

Vaginales Mikrobiom und Darmmikrobiom – ein Crosstalk

Vaginal Microbiome and Gut Microbiome – A Crosstalk

Autor

Werner Mendling

Institut

Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Landesfrauenklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal (Universität Witten – Herdecke)

Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 451–456

DOI 10.1055/a-1547-9613

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Werner Mendling, Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Landesfrauenklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal (Universität Witten – Herdecke), Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal, Deutschland
w.mendling@t-online.de

ZUSAMMENFASSUNG

In der Vagina der gesunden prämenopausalen Frau wurden bisher 561 verschiedene Bakterien-Arten identifiziert, darunter >30 von 261 bekannten Laktobazillus-Arten, von denen *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. iners* signifikant unterschiedlich je nach Ethnie und Individuum diverse Community State Types (CST) mit unterschiedlichen pH-Werten dominieren. Die häufigsten Bakterien sind von den Stämmen (Phyla) Firmicutes (z. B. *Lactobacillus* oder *Streptococcus*), Proteobacteria (z. B. *Escherichia* oder *Pseudomonas*), Actinobacteria (z. B. *Bifidobacterium*) und Bacteroidetes, (z. B. *Prevotella* oder *Bacteroides*). Die wichtigsten Gattungen sind neben Laktobazillen *Gardnerella* (mit 4 Arten und 13 Subspezies), *Atopobium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Dialister*, *Snethia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* u. a. In etwa 70% werden auch *Candida (C.)*-Arten, meist *C. albicans*, gefunden. Tampons beeinflussen die vaginale Mikrobiota nicht wesentlich. Das menstruelle Toxic-Schock-Syndrom kommt mit und ohne Tampons und auch bei Menstruationstassen vor.

Im Rektosigmoid sind >90% Firmicutes und Bacteroidetes, von denen neben Laktobazillen viele Gattungen und Arten in Vagina und Rektum gemeinsam vorkommen können. Im Darm bilden diese Bakterien je nach (u. a.) „Lifestyle“ kurzkettige Fettsäuren, die elementare Bedeutung für die Eubiose, Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen und die Gesundheit haben.

Die praktische und empfohlene Diagnostik gynäkologischer Infektionen und der sexuell übertragbaren Dysbiose Bakterielle Vaginose (BV) ist nicht die bakteriologische Kultur, sondern das Nativpräparat aus dem Fluor mit 400-facher Phasenkontrastmikroskopie. Die „klassischen“ sexuell übertragbaren Genitalinfektionen können heute mit Nuklear-amplifikations-Techniken nicht-kulturell identifiziert werden. Die BV kann auch mit solchen Techniken anhand typischer Konstellationen von bestimmten Laktobazillen und typischen Anaerobiern zueinander diagnostiziert werden. Der häufige kulturelle Nachweis von z. B. *G. vaginalis*, Kolibakterien, Ureaplasmen, B-Streptokokken usw. ist klinisch ohne Wert und sollte unterlassen werden.

ABSTRACT

In the vagina of healthy premenopausal women are 561 different bacterial species identified, including >30 of 261 *Lactobacillus* species, of which *Lactobacillus (L.) crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* and *L. iners* dominate significantly different, ethnically and individually influenced diverse community state types (CST) with different pH values. The most common bacteria are those of the phyla Firmicutes (f. i. *Lactobacillus* or *Streptococcus*), Proteobacteria (f. i. *Escherichia* or *Pseudomonas*), Actinobacteria (f. i. *Bifidobacterium*) and Bacteroidetes (f. i. *Prevotella* or *Bacteroides*). The most important genera are besides *Lactobacilli Gardnerella* (with 4 species and 13 subspecies), *Atopobium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Dialister*, *Snethia*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* and others. Also *Candida (C.)* species are found in about 70%, mostly *C. albicans*. Tampons have no significant influence on vaginal infections. The menstrual toxic shock syndrome occurs with and without tampons and also with menstrual cups.

In the rectosigmoid are Firmicutes and Bacteroidetes in >90%, of which *Lactobacilli* and many other genera and species occur simultaneously in both vagina and rectum.

They produce in the gut depending of life style and other factors short chain fatty acids with fundamental importance for eubiosis, inhibition of proinflammatory cytokines and health.

The recommended practical diagnosis of gynecological infections and the sexually transmitted dysbiosis Bacterial vaginosis (BV) is 400-fold phase contrast microscopy. „Clas-

sical“ sexually transmitted gynecological infections are today diagnosed by non-cultural nuclear amplification techniques. BV can also be diagnosed by typical constellations of special lactobacilli and typical anaerobes in their relation to each other. The common cultural identification of f. i. G. vaginalis, Coli-bacteria, ureaplasma, B-streptococci and others is without any clinical value and should not be carried out.

