

MASSNAHMEN ZUR QUALITÄTSKONTROLLE**I EINFÜHRUNG**

Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted) (Mueller-Hinton-II-Bouillon, kationen-adjustiert) weist kationen-angepasste Konzentrationen an Calcium- und Magnesiumionen auf und dient zur quantitativen Empfindlichkeitsprüfung gramnegativer und grampositiver aerober Bakterien mit einer Reihe verschiedener Antibiotika.

II LEISTUNGSPRÜFUNG

1. Repräsentative Proben mit den nachstehend aufgeführten Kulturen inokulieren.
 - a. Die Röhrrchen mit sterilen Pipetten mit einer Verdünnung inokulieren, die ca. 1.000 KBE/0,1 mL enthält. Gut durchmischen.
 - b. Röhrrchen mit gelösten Verschlusskappen bei 35 ± 2 °C in einer aeroben Atmosphäre inkubieren. Ein nicht inokuliertes Röhrrchen als Wachstumskontrolle beifügen.
2. Die Röhrrchen nach 18–24 Stunden auf Anzeichen von Wachstum untersuchen.
3. Zu erwartende Ergebnisse

Organismen	ATCC	Isolierung
* <i>Enterococcus faecalis</i>	29212	Wachstum
* <i>Escherichia coli</i>	25922	Wachstum
* <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	Wachstum
* <i>Staphylococcus aureus</i>	29213	Wachstum

* Empfohlener Organismusstamm für die Qualitätssicherung durch den Anwender.

III ZUSÄTZLICHE QUALITÄTSKONTROLLE

1. Die Röhrrchen untersuchen, wie unter „Haltbarkeit des Produkts“ beschrieben.
2. Repräsentative Röhrrchen visuell überprüfen, um sicherzustellen, dass ihre Nutzung nicht durch bereits vorhandene Beschädigungen beeinträchtigt werden kann.
3. Den pH-Wert mit einem Potentiometer bei Raumtemperatur überprüfen, um festzustellen, ob die Spezifikation von $7,3 \pm 0,1$ eingehalten wird.
4. Nicht inokulierte repräsentative Röhrrchen bei 20 – 25 °C und bei 30 – 35 °C inkubieren und nach 7 Tagen auf Kontamination durch Mikroorganismen untersuchen.

PRODUKTINFORMATIONEN**IV VERWENDUNGSZWECK**

Mueller-Hinton-II-Bouillon dient bei quantitativen Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung schnell wachsender aerober und fakultativ anaerober Bakterien, die von klinischen Proben isoliert wurden. Diese Bouillon weist einen geringen Thymidin- und Thymidin-Anteil auf, und die Konzentrationen an Calcium- und Magnesiumionen sind den Empfehlungen von CLSI-Standard M7-A7 angepasst.¹

V ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG

Die Entwicklung von Labortests zur Bestimmung der Aktivität von Antibiotika ging mit der Entwicklung dieser Wirkstoffe einher. Fleming wendete 1929 eine Reihenverdünnungsmethode an, um die niedrigste Penicillinkonzentration zu bestimmen, die das Wachstum von Testorganismen in Bouillon hemmte.² Ericsson und Sherris veröffentlichten eine hervorragende Diskussion der einzelnen Empfindlichkeitsprüfmethoden und des Verhältnisses zwischen Verdünnung und Diffusionsmethoden.³

Rammelkamp und Maxon waren unter den ersten Anwendern des Röhrrchenverdünnungstests zur Ermittlung der Antibiotika-Empfindlichkeit *in vitro* von Bakterien, die aus klinischen Proben isoliert wurden.⁴ Die Entwicklung dieses Tests ergab sich aus der Notwendigkeit, in Erfahrung zu bringen, warum manche Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Infektionen nicht auf eine Penicillin-Therapie ansprachen.

Beim Röhrrchenverdünnungstest (Bouillon-Verdünnung) werden Bakterien abnehmenden Antibiotika-Konzentrationen in flüssigen Medien ausgesetzt, gewöhnlich in 2fachen Reihenverdünnungen.

Das aus Mikroorganismen, Nährmedium und Antibiotikum bestehende Gemisch wird 16 bis 20 Std. lang bei 35 °C inkubiert. Die niedrigste Antibiotikum-Konzentration, bei der kein sichtbares Wachstum erfolgt, wird als minimale Hemmkonzentration (MHK) bezeichnet.

