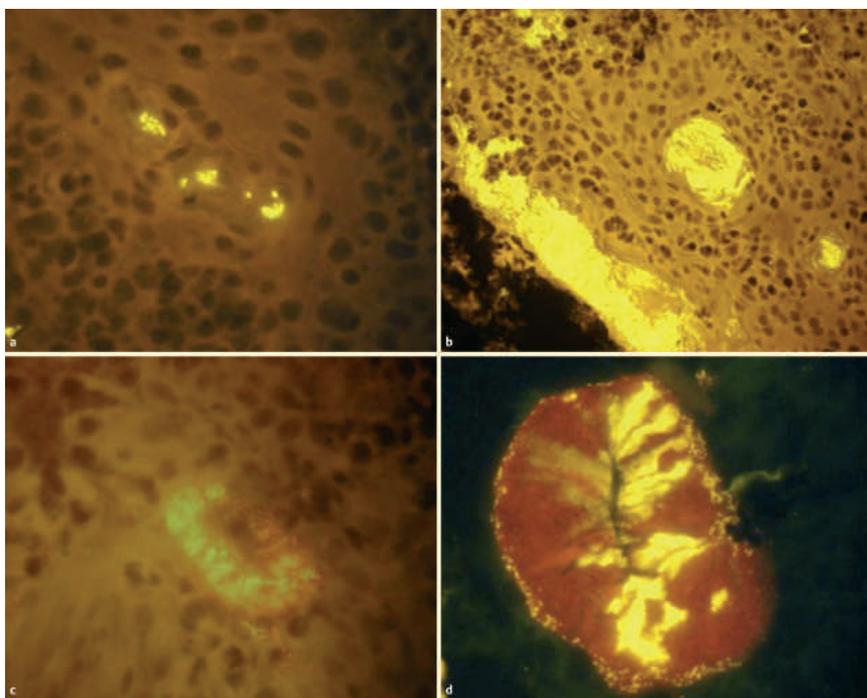


Abb. 4 Beispiele von Mikroabszessen innerhalb von Tonsillen (universelle Eub 338 Cy3-Sonde, gelbe Fluoreszenz a, c, $\times 1000$, b, d, $\times 400$).

Einige der untersuchten Bakteriengruppen (*Fusobacterium*, *Burkholderia*, *Pseudomonas*) wurden ausschließlich in adhären-ten Schichten oder oberflächlichen Infiltraten gefunden, andere beteiligten sich an der diffusen Infiltration oder an den Fissuren. Der Anteil von *Bifidobacteriaceae* (Bifi), *Clostridium histolyticum* (Chis), *Clostridium lituseburense* (Clit) war unter 1%. Wir fanden keine Bakterien folgender Gruppen: Hpy-1, Ebac, Ec 1531, AcAc, B(T)AFO, Bdis, Bfra, Borr4, Ecy1, Enc, Pogi, Phasco, Sfb, Stemal, Ser 1410, Rbro, Rfla, UroA,B.

Altersabhängigkeit der Befunde

• **Abb. 7** präsentiert das Vorkommen infektiöser Herde bestimmter Morphologie in den Altersgruppen: < 2 Jahre, 2 – < 4

Jahre, 4 – < 8 Jahre, 8 – < 15, 15 – < 25 Jahre und über 25 Jahre. Die Gruppen von < 2 Jahre, 15 – < 25 und > 25 Jahre bestanden aus 10, alle anderen aus jeweils 20 Patienten.

Eine diffuse Infiltration des lymphatischen Gewebes wurde bei fast allen Kindern unter 2 Jahren beobachtet, nahm mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab und fehlte nach dem 15. Lebensjahr vollständig. Die Mikroabszesse und Fissuren waren am häufigsten in der Gruppe der 4- bis 8-Jährigen. Fissuren fehlten bei den über 25-Jährigen. Das häufigste Vorkommen oberflächlicher Infiltrate war in der Altersgruppe der 14- bis 25-Jährigen. Oberflächliche Infiltrate waren der einzige pathologische Befund, der bei über 25-Jährigen beobachtet wurde.