Das menschliche Mikrobiom

Seit Jahren wird im Human (und Vaginal) Microbiome Project die Gesamtheit der Mikroorganismen des menschlichen Körpers erforscht.

Mit der Möglichkeit, durch Gensequenzierung viel mehr Bakterien-Arten differenzieren zu können als zuvor durch Kulturen, hat sich das Verständnis von der Keimbiedlung dramatisch geändert. Der gesunde Mensch hat mit zurzeit mindestens 2000 identifizierten Arten und mit etwa 200 g Masse mehr Bakterien als Körperzellen [1, 2], die bakteriellen Gene des Dickdarms überschreiten das menschliche Genom um den Faktor 100. Die Mikrobiota des Darms ist für die Modulation von Gesundheit und Krankheit aller Organsysteme verantwortlich und wird als eigenes Organ im Körper verstanden, das mit den zahlreichen Bakterien-Arten und ähnlich vielen Virus-Arten und Bakteriophagen wesentlich unsere Gesundheit beeinflusst. Ohne diese „Mitbewohner“ wäre der Mensch totkrank.

Moderne molekularbiologische Techniken führen ständig zur Entdeckung zahlreicher Arten in der Scheide, die bisher mit den üblichen Methoden der Keimanzüchtung auf Nährmedien nicht bekannt waren. Außerdem wurden Arten differenziert, von denen man bisher glaubte, es handle sich um Laktobazillen oder Streptokokken, die in Wirklichkeit aber bei Störungen der Scheide eine Rolle spielen, z. B. *Atopobium vaginae*.

Die normale vaginale Mikrobiota der gesunden Frau während der Geschlechtsreife

Laktobazillen

Milchsäure bildende Bakterien der Gattung *Lactobacillus* tragen schon beim Säugling in hohem Maß zur Gesundheit und zur Entwicklung eines gesunden Immunsystems bei.

Zwar kommen einzelne *Lactobacillus*-Arten in geringen Mengen in jedem Alter in der Scheide vor, aber erst der Einfluss der Eierstockhormone von der Menarche bis zur Menopause begünstigt deren Dominanz und Bedeutung.

Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferieren Zellen der Vagina vermehrt und speichern Glykogen. Progesteron, das natürliche Gestagen, das im Eierstock nach dem Eisprung gebildet wird, fördert die Zytolyse dieser Zellen. So wird Glykogen für Laktobazillen frei und von ihnen zu Glukose und Maltose gespalten. Dabei entsteht als Stoffwechselprodukt u. a. Milchsäure (Laktat) und schafft den physiologischen pH-Wert von 3,5–4,5 [3]. Der zervikale periovulatorische Schleim, Sperma und Blut haben einen pH-Wert um 7.

Laktobazillen produzieren neben Laktat auch H_2O_2 , Biosurfactants und Koaggregationsmoleküle zum Schutz vor Adhäsion fakultativ pathogener Bakterien [4].

Zurzeit sind 261 *Lactobacillus*-Spezies bekannt, die im Jahr 2020 teilweise neue Artnamen erhalten haben [5]. Sie können als grampositive Stäbchen lang oder kurz, aber auch kugelförmig (kokkoid) oder keulenförmig aussehen.

Dazu zählen die für die Vagina 4 wichtigsten, dominierenden Arten ***Lactobacillus (L.) crispatus***, der auch im Darm/Stuhl und der Mundhöhle vorkommen kann (produziert H_2O_2 und viel D-, weniger viel L-Laktat) [6], ***L. gasseri***, der auch im Darm/Stuhl und im Mund vorkommen kann (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat), ***L. jensenii*** (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat) und ***L. iners*** (produziert nur L-Laktat), aber auch in geringerer Anzahl *L. acidophilus* (produziert H_2O_2 und D- und L-Laktat). Es können weitere Arten nachgewiesen werden, wie z. B. *L. brevis*, *L. casei* (neu: *Lactocaseibacillus casei*), *L. delbrückii*, *L. fermentum* (neu: *Limosilactobacillus fermentum*), *L. johnsonii*, *L. leichmannii*, *L. minutis*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. reuteri* (neu: *Limosilactobacillus fermentum*), *L. rhamnosus* (neu: *Lactocaseibacillus rhamnosus*) und *L. vaginalis*.