Als Medium für Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfungen mittels Verdünnung wird gewöhnlich Mueller-Hinton-Bouillon verwendet. Dieses Medium wird mit Calcium und Magnesiumsalzen ergänzt, um korrekte MHK-Werte für Aminoglykoside und *Pseudomonas aeruginosa* zu erhalten.¹

Der 1970 in der Literatur aufkommende Begriff „microdilution“ (zu Deutsch: Mikrodilution) beschreibt mit maximal 0,1 mL Antibiotika-Lösungsvolumina durchgeführte MHK-Tests.⁵ Als Korrelationen zwischen MHK-Werten bei Mikrodilutions- und Röhrenverdünnungsmethoden werden 85 bis 96 % angegeben.^{6,7}

Die qualitative Blättchendiffusion als Verfahren für Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfungen ist seit 1966 standardisiert.⁸ Die Begründung für eine Bevorzugung der MHK-Empfindlichkeitsprüfung gegenüber der Blättchendiffusion liegt darin, dass die MHK-Empfindlichkeitsprüfung quantitative Daten liefert. Sie stellt einen Bezug zwischen der Antibiotikum-Menge, welche für die *In-vitro*-Wachstumshemmung eines Mikroorganismus erforderlich ist, und den bei verschiedenen Dosierungsbedingungen erreichbaren Konzentrationen in Blut, Urin, Zerebrospinalflüssigkeit oder Galle her. Es wurde angeregt, dass die Medikamentendosierung bei der Behandlung von systemischen Infektionen zu einer maximalen Konzentration im Infektionsbereich führen sollte, die zwei- bis viermal höher ist als der MHK-Wert, während sich bei Infektionen der Harnwege eine maximale Konzentration im Urin ergeben sollte, die 10- bis 20mal größer als der MHK-Wert ist.⁹ Allerdings hängt die Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie auch von zahlreichen anderen Faktoren ab.¹⁰

VI VERFAHRENSGRUNDLAGEN

Säurehydrolysat von Casein sowie Rindfleischextrakt liefern Nährstoffe für das Wachstum der zu testenden Mikroorganismen. Diese Bestandteile wurden auf Grund ihres geringen Thymidin- und Thymidin-Gehalts gewählt, wie aus den MHK-Werten bei *Enterococcus faecalis* und Sulfamethoxazol-trimethoprim (SXT) ersichtlich. Die Konzentrationen an Calcium- und Magnesiumionen sind angepasst, um die von CLSI¹ empfohlenen Mengen zu erhalten, die bei Aminoglykosiden und *Pseudomonas aeruginosa* korrekte MHK-Werte ergeben. Der pH-Wert wurde gemäß der Spezifikation von M7-A7 eingestellt.

Antibiotika werden in 2fachen Reihenverdünnungen in Mueller-Hinton-II-Bouillon präpariert und mit der zu testenden Kultur inokuliert, sodass sich eine Endkonzentration von 5×10^5 KBE/mL ergibt. Kommt es nach einer Inkubation bei 35 °C zu Trübung, ist dies ein Anzeichen für das Wachstum des Mikroorganismus. Die geringste Konzentration des antimikrobiellen Wirkstoffs, bei der kein Wachstum erfolgt, ist die MHK des Wirkstoffs für diesen Mikroorganismus.

VII REAGENZIEN

Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted)

Ungefähre Zusammensetzung* pro L destilliertem Wasser

Rindfleischextrakt	3,0	g
Säurehydrolysat von Casein	17,5	g
Stärke	1,5	g

*Nach Bedarf mit entsprechenden Salzen angepasst und/oder ergänzt auf 20 bis 25 mg/L Calcium und 10 bis 12,5 mg/L Magnesium bzw. auf eine erforderliche Menge zur Erfüllung der Leistungskriterien.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen: *In-vitro*-Diagnostikum.

Röhrchen mit fest sitzenden Verschlusskappen sind vorsichtig zu öffnen, um Verletzungen auf Grund von Glasbruch zu vermeiden.

Der Umgang mit mikrobiologischem Material sollte bei allen Verfahren unter Einhaltung der allgemein üblichen Vorsichtsmaßnahmen und Anwendung aseptischer Techniken erfolgen. Präparierte Röhrchen, Probenbehälter und sonstige kontaminierte Materialien nach ihrer Verwendung im Autoklaven sterilisieren und erst dann entsorgen.