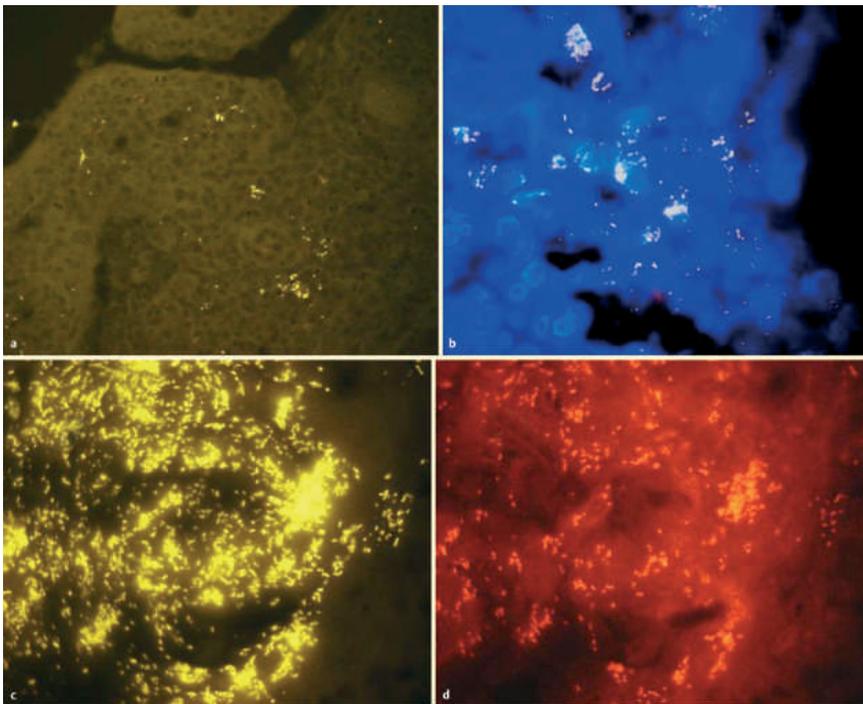


Abb. 5 Diffuse Infiltration der Mandeln (**a**, $\times 400$, **b**, **c**, **d**, $\times 1000$). Die gelbe Fluoreszenz entspricht der universellen für alle Bakterien Eub 338 Cy3-Sonde, die rote Fluoreszenz zeigt die Bacteroides-Gruppe (Bac 303 Cy 5-Sonde) an.

● **Abb. 5 a, b** zeigt simultan die Bakterien-Fluoreszenz und die Fluoreszenz der Kerne menschlicher Zellen (DAPI). Die Bakterien reichern sich in den sie phagozytierenden Zellen an. Die Abbildungen **c** und **d** zeigen das gleiche mikroskopische Bild für alle Bakterien (**c**) und Bacteroides allein (**d**). Bacteroides macht nur einen Teil der diffus infiltrierenden Bakterien aus.