Laktobazillen sind gegen die häufig verordneten Beta-Laktam-Antibiotika und Clindamycin empfindlich, weniger stark gegen Doxycyclin oder Metronidazol.

Das moderne Verständnis: viele Bakterien in gesunder Balance

Mittlerweile sind 561 bakterielle Arten (Spezies) in der gesunden Vagina durch „genomic sequencing“ identifiziert worden [7], die sich normalerweise in einer von Laktobazillen dominierten Balance befinden.

Eine Störung dieser Balance kann durch sexuelle Aktivitäten, rezeptiven Anal- vor Vaginalverkehr, Sex mit einem nicht beschnittenen Mann, Fehlen von H_2O_2 -produzierenden Laktobazillen, Herpes-simplex-Virus (HSV)-Typ-2-Antikörpern im Serum und der Ethnie/Rasse beeinflusst werden. Es gibt genetisch beeinflusst unterschiedliche Gruppen von vaginalen bakteriellen Gemeinschaften („community state types“ [CST], „vagitypes“), die bisherige Dogmen ins Schwanken bringen, weil es auch gesunde Frauen ohne Laktobazillen in der Vagina gibt, die von einem einzigen, andere von einem breiten Spektrum anderer Bakterien dominiert werden und sich gesund fühlen.

Je nach ethnischer Herkunft variieren Arten und Mengen der vaginalen Laktobazillen und somit der pH-Wert.

Von 396 nordamerikanischen Frauen zwischen 12 und 45 Jahren, die 2011 untersucht wurden, hatten weiße Frauen, entsprechend ethnisch signifikant verschiedener Zusammensetzung

ihrer Laktobazillen, einen mittleren pH-Wert von 4,2, asiatische von 4,4, schwarze von 4,7 und hispanische von 5,0! Eine signifikante Gruppe von 108 Frauen hatte gar keine Laktobazillen in der Vagina („diversity-group“). Von ihnen waren weiß 9,3%, asiatisch 17,6%, schwarz 38,9% und hispanisch 34,3% [8]. Das führt zur Frage „Was ist eigentlich normal?“.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Amsterdam erzielt [9].

Dieses mikrobiotische System ist je nach Individuum im täglichen Wechsel, erlebt kurzfristige dynamische Variationen der Mikrobiota während des Zyklus und durch das Sexualverhalten und kann auch bei häufigen und diversen sexuellen Aktivitäten (z. B. Analverkehr) relativ stabil in einer Balance sein [10].

Es ist anzunehmen, dass zukünftig noch individualisiertere Analysen, die nicht nur auf „Schubladen“ von CSTs basieren, Einblick in ein tieferes Verständnis der Balance und Dynamik geben und vielleicht auch nutzbar zu machen sind, wenn es um die Frage geht, wie und wann eine BV entsteht und welchen Einfluss eine solche Dysbiose zu welchem Zeitraum vor, bei oder nach der Implantation bzw. im Verlauf einer Schwangerschaft auf eine spätere Fehl- oder Frühgeburt hat.

Hormonale Verhütungsmittel, wie z. B. Ovulationshemmer, imitieren je nach Hormonmenge und -art in etwa die natürlichen Hormoneinflüsse, sodass unter ihrem Einfluss in der Scheide ähnliche Bedingungen wie unter dem natürlichen ovariellen Zyklus vorherrschen.

Während des Menstruationszyklus schwankt der pH-Wert geringfügig innerhalb der physiologischen Grenzen, weil am Anfang des Zyklus entsprechend den hormonellen Einflüssen (Proliferation der Epithelzellen mit Glykogenbildung unter Östrogen-, Zytolyse unter Progesteroneinfluss) weniger und vor der Regel viele Laktobazillen vorhanden sind.

L. iners kommt zwar auch in der gesunden Scheide vor, nimmt aber bei Störungen des Gleichgewichtes (Dysbiose im Gegensatz zur Eubiose) zu und verdrängt dann *L. crispatus* [11]. *L. iners* bildet ein Stoffwechselprodukt, das dem Vaginolysin von *G. vaginalis* ähnelt [12]! Manche Laktobazillus-Arten scheinen also nicht per se „gut“ zu sein!

Bei 181 asymptomatischen, prämenopausalen estnischen Frauen wurde erstmals mit moderner Technologie auch auf Pilze in der Scheide untersucht. Dabei fand man in ca. 70% der Proben Candidaarten (neben im Mittel 7,8 Pilz-Arten), bei denen es sich in knapp 68% um *Candida albicans* handelte [13]. Diese Kolonisation war vom Vorhandensein oder Fehlen von Laktobazillen oder von Lifestyle-Faktoren unabhängig!