Aufbewahrung: Die Röhrchen nach Erhalt bei 2 – 25 °C im Dunkeln lagern. Einfrieren und Überhitzen vermeiden. Erst unmittelbar vor Gebrauch öffnen. In den Röhrchen gemäß Kennzeichnung aufbewahrte Medien können bis zum Verfallsdatum inokuliert und für die empfohlene Zeitdauer inkubiert werden. Vor Lichteinwirkung schützen.

Halbbarkeit des Produkts: Röhrchen mit Anzeichen von Kontamination durch Mikroorganismen, Verfärbung, Eintrocknen oder sonstigen Anzeichen von Produktverfall nicht verwenden.

VIII PROBENENTNAHME UND -HANDHABUNG

Kultivierbare Proben können auf unterschiedliche Weise gehandhabt werden. Detaillierte Informationen der einschlägigen Fachliteratur entnehmen.^{11,12} Die Proben sollten vor der Anwendung von Antibiotika entnommen werden. Für einen umgehenden Transport zum Labor ist zu sorgen.

IX VERFAHREN

Mitgeliefertes Arbeitsmaterial: Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted)

Benötigtes, jedoch nicht mitgeliefertes Arbeitsmaterial: Zusätzliche Kulturmedien, Reagenzien, Qualitätskontrollorganismen und Laborgeräte nach Bedarf.

Testverfahren: Aseptisch vorgehen.

Mueller Hinton II Broth Cation-Adjusted (Mueller-Hinton-II-Bouillon, kationen-adjustiert) kann zur Inokulum-Herstellung für MHK-Tests sowie zur Herstellung von Antibiotika-Verdünnungen für das Mikrodilutions- oder Makrodilutionsverfahren verwendet werden. Einzelheiten zur Vorbereitung von Antibiotika bietet Literaturhinweis 1.

1. Standardisieren des Inokulums
 - a) Mit aseptischer Technik drei bis fünf isolierte Kolonien des selben Mikroorganismus aus einer 18 bis 24 Std. alten Platte **Trypticase-Soja-Agar** mit 5% Schafsblut (TSA II) aufnehmen und damit 5 mL Mueller-Hinton-II-Bouillon inokulieren.
 - b) Zwei bis 6 Std. lang bei 35 °C inkubieren. Die Trübung von Zeit zu Zeit mit dem McFarland-Trübungsstandard vergleichen (0,5 mL 0,048 M BaCl₂ [1,175 % Gew./Vol. BaCl₂·2H₂O] – 99,5 mL 0,18 M [0,36N] H₂SO₄ [1 % Vol./Vol.]).
 - 1) Bei vergleichbarem Trübungsgrad zu Schritt 3, Inokulieren von Antibiotika-Verdünnungen, übergehen.
 - 2) Ist die Trübung zu stark, unter aseptischen Bedingungen mit zusätzlicher Mueller-Hinton-II-Bouillon verdünnen und die Trübung erneut überprüfen. Ist die Trübung der des Standards vergleichbar, zu Schritt 3, Inokulieren von Antibiotika-Verdünnungen, übergehen.
 - 3) Ist die Trübung nicht ausreichend, die Inkubation fortsetzen. Nachdem die Trübung der des Standards vergleichbar ist, zu Schritt 3, Inokulieren von Antibiotika-Verdünnungen, übergehen.
 - 4) Suspensionen zu testender Mikroorganismen müssen innerhalb von 15 Min nach der Standardisierung verwendet werden.
2. Alternative Direkt-Inokulum-Standardisierung.
Es kann auch eine Kultur stationärer Phase verwendet werden. Bei dieser Methode wird Schritt 1b ausgelassen und einfach eine ausreichende Kolonienmenge in der Bouillon suspendiert, um eine Trübung entsprechend McFarland-Standard 0,5 zu erzielen.
3. Inokulieren von Antibiotika-Verdünnungen
 - a) Die Inokulum-Menge ist abhängig vom angewandten Verfahren.¹ Das nach dem obigen Verfahren hergestellte standardisierte Inokulum enthält ca. 1 bis 2 x 10⁹ KBE/mL. Die Endkonzentration in einer Vertiefung (bzw. einem Röhrchen) sollte 5 x 10⁵ KBE/mL betragen (und nicht KBE/Röhrchen bzw. Vertiefung).
 - b) Makrodilutionsmethode (Röhrchenverdünnungsmethode)
Beträgt das Volumen der Antibiotika-Lösung im Röhrchen 1 mL, das standardisierte Inokulum im Verhältnis 1 : 100 in Mueller-Hinton-II-Bouillon verdünnen (0,1 mL auf ein 10-mL-Röhrchen mit Bouillon). In jedes ein Antibiotikum enthaltende Röhrchen 1,0 mL des angepassten Inokulums geben sowie 2,0 mL als Wachstumskontrolle in ein steriles leeres Röhrchen.
 - c) Mikrodilutionsmethode
Bei dieser Methode werden die Antibiotika-Verdünnungen in sterilen Kunststoffschälchen mit runden oder konischen Vertiefungen vorgenommen. Das Volumen pro Vertiefung beträgt entweder 0,05 oder 0,1 mL. Beträgt das Volumen in der Vertiefung 0,1 mL, das Inokulum im Verhältnis 1 : 10 verdünnen und mit Hilfe eines Replikators pro Vertiefung 0,005 mL des Inokulums hinzugeben. Eine Vertiefung pro Schälchen sollte 0,1 mL Bouillon ohne Antibiotika enthalten (Wachstumskontrollvertiefung).