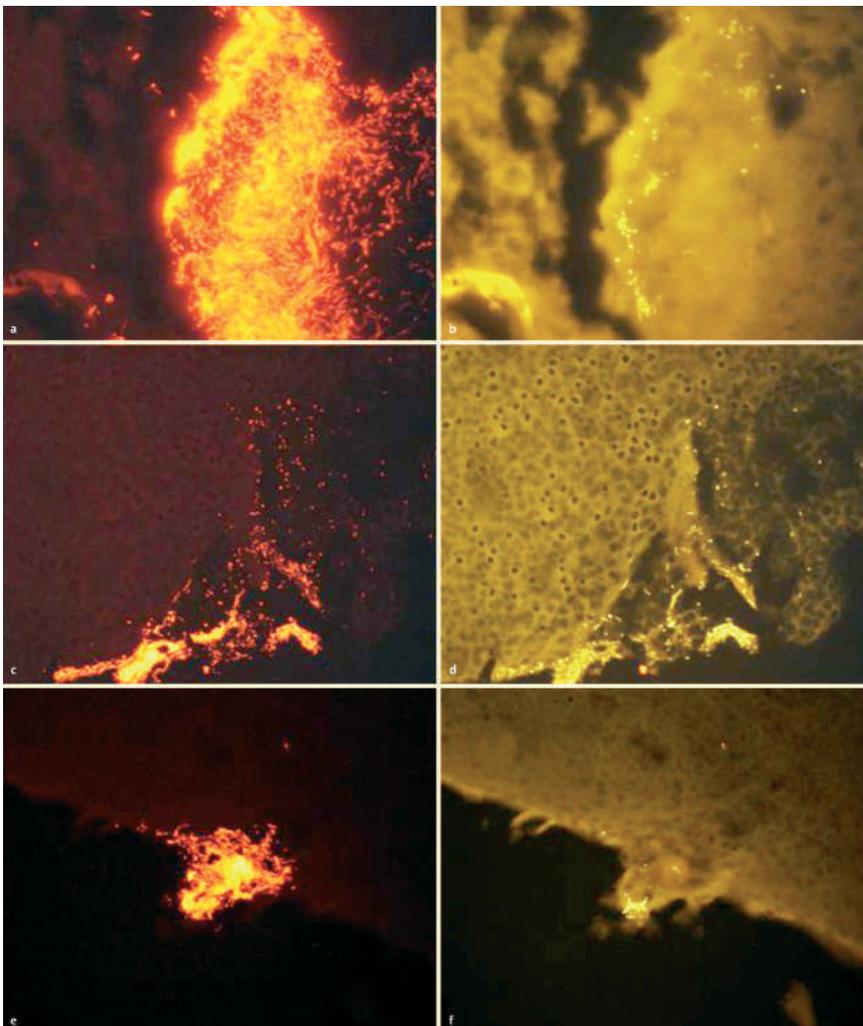


Abb. 6 Die Abbildungspaare zeigen das gleiche mikroskopische Bild, aufgenommen mit der universellen (rote Fluoreszenz, links **a**, **c**, **e**) bzw. der gruppenspezifischen Sonde (gelbe Fluoreszenz, rechts: **b** *Haemophilus influenzae*, **d** *Burkholderia*, **f** *Streptococcus pyogenes*).

Oberflächliche Invasion und Fissuren*	%	Diffuse Infiltration*	%
Fusobacteria spp. (Fuso)	36	Firmicutes (LGC)	74
Pseudomonas (Ps, Pseae A, Pseae B)	34	Streptococcus (Strc493)	74
Beta-Proteobacteria einschl. Neisseria (Bet42a)	33	Haemophilus influenzae (Haeinf)	66
Burkholderia (Burcep, Burkho)	30	Actinobacteria (HGC)	50
Lactobacillus und Enterococcus (Lab)	24	Bacteroides/Prevotella (Bac 303)	39
Veillonella group inkl. V. parvula (Veil, Vepa)	23	Cytophaga-Flavobacteria (CF 319)	34
Clostridium coccoides – E. rectale (EREC)	20	Streptococcus pyogenes (Strpyo)	11
Staphylococcus aureus (Staaur)	11	Atopobium und andere (Ato291)	6
Prevotella intermedia (Prin)	10		
Ruminococcus bromii, R. flavefaciens (Rbro, Rfla)	7		
Coriobacterium group (Cor653)	6		
Listeria, Brochothrix (Lis 637, 1255)	4		

* Bakterien mit diffuser Infiltration des lymphatischen Gewebes waren auch in Fissuren und oberflächlichen Infiltrationen zu finden, jedoch nicht umgekehrt.

Tab. 1 Zusammensetzung der Bakterienarten in einzelnen Lokalisationen und Nachweis-häufigkeit prozentual zu allen Patienten