Candida-Arten kommen typisch bei Frauen vor, deren Vagina unter dem Einfluss von Östrogen steht, weil *Candida albicans* Östrogenrezeptoren hat und vom Zucker profitiert, der ohne Östrogene und Laktobazillen kaum gebildet wird. Deshalb bekommen Kinder und Frauen ohne Hormonsubstitution nach den Wechseljahren keine Vaginalmykosen, selbst wenn sie (seltener und in geringerem Ausmaß als prämenopausal) vaginal kolonisiert sein sollten. Hautmykosen im Vulva- oder Leistenbereich sind bei entsprechender Disposition aber in jedem Alter möglich [14].

Das intestinale und das vaginale Mikrobiom werden langfristige individuell durch die Genetik (Ethnie, Genpolymorphismen u. a.), Ernährung (z. B. „afrikanisch“-ballaststoffreich: viel

kurzkettige Fettsäuren, „amerikanisch“-ballaststoffarm: wenig kurzkettige Fettsäuren, viel tierisches Protein und Fett), die Epigenetik (Sport, Bewegung, Rauchen, Lifestyle), Hormone, Antibiotika oder sexuelle Aktivitäten, STI u. a. beeinflusst.

Tampons beeinträchtigen die mikrobielle Besiedlung der Vagina nicht signifikant und begünstigen keine vaginalen Infektionen, obwohl das auch von Gynäkologen gelegentlich falsch behauptet wird [15].

Staphylococcus aureus kommt transient in 10–30% der Fälle vaginal vor, lediglich etwa 1% der Stämme bilden aber das Superantigen Toxic-shock-syndrom-Toxin-1 (TSST-1). Die Toxinbildung wird von einem vaginal hohen pH-Wert (also z. B. bei Bakterieller Vaginose) und von Sauerstoffzufuhr in die eigentlich anaerobe Scheide begünstigt (z. B. durch zu häufigen Tamponwechsel!). Ein TSS entsteht, wenn noch keine Antikörper gegen dieses Antigen gebildet worden sind. Etwa 80% der Teenager haben bis zum 14. Lebensjahr allerdings bereits TSST-1-Antikörper entwickelt und werden nie ein TSS bekommen, der Rest kann sie trotz Exposition nicht bilden. Menstruierende Frauen sind aus noch unklaren Gründen empfindlicher für die Entstehung eines menstruellen TSS (mTSS) als andere Menschen. Menstruationstassen aus Silikon, besonders solche mit größerem Auffangvolumen, begünstigen das Wachstum von *Staphylococcus aureus*-Biofilmen. Sie verblieben in vitro am Material, wenn die Tasse nur – wie von den meisten Herstellern empfohlen – mit Wasser abgespült wurde. Eine Liegedauer von 4–8 Stunden pro Tampon und 8, nicht 12 Stunden, pro Menstruationstasse scheint deshalb vernünftig. Zu häufiger Wechsel oder zu lange Liegedauer von Tampons oder Menstruationstassen und Sauerstoffzufuhr begünstigen ein mTSS [16].

Gleiche Bakterien in Vagina und Darm

Viele dieser Bakterien (und *Candida*-Arten) einschließlich der Laktobazillen können gleichzeitig im Mund und im Rektum vorkommen. So fanden z. B. Petricevic et al. [17] bei 30 schwangeren Frauen in 75% der Fälle mit nicht-kulturellen Methoden Laktobazillen sowohl in der Scheide als auch im Rektum, die in den meisten Fällen gleichartig waren. Bei einem Viertel der Frauen wurden solche Laktobazillen gleichzeitig in Mund, Vagina und Rektum nachgewiesen. Solch eine Konstellation gilt als besonders protektiv gegen das Entstehen oder Rezidive von BV [18].