Wird für das Inokulum eine Tropfpipette (0,05 mL) verwendet, und das Volumen der Antibiotika-Lösung beträgt 0,05 mL, ergibt dies eine 1 : 2-Verdünnung. Daher wird das Inokulum im Verhältnis 1 : 100 verdünnt und in jede Vertiefung 0,05 mL hinzugegeben, um eine Endkonzentration von 5 x 10⁵ KBE/mL (5 x 10⁴ KBE/Vertiefung) zu erzielen. In eine Vertiefung mit 0,05 mL Bouillon ohne Antibiotika (Wachstumskontrollvertiefung) 0,05 mL Inokulum geben. Die Schälchen nach dem Inokulieren mit Kunststoffband oder einem fest sitzenden Deckel verschließen, um Verdunstung zu verhindern.
4. Inkubieren
Die Röhrchen oder Schälchen (maximale Stapelhöhe: vier) 16 bis 20 Std. lang bei 35 °C inkubieren (keinen CO₂-Inkubator verwenden).
Kontrollkulturen sollten bei jeder Empfindlichkeitsprüfung oder auch wöchentlich mitgetestet werden, sofern sich eine zufriedenstellende Leistung gemäß CLSI-Standard dokumentieren lässt.¹ Die korrekten MHK-Qualitätskontrollbereiche sind M100-S16 (M7) zu entnehmen, einem Bestandteil des CLSI-Dokuments M7-A7.¹

Qualitätskontrolle durch den Anwender: Siehe „Maßnahmen zur Qualitätskontrolle“.

Es sind die geltenden gesetzlichen und behördlichen und in den Akkreditierungsbedingungen festgelegten Vorschriften zur Qualitätskontrolle sowie die laborinternen Standardvorgaben zur Qualitätskontrolle zu beachten. Es wird empfohlen, die korrekten Qualitätskontrollverfahren den geltenden CLSI-Richtlinien und CLIA-Bestimmungen zu entnehmen.

X ERGEBNISSE

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) eines Antibiotikums für einen spezifischen Mikroorganismus ist die geringste Konzentration, die das Wachstum dieses Mikroorganismus noch hemmt. Wachstum ist ersichtlich aus Trübung oder Sediment. Beim Testen mancher Mikroorganismen im Hinblick auf ausschließlich Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Sulfonamide ergeben sich nicht immer klar umrissene Endpunkte. Bei Doppelverdünnungen von Trimethoprim / Sulfamethoxazol kann es zu abnehmendem Wachstum kommen. Ein derartiges Wachstumsmuster zeigt typischerweise ein offensichtlich reduziertes Wachstum und sodann entweder kleine Pellets (gewöhnlich von weniger als 1 mm Durchmesser) in den übrigen Vertiefungen oder ein offensichtlich reduziertes Wachstum und sodann eine leichte, aber dennoch bemerkbare Veränderung der Pelletgröße. In diesen Fällen ist der MHK-Endpunkt als die geringste Konzentration des Antibiotikums zu identifizieren, welche keine weitere Reduzierung der Pelletgröße oder Trübung bewirkt.

Ein Mikroorganismus ist je nach MHK-Wert entweder empfindlich, intermediär oder resistent in Bezug auf ein bestimmtes Antibiotikum. Interpretationsstandards für MHK-Werte bei verschiedenen Arzneimitteln sind im CLSI-Dokument M100-S16 (M7) aufgeführt oder können vom Arzneimittelhersteller bezogen werden.