Diskussion

Die Tonsillektomie wurde Anfang des 20. Jahrhunderts eingeführt [7,8]. Zu dieser Zeit gab es noch keine Antibiotika, das rheumatische Fieber grassierte und war von schweren Komplikationen begleitet. Die operative Sanierung der Infektionsherde erwies sich als hocheffektiv. Das rheumatische Fieber und die vormals modischen „Fließband-Operationen“ ganzer Schulklassen gehören der Vergangenheit an. Dennoch bleiben Tonsillektomien die häufigsten HNO-Operationen bei Kindern [9–11]. Im Zeitalter potenter Antibiotika gegen alle bekannten Mikroorganismen stellt sich die Frage nach der Rationale einer chirurgischen Intervention. Was bewirkt diese und welche Vorteile bringt eine Operation im Vergleich zur antibiotischen Therapie? Besonders brisant wird diese Frage angesichts der möglichen Komplikationen von Tonsillektomien wie zum Beispiel der Nachblutung und insbesondere Nachblutungen mit Todesfolge, wie aktuell aus Österreich berichtet. Hinzu kommt die Unkenntnis der Ursachen für Rückfälle. Die klassische Mikrobiologie war bisher nicht imstande, Risiken für Rezidive oder auch Unterschiede in der Rachenflora von Gesunden und den zu Rückfällen neigenden Kindern aufzudecken. Man nahm deswegen die Reaktivierung der endogenen Rachenflora an. Aus dieser Sicht wäre eine operative Behandlung im symptomfreien Intervall gegen die normale Rachenflora gerichtet. Diese Ereignisse führten sogar dazu, dass die österreichische Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde speziell zu diesem Thema Richtlinien herausbrachte und die Tonsillektomie für Kinder unter 6 Jahren nicht mehr empfiehlt.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Tonsillektomie nach wie vor der Sanierung persistierender Infektionsherde dient. Bei allen Kindern unter 8 Jahren und in 90% der Patienten im Alter von 8–25 Jahren fanden sich Herde einer lokal-invasiven bakteriellen Infektion wie: die diffuse Durchsetzung größerer Areale des lymphatischen Gewebes mit Mikroorganismen, der Durchbruch des oberflächlichen Epithels und die Infiltration des darunter liegenden lymphatischen Gewebes, Bakterien in tiefen Fissuren mit den sich von hier ausbreitenden bakteriellen Ausläufern sowie bizarre Mikroabszesse. Die Bakterienkonzentration in diesen Herden war trotz vorausgegangener antibiotischer Therapie sehr hoch und konnte mehr als 10^{12} Bakterien/ml erreichen. Das Eindringen von Bakterien in das Gewebe wurde von einer entzündlichen Reaktion begleitet. Granulozyten umhüllten die Stellen der Invasion. Dazwischen lagen mit phagozytierten Bakterien gefüllte Makrophagen. Die Morphologie infiltrativer Prozesse war altersabhängig. Die diffuse Infiltration des Tonsillengewebes hatte ihren Gipfel im Kindesalter < 2 Jahre,

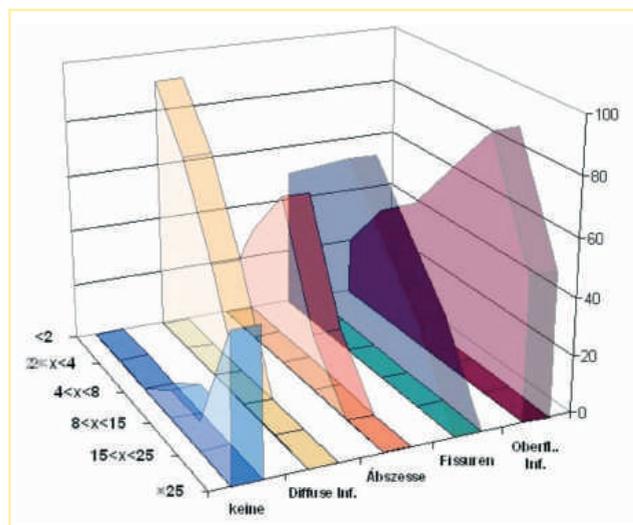


Abb. 7 Altersabhängigkeit infektiöser Herde bestimmter Morphologie ($p < 0,01 - 0,001$; ANOVA für alle untersuchten Parameter).

tiefe Fissuren waren für 4- bis 8-Jährige typisch. Die oberflächliche Infiltration des Epithels überzog bei Jugendlichen. Generell nahm mit dem Alter die Häufigkeit tiefer infiltrativer Prozesse ab, während die Häufigkeit oberflächlicher Läsionen zunahm. Die bakterielle Invasion und die entzündliche Reaktion fehlte bei 10% der Jugendlichen (8–25 Jahre) und 50% der Erwachsenen (> 25 Jahre), was für die wachsende Immunkompetenz und potenzielle Heilbarkeit rezidivierender Mandelentzündungen spricht. Warum versagt dann die antibiotische Therapie bei einzelnen Kindern?