In der gesunden Vagina können 10 Phyla (Phylum = Stamm) von Bakterien gefunden werden [7]:

- Firmicutes mit 227 Arten (39,4%): u. a. 39 Laktobazillus-Arten, 29 Streptokokkus-Arten u. a.
- Proteobacteriae in 150 Arten (25,8%), darunter Enterobacteriaceae (18 Arten) und Pseudomonadaceae (18 Arten)
- Actinobacterien mit 101 Arten (17,4%)
- Bacteroidetes mit 74 Arten (12,7%), darunter >50% Prevotellaceae und Bacteroidaceae

Die häufigsten vaginal vorkommenden Arten sind mit über 95% Anteil 36 *Lactobacillus*-Arten, 30 *Corynebacterium*-Arten, 30 *Prevotella*-Arten und 28 *Streptococcus*-Arten mit unterschiedlich hoher Konzentration zwischen 10^8 – 10^{12} /ml. Die wichtigsten Gattungen sind *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Me-*

gasphera, Mobiluncus, Ureaplasma (U.), Mycoplasma (M.) u. a. Als Erreger urogenitaler Infektionen wird von den Mykoplasmen und Ureaplasmen einzig *M. genitalium* als Verursacher einer Infektion angesehen [19], *U. urealyticum*, *U. parvum* und *M. hominis* sind Trittbrettfahrer bei Dysbiose und erhöhtem pH-Wert.

Inzwischen sind 13 Subspezies von 4 Gardnerella-Arten identifiziert worden [12]: Gardnerella (*G.*) vaginalis mit 4 Stämmen, von denen nur 2 die für BV typische Sialidase bilden können, *G. piovii*, auch Sialidase produzierend, sowie *G. leopoldii* und *G. swidsinskii*, die das nicht können.

Von allen in der Vagina möglichen Bakterien-Arten kann nur ein kleiner Teil mit herkömmlichen Kulturmethoden nachgewiesen werden. Die Anaerobier dürften in hohem Maß bereits während des Transportes ins Labor absterben.

Die dominierenden Gattungen im Rektosigmoid sind Bacteroides, Clostridium, Alistipes, Parabacteroides, im Coecum Escherichia, Enterococcus, Lactobacillus u. a. Das häufigste Bakterium im Darm ist mit einem Anteil von 5–20% Faecalibacterium prausnitzii [20].

In den verschiedenen Abschnitten sind in unterschiedlicher Menge und Verteilung auf Mund, Pharynx, oberen Ösophagus, Magen, Jejunum und Ileum, Coecum und Rektosigmoid >90% aus den Phyla Firmicutes und Bacteroidetes [20]:

- Firmicutes: Genera (Gattungen) Clostridium, Eubacterium, Lactobacillus, Faecalibacterium, Roseburia, Ruminococcus
- Bacteroidetes: Genera Bacteroides und Prevotella
- Proteobacteria: Genera Escherichia, Shigella, Helicobacter
- Actinobacteria: Genera Bifidobacterium, Atopobium, Corynebacterium
- Verrucomicrobiota: Genus Akkermansia
- Fusobacteria: Genus Fusobacterium.

Gemeinsam in Darm und Vagina sind folgende Vorkommen üblich [20]:

- Firmicutes: Gattungen Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Megasphera u. a.
- Bacteroidetes: Gattungen Prevotella, Bacteroides u. a.
- Proteobacteria: Gattungen Escherichia, Haemophilus, Pseudomonas, Helicobacter u. a.
- Actinobacteria: Gattungen Atopobium, Bifidobacterium, Corynebacterium u. a.
- Fusobacteria: Gattungen Fusobacterium, Leptotrichia, Snethia

Oral zugefügte Laktobazillen sind 1–2 Wochen später auch in der Vagina identifizierbar und bleiben es noch 1–2 Wochen länger, als sie eingenommen werden [21].

Letztlich bedeutet das alles, dass es bei der Frage, ob eine mikrobielle Störung oder Erkrankung der Scheide vorliegt, nicht wie bei typischen STI auf den Nachweis eines Bakteriums oder Virustyps ankommt, sondern auf ein klinisches Bild der Scheide und ihres Fluors, das mit einer abnormalen Mikrobiota, die nicht von Laktobazillen dominiert wird, korreliert.

Im Darm bilden Bacteroidetes die kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids/SCFAs) Acetat und Propionat, Firmicutes Butyrat aus unverdaulichen Kohlenhydraten. Wichtig ist da-

bei die Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio, die von Makrophagen, Lymphozyten, dendritischen Zellen u. a. beeinflusst wird.

Eine negative Beeinflussung dieses Systems erfolgt durch fettreiche, eine positive durch pflanzliche Ernährung und Probiotika.

Kurzkettige Fettsäuren sind wichtig für unsere Gesundheit. Sie fördern antimikrobielle Peptide, Eubiose, Laktobazillen, Toleranz und Homöostase im Darm durch Unterdrückung des Übergangs von Bakterien und Lipopolysacchariden in die Blutbahn, sie hemmen proinflammatorische Zytokine und fördern PGE₂, IL-10 und spezielle T-Zellen.