HINWEIS: Ergänzungstabellen zum CLSI-Dokument M7-A7 mit revidierten Tabellen für Antibiotika und Interpretationsstandards werden in regelmäßigen Abständen veröffentlicht. Die aktuellen Empfehlungen sollten jeweils den neuesten Tabellen entnommen werden. Informationen zu aktuellen Publikationen sind erhältlich von der zuständigen BD-Vertretung. Das vollständige Normenwerk mit Ergänzungen ist erhältlich beim Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, Rufnummer: +1 (610) 688-0100.

XI VERFAHRENSBESCHRÄNKUNGEN

Zum Nachweis müssen die Mikroorganismen in Reinkultur vorhanden sein. Für die endgültige Identifizierung sind morphologische, biochemische und/oder serologische Tests erforderlich. Detaillierte Informationen und empfohlene Verfahren sind der einschlägigen Fachliteratur zu entnehmen.¹¹⁻¹³

Die Wirksamkeit dieses Mediums ist nicht für alle Mikroorganismen erwiesen, die u.U. von klinischen Proben isoliert werden könnten. Bei unzureichendem Wachstum, d.h. bei mit bloßem Auge nicht erkennbarer Trübung sind die MHK-Werte evtl. nicht gültig. Stets ein Wachstumskontrollröhrchen oder eine Wachstumskontrollvertiefung mittesten, das bzw. die inokulierte Medium jedoch kein Antibiotikum enthält. Ist kein Wachstum ersichtlich, den Test wiederholen oder ein alternatives Verfahren anwenden.

Mikroorganismen, die Thymin oder Thymidin erfordern, können in klinischen Proben vorliegen.¹⁴ Diese Mikroorganismen wachsen u.U. nicht in Mueller-Hinton-II-Bouillon, welche nur geringe Mengen an Thymin und Thymidin enthält. Anspruchsvolle Mikroorganismen wie *Haemophilus*, *Neisseria* und bestimmte Streptokokken wachsen in diesem Medium ebenfalls nicht bzw. nur schlecht.

Inkubationstemperaturen über der empfohlenen Temperatur von 35 °C können fälschlicherweise auf eine Empfindlichkeit methicillinresistenter Staphylokokken (MRSA) hindeuten.¹⁵ Diese Mikroorganismen sollten mit Oxacillin in Bouillon mit 2 % NaCl nach der Direkt-Inokulum-Standardisierungsmethode getestet und volle 24 Std. lang inkubiert werden.¹⁶

Eine inkorrekte Konzentration der zur Inokulation der Antibiotika-Verdünnungen verwendeten Bakteriensuspension kann zu falschen MHK-Werten führen.

Stämme von *S. aureus* und koagulasenegativen Staphylokokken mit Resistenz gegen Methicillin sind als resistent gegen Cephepe und andere Beta-Laktame zu berichten, und zwar ungeachtet des *In-vitro*-Testergebnisses.

Beta-Laktamase produzierende Staphylokokken- und Enterokokken-Stämme können inkorrekte MHK-Werte für Penicillin oder Ampicillin ergeben und sollten auf das Vorliegen von Beta-Laktamase getestet werden.¹⁷ Ein empfohlenes Verfahren ist der Einsatz von **BBL-Cefinase**-Blättchen.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit eines Mikroorganismus gegenüber einem spezifischen Antibiotikum bedeutet nicht unbedingt, dass das Arzneimittel *in vivo* wirksam ist. Bezüglich Einzelheiten zur Ergebnisinterpretation die einschlägige Fachliteratur konsultieren.^{9,10,17-22}

Für den korrekten Nachweis vancomycinresistenter Enterokokken ist eine volle 24 Std. andauernde Inkubation erforderlich. Die Röhrchen oder Vertiefungen sorgfältig im Hinblick auf schwaches Wachstum untersuchen.¹

Hochgradige Resistenz (High-Level-Resistenz) gegen Aminoglykoside ist ein Anzeichen dafür, dass eine Kombination aus einem Penicillin oder Glykopeptid plus einem Aminoglykosid keine synergistische Wirkung auf ein Enterokokken-Isolat zeigt. Tests mit hohen Konzentrationen an Gentamicin (500 µg/mL) und Streptomycin (1000 µg/mL) können für das Screening auf diese Art von Resistenz eingesetzt werden. Das Testen anderer Aminoglykoside ist nicht erforderlich, da deren Aktivität gegen Enterokokken der von Gentamicin und Streptomycin nicht überlegen ist.¹