Seitdem Pasteur und Koch die Jagd auf Infektionserreger eröffneten, blieb das geistige Instrumentarium zur Erfassung und Behandlung infektiöser Krankheiten gleich. Damals aufgestellte Kriterien, die als Koch'sche Postulate bekannt sind, verlangen die Isolierung eines Keims aus dem pathologischen Prozess und die experimentelle Erzeugung der Krankheit mit der isolierten „Reinkultur“. Diese Forderungen sind im Mund-Rachenraum nicht umsetzbar. Die Bakterienkulturen aus Rachenabstrichen sind grundsätzlich Mischkulturen. Einschlägige Untersuchungen der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass polymikrobielle Gemeinschaften andere Eigenschaften als Monokulturen haben. Durch das Zusammenwirken einzelner Spezies können polymikrobielle Gemeinschaften Antibiotika widerstehen, während die gleichen Bakterien in Monokulturen effizient abgetötet werden. Die Isolierung einzelner Komponenten aus den polymikro-

biellen Gemeinschaften und ihre Resistenztestung sind daher von begrenztem Aussagewert [12].

Unsere Untersuchungen zeigen, dass nicht nur die Oropharyngealflora, sondern auch die einzelnen invasiven Infektionsherde eine komplexe mikrobielle Struktur aufweisen. Gleich, ob es sich um oberflächliche Infiltrate des Epithels, Fissuren, Abszesse oder diffuse Durchsetzungen der Mandeln handelt – jeder dieser Herde enthält bis zu 10 verschiedene Spezies, die in vielfältigen räumlichen Beziehungen zueinander stehen. Diese polymikrobielle Natur der Infektionsherde ist der Grund dafür, warum die antibiotische Therapie mitunter versagt und die chirurgische Intervention die einzige Alternative bleibt. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die gegenwärtige Situation endgültig ist. Polymikrobielle Infektionen sind eigenständige Krankheitsbilder, die ein anderes als das nunmehr 140 Jahre alte Koch'sche Instrumentarium erfordern. Hier besteht ein großer Nachholbedarf. Die Erfassung polymikrobieller Infektionen ist der erste Schritt, die Aufklärung von Wechselwirkungen auf phänotypischer und genetischer Ebene sowie die In-vitro- und In-vivo-Testung unterschiedlicher Therapieregime müssen folgen. Obwohl wir uns erst am Anfang befinden, wäre es aus klinischer Sicht schon heute möglich, prospektiv zu testen, welche Auswirkungen eine kalkulierte Therapie mit verschiedenen Antibiotikakombinationen vor Tonsillektomie auf die Sanierung polymikrobieller Herde hat, um daraus Therapieempfehlungen für die noch nicht operierten Kinder abzuleiten. Eine Aufgabe, der wir uns demnächst widmen möchten.

Fazit für die Praxis

Der Nachweis fortbestehender Infektionsherde im symptomfreien Intervall der Tonsillopharyngitis trotz vorausgehender antibiotischer Behandlungen zeigt uns, wie wichtig die operative Therapie bei Tonsillitis und vergrößerten Rachenmandeln ist. Angesichts der nicht geringen Komplikationsrate, wie z. B. Nachblutungen nach Tonsillektomie, sollte jedoch unsere Aufmerksamkeit auf neue diagnostische und therapeutische Strategien gerichtet sein.

Alternativ chirurgisch ist die Lasertonsillotomie [13, 14] als Möglichkeit zu diskutieren, konservativ ist die Suche nach neuen antibiotischen Regimen und Aufklärung der Resistenzdynamik polymikrobieller Infektionen wichtig.

Abstract

Biomorphology of the Bacterial Invasion in Chronic Pharyngotonsillitis

Background: The study investigates whether relapses of chronic pharyngotonsillitis result from new infections caused by the oro-pharyngeal microbial flora or are reactivations of persistent bacterial infections of the tonsils.