Umgekehrt fördern SCFAs in der Vagina Dysbiose und Inflammation, sie hemmen dort Laktobazillen.

Diese Prozesse sind in der Vagina bisher aber kaum erforscht [20]. Mit Sicherheit ist die Interaktion zwischen der vaginalen Mikrobiota und den immunologisch kompetenten dendritischen Vaginalepithelzellen (Langerhans-Zellen) auch im Zusammenspiel mit kurzkettigen Fettsäuren komplexer als der naive Gedanke, dass dort „ein Bakterium zuviel“ eine bestimmte Krankheit hervorruft.

Bakterielle Vaginose (BV)

Die BV ist mit Frühgeburt, Zervizitis (Gebärmutterhalsentzündung) und Salpingitis (Eileiterentzündung, Pelvic Inflammatory Disease/PID) sowie gynäkologischer und geburtshilflicher postoperativer Infektmorbidität verbunden (z. B. Eileiterentzündung nach Einlegen eines Intrauterinpeessars, Infektion einer Dammsrischwunde oder Uterusentzündung im Wochenbett).

Die diagnostischen Kriterien der BV sind („Amsel-Kriterien“ nach Richard Amsel [22]): grau-weißer Fluor, fischiger Geruch, pH > 4,5 und mindestens 20% „Schlüsselzellen“ im mikroskopischen Nativpräparat. Die BV ist mit einem erhöhten Risiko für die Akquise sexuell übertragbarer Infektionen (STI) durch Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Herpes-simplex-Virus-Typen 1 oder 2, HIV und High-risk-Typen humaner Papillomviren verbunden und umgekehrt.

BV – die verlorene Balance

Die Abnahme der Zahl von Laktobazillen und die Zunahme von *G. vaginalis*, zahlreichen anaeroben Bakterienarten und von Mykoplasmen sind typisch für die BV. Mit kulturellen Methoden werden bei BV die Gattungen Gardnerella, Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Mobiluncus, Mycoplasma, Ureaplasma und Peptostreptococcus nachgewiesen, die die gesunde Scheide mit Mengen von 10²–10⁵/ml besiedeln, bei BV aber in Mengen von 10⁶–10¹²/ml vorkommen können. Laktobazillen sind stark reduziert, *L. crispatus* wird durch *L. iners* verdrängt.

Kultur-unabhängige Methoden offenbaren aber viel mehr Arten bei BV. Clostridiales, Bakterielle Vaginose – assoziierte Bakterien (BVAB)-1, -2 und -3, Atopobium (*A.*) vaginae, Megasphera, Leptotrichia, Dialister, Eggerthella, Peptinophilus lacrimalis und andere Bakterien, aber auch *L. iners* scheinen eine größere Rolle in der Entstehung der BV zu spielen als nur

Gardnerella, Mobiluncus oder Mycoplasma. Keine BV ist bakteriell der anderen genau gleich.

Entscheidend zum Verständnis der BV ist: Nicht die Kenntnis verschiedener Bakterien-Arten ist zur Diagnose wichtig, sondern allein das mikroskopisch sichtbare Fehlen von Laktobazillen und das typische Schlüsselzell-Phänomen, weil die gleichen Bakterien-Arten auch (in geringerer Menge) bei Frauen ohne BV zu finden sind [11, 22, 23].

Polymikrobielle bakterielle Biofilme bei Bakterieller Vaginose

Man weiß erst seit etwa 2000, dass sich Bakterien-Arten beim Menschen ab einer kritischen Mindestmenge und -zusammensetzung (quorum sensing) zu einem bakteriellen Biofilm organisieren können. Er haftet Geweben oder auch Fremdkörperimplantaten im Körper oberflächlich an und ist mit Antibiotika kaum angreifbar. Bei BV treten strukturierte Biofilme an der Vaginalwand auf, die auch an Epithelzellen im Urin dieser Frauen und ihrer Partner zu finden sind. Sie werden also sexuell übertragen. Die „clue cells“ (Schlüsselzellen) haben ihren Ursprung im Biofilm der Vaginalwand [24]. Diese Biofilme bestehen zum größten Teil ihrer Masse aus *G. vaginalis* und *Atopobium vaginae*, aber auch aus Laktobazillen und anderen Bakterien. Kein Biofilm ist dem anderen in seiner Zusammensetzung genau gleich.

Die Entstehung einer BV wird von genetischen und äußeren Faktoren beeinflusst. Bakterien in Mund, Rektum und Vagina interagieren je nach genetischer Disposition der Frau. Rezeptiver Oralsex, digitale vaginale Penetration, rezeptiver Analverkehr vor Vaginalverkehr, Rauchen und schwarze Hautfarbe sind signifikante Risikofaktoren für BV [18].