Eine Erörterung des Nachweises gramnegativer Bazillen mit erweitertem Spektrum, die Beta-Laktamase produzieren, enthält das CLSI-Dokument M7-A7.¹

Die oben beschriebene Mueller-Hinton-II-Bouillon für schnell wachsende aerobe Krankheitserreger ist nicht geeignet für Empfindlichkeitsprüfungen anspruchsvoller Mikroorganismen. Sollen MHK-Tests für anspruchsvolle Mikroorganismen durchgeführt werden, sind Medium, Qualitätskontrollverfahren und Interpretationskriterien dem jeweiligen Mikroorganismus (z.B. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Streptococcus pneumoniae*) anzupassen.¹

Phänomen der übersprungenen Verdünnung:

Bei Bouillonverdünnung-Empfindlichkeitsprüfungen kann es gelegentlich vorkommen, dass eine Vertiefung oder Verdünnung übersprungen wird. Übersprungene Vertiefungen oder Verdünnungen unterbrechen das Wachstumsmuster (Wachstum/kein Wachstum) innerhalb einer Reihe von Vertiefungen oder Röhrchen. Infolgedessen gibt es in diesen Fällen mehrere Endpunkte in der Verdünnungsreihe eines bestimmten Antibiotikums. Das Überspringen kann durch einen beliebigen der folgenden Umstände bedingt sein: genetische Verschiedenheiten der Bakterien, Kontamination, Verfall oder Fehlen des Antibiotikums, inkorrektes Vorgehen beim Inokulieren der Vertiefungen.

MHK-Werte für Antibiotikum/Mikroorganismus-Kombinationen, bei denen Vertiefungen bzw. Verdünnungen übersprungen wurden, sollten nicht berichtet werden. Beim zuständigen Arzt nachfragen, ob ein Wiederholungstest erforderlich ist.

XII LEISTUNGSMERKMALE

Vor der Freigabe werden alle Chargen Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted) (Mueller-Hinton-II-Bouillon, kationen-adjustiert) auf ihre Leistungsmerkmale geprüft. Repräsentative Chargenproben werden mit *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) und *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) getestet, indem die Röhrchen mit ca. 1.000 KBE/0,1 mL inokuliert werden. Nach einer 18–24-stündigen Inkubation bei 35 ± 2 °C zeigen alle Organismen Wachstum.

Außerdem werden repräsentative Proben der Charge mittels Atomabsorptions-Assay oder Ionenchromatographie im Hinblick auf ihren Calcium- und Magnesiumgehalt getestet.

XIII LIEFERBARE PRODUKTE

Best.- Nr. Beschreibung

297701	BD BBL Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted), 5 mL, Packung zu 10 Röhrchen der Größe K
298268	BD BBL Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted), 5 mL, Karton zu 100 Röhrchen der Größe K
297310	BD BBL Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted), 250-mL-Flasche
297963	BD BBL Mueller Hinton II Broth (Cation-Adjusted), 400-mL-Flasche

XIV LITERATUR

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Approved standard: M7-A7. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 7th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pa.
2. Fleming, A. 1929. On the antimicrobial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br. J. Exp. Pathol. 10:225-236.
3. Ericsson, H.M., and Sherris, J.H. 1971. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect B Suppl. 217:1-90.
4. Rammelkamp, C.H., and T. Maxon. 1942. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 51:386-389.
5. Gavan, T.L., and M.A. Town. 1970. A microdilution method for antibiotic susceptibility testing: an evaluation. Am. J. Clin. Pathol. 53:880-885.
6. Harwick, H.J., P. Weiss, and F. Fekety, Jr. 1968. Application of microtitration techniques to bacteriostatic and bactericidal antibiotic susceptibility testing. J. Lab Clin. Med. 72:511-516.
7. Marymount, J.H., and R.M. Wentz. 1966. Serial dilution antibiotic sensitivity testing with the microtiter system. Am. J. Clin. Pathol. 45:548-561.
8. Bauer, A.W., W.M.M. Kirby, J.C. Sherris, and M. Turck. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol. 45:493-496.
9. Petersdorf, R.G., and J.J. Plorde. 1963. The usefulness of *in vitro* sensitivity tests in antibiotic therapy. Ann. Rev