Methods: 90 patients, who were surgically treated for chronic pharyngotonsillitis (age 13 months to 38 years, at least 5 episodes of disease and antibiotic treatment in the past) were included. The surgery was performed in the antibiotic- and symptom-free period (at least 6 weeks after the last exacerbation). Sections of tonsillar tissue were investigated for invasive bacteria using fluorescence in situ hybridization (FISH) with group

and species-specific 15/23S RNA based probes.

Results: Abundant foci of invasive bacteria were found in 86% of the resected tonsils, despite previous treatment with antibiotics and absent symptoms of ongoing infection. The diffuse infiltration of the tonsils was most predominant in the younger children. Local invasive processes such as abscesses, fissures filled with pus and superficial infiltration of the tonsillar epithelium were more typical for adults. All of the foci were polymicrobial and contained up to 10 different species or groups of bacteria. The local concentrations of invasive bacteria were up to 10^{12} bacteria/ml.

Conclusions: The chronic pharyngotonsillitis is the result of persistent invasive bacterial infections. The polymicrobial nature of the infectious foci enables them to resist the antibiotic treatment and to exacerbate afterwards. The surgical treatment is unavoidable as long as antibiotic treatment fails to clear the infection.

Institutsangaben

- 1 Charité, Humboldt Universität, CCM, Klinik für Gastroenterologie, Molekular-genetisches Labor für mukosale Pathogene, Berlin, Germany (Direktor: Prof. Dr. med. H. Lochs)
- 2 Charité, Humboldt Universität, Medizinische Poliklinik, CCM, (Direktor: Prof. Dr. med. J. Scholze)
- 3 Abteilung Mikrobiologie und Infektionserologie I/II, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin (Abteilungsleiterin: Dr. med. S. Swidsinski)
- 4 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Charité, Humboldt Universität, CVK (Direktor: Prof. Dr. med. B. Hoffmeister)
- 5 Charité, Humboldt Universität, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Berlin, CCM (Direktor: Prof. Dr. med. H. Scherer)

Literatur

- 1 Baumann I. Outcome nach Tonsillektomie bei chronischer Tonsillitis. HNO 2005; 53: 405–407
- 2 Brook I. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69: 9–19
- 3 Van Staa BK, Van Den Akker EH, De Haas Van Dorsser EHM et al. Does the tonsillar surface flora differ in children with and without tonsillar disease? Acta Otolaryngol 2003; 123: 873–878
- 4 Swidsinski A. Standards for bacterial identification by fluorescence in situ hybridization within eukaryotic tissue using ribosomal rRNA-based probes. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 824–826
- 5 Loy A, Maixner F, Wagner M et al. probeBase – an online resource for rRNA-targeted oligonucleotide probes: new features 2007. Nucleic Acids Res 2007; 35: 800–804
- 6 Swidsinski A, Göktas Ö, Bessler C, Löening-Baucke V, Hale LP, Andree H, Weizenegger M, Holz M, Scherer H, Lochs H. Spatial organization of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis. J Clin Pathol 2007; 60: 253–260
- 7 Koempel J. On the origin of tonsillectomy and the dissection method. Laryngoscope 2002; 112: 1583–1586
- 8 Younis R, Lazar R. History and current practice of tonsillectomy. Laryngoscope 2002; 112: 3–5
- 9 Windfuhr JP, Remmert S. Peritonsillarabszess. Trends und Komplikationen bei der Behandlung, insbesondere bei Kindern. HNO 2005; 53: 46–57
- 10 Günzel T, Zenev E, Heinze N, Schwager K. Tonsillektomienachblutungen im Zeitraum von 1985–2001 und Erfahrungen bei der Anwendung der Lasertonsillotomie bei Kleinkindern. Laryngo-Rhino-Otol 2004; 83: 579–584
- 11 Gronau S, Fischer Y. Die Tonsillotomie. Laryngo-Rhino-Otol 2005; 84: 685–694
- 12 Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. J Clin Invest 2003; 112: 1466–1477
- 13 Helling K, Abrams J, Bertram WK, Hohner S, Scherer H. Die Lasertonsillotomie bei der Tonsillenhyperplasie des Kleinkindes. HNO 2002; 50: 470–478
- 14 Windfuhr J. Neue Instrumente zur Tonsillektomie. HNO 2005; 53: 408–411