Die Biofilme werden mit einer leitliniengerechten Therapie mit z. B. Metronidazol nicht beseitigt und scheinen so die Ursache für die hohe Quote von Rückfällen von 30% nach 3 Monaten und 60% nach 6 Monaten zu sein. Es gibt aber auch Fälle mit spontan gut erholtem Laktobazillussystem.

Die Beschneidung des Mannes ist mit einem signifikanten Abfall anaerober Bakterien, besonders Clostridiales und Prevotellaceae verbunden und reduziert das Risiko für Herpes genitalis, Trichomoniasis und BV. Frauen mit behandelter BV haben ein hohes Risiko für Rückfälle von BV, wenn sie mit dem gleichen Partner ohne Kondombenutzung wieder verkehren.

Eine Partnerbehandlung bei BV nutzt der Frau jedoch zurzeit nicht, vermutlich, weil die Biofilme persistieren [11, 24].

Bakteriologische Untersuchungen („Abstriche“) zur Fluordiagnostik sind oft irreführend!

Das alles bedeutet, dass der Nachweis von z. B. *Escherichia coli* oder *Gardnerella vaginalis* in einer Kultur klinisch unbedeutend ist! Das ist aber nicht neu und steht seit vielen Jahren in den Empfehlungen zur Fluordiagnostik [23, 25].

Leider werden bei der Abklärung von Fluor häufig kulturelle Untersuchungen im Labor veranlasst, meist, weil die Untersu-

chenden nicht in der zur Diagnostik empfohlenen mikroskopischen Beurteilung des Nativpräparates (international empfohlen: Phasenkontrastmikroskopie 400-fach) während ihrer Weiterbildung fit gemacht worden sind! Solche „Abstriche“ führen aber fast immer zum kulturellen Nachweis von Normalbefunden! Bspw. ist der Nachweis von „Darmflora“ wie *Escherichia (E.) coli* oder *Enterococcus faecalis* unbedeutend und in der Scheide normal. Der Nachweis hat also nichts mit unhygienischem Verhalten oder Notwendigkeit der Behandlung mit Antibiotika zu tun! Solche Bakterien wachsen sehr gut auf den Nährmedien an und werden eben leichter nachgewiesen als die zahlreichen nicht kultivierbaren anaeroben Bakterien, die neben Laktobazillen die Scheide dominieren. Dieses diagnostische Fehlverhalten ist nach eigener Auffassung das größte Problem im Alltag und führt zu unzähligen unnötigen antibiotischen „Therapien“, die erfolglos sind und somit zur Morbidität der Frauen und zu deren psychischem Stress beitragen, obendrein werden die Kosten für Medikamente exorbitant vermehrt.

Das mikroskopische Nativpräparat bleibt für die klinische Diagnostik die Methode der Wahl!

Trotz der verwirrenden Artenmenge und der technologischen Bestimmungsmöglichkeiten ist die phasenkontrastmikroskopische Betrachtung des Nativpräparates aus vaginalem Fluor zusammen mit der Bestimmung des pH-Wertes zur klinischen Unterscheidung einer normalen oder abnormalen vaginalen Mikrobiota die signifikant überlegene Methode [26].

Welche Bakterien im Genitaltrakt verursachen keine Vulvovaginitis/Zervizitis und sollen deshalb bei kulturellem Nachweis nicht antibiotisch „behandelt“ werden?

Das sind alle 13 *Gardnerella*-Arten und -Subspezies, *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken) (außer nach Leitlinie intrapartal zum Schutz vor der Early-onset-Sepsis des Neugeborenen), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* und viele andere „Darmkeime“, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum* [19] und viele weitere.

Welche Erreger verursachen im Urogenitaltrakt Infektionen?

Das sind neben den sexuell übertragbaren Erregern/Infektionen (*Neisseria gonorrhoeae*/Gonorrhoe, *Treponema pallidum*/Lues, *Haemophilus ducreyi*/Ulcer molle, *Chlamydia trachomatis* Serotypen D–K/urogenitale Chlamydieninfektion und Serotypen L₁–L₃/Lymphogranuloma venereum, *Mycoplasma genitalium*/urogenitale Mykoplasmeninfektion und *Trichomonas vaginalis*/Trichomoniasis) nur die fakultativ pathogenen Erreger *Streptococcus pyogenes*/A-Streptokokken-Vulvovaginitis, Puerperalsepsis, streptococcal TSS (und andere) [27] und *Candida albicans* (und wenige andere)/Vulvovaginalkandidose [14].

Es sind neue, nicht Kultur-basierte Techniken zur Diagnostik genitaler Infektionen auf dem Markt, z. B. DNA-gestützte Tests zum Nachweis typischer Konstellationen von *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, Bakterielle Vaginose-assoziiertes Bakterium (BVAB)-2 und Megashera-Phylo-type 1 oder 2 und einigen *Candida*-Arten (z. B. BD MAX™ Vaginal Panel, Becton and Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Hier kommt es also auf eine typische Konstellation und nicht den Einzelnachweis an!

Die „Vaginom“-Bestimmung, bei der möglichst viele vaginale Bakterien mit nicht kultureller Technik nachgewiesen werden, bedarf im Einzelfall einer fachlich versierten Interpretation und ist nach eigener Auffassung noch nicht praktisch und einfach verwertbar.

Die Kultur-basierte Bestimmung der vaginalen Mikrobiota und der individuellen Stoffwechseleigenschaften z. B. der *Lactobacillen* („Vaginalstatus“) kann besser in die gute oder weniger gute Funktionalität der Vaginalflora schauen, bedarf aber auch der kenntnisreichen Interpretation [6].

Interessenskonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Almeida A, Mitchell AL, Boland M et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* 2019; 568: 499–468
- [2] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533
- [3] O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and Microbicidal Lactic Acid When *Lactobacilli* Dominate the Microbiota. *PLoS One* 2013; 8: e80074
- [4] Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: S437–S443
- [5] Zheng J, Wittouck S, Salvetti E et al. Taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70: 2782–2858
- [6] Mendling W, Schwiertz A. Das vaginale Mikrobiom. *Frauenarzt* 2021; 62: 40–48
- [7] Diop K, Dufour J-C, Lavoisier A et al. Exhaustive repertoire of the human vaginal microbiota. *Human Microbiome Journal* 2019; 11: 100051. doi:10.1016/j.humic.2018.11.002
- [8] Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 4680–4687
- [9] Borgdorff HHM, van der Veer C, van Houdt R et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS one* 2017; 12: e0181135
- [10] Gajer P, Brotman RM, Bai G et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Sci Transl Med* 2012; 4: 132ra52. doi:10.1126/scitranslmed.3003605
- [11] Mendling W. Normal vaginal microbiota and bacterial vaginosis. *Laboratoriumsmedizin/J Lab Med* 2016; 40: 239–246
- [12] Vaneechoutte M, Guschin A, van Simaey L et al. Emended description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J System Evol Microbiol* 2019. doi:10.1099/ijsem.0.003200
- [13] Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L et al. Relative abundance of the most abundant bacterial and fungal operational taxonomic units (OTU) found in the vaginal communities of 181 premenopausal women. *PLoS One* 2013; 8: e54379
- [14] Farr A, Effendy I, Frey-Tirri B et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses* 2021; 64: 583–602. doi:10.1111/myc.13248
- [15] Hickey RJ, Abdo Z, Zhou X et al. Effect of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 2013; 120: 695–704
- [16] Gille G, Eder S, Mendling W. Menstruation(hygiene) und junge Mädchen – ein Update. *Gynäkologe* 2021; 54: 131–140
- [17] Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ et al. Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 93–99
- [18] Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S et al. Extravaginal Reservoirs of Vaginal Bacteria as Risk Factors for Incident Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis* 2012; 205: 1580–1588
- [19] Horner P, Donders G, Cusini M et al. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* und *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – a positional statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1845–1851
- [20] Amabebe E, Anumba DC. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol* 2020; 11: 2184. doi:10.3389/fimmu.2020.02184
- [21] Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14–22
- [22] Strus M, Chmielarczyk A, Kochan P et al. Studies on the effect of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163: 210–215
- [23] Mendling W. Diagnostik und Therapie beim Symptom Fluor. *Frauenarzt* 2018; 59: 120–128
- [24] Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W et al. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol* 2014; 29: 567–587
- [25] Sherrard J, Wilson J, Donders G et al. 2018 European /IUSTI/WHO International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STI & AIDS* 2018; 29: 1258–1272
- [26] Romyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN et al. Utility of Microscopic Techniques and Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Vaginal Microflora Alterations. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 124–128
- [27] Donders G, Greenhouse P, Donders F et al. Genital tract GAS infection ISIDOG guidelines. *J Clin Med* 2021; 10: 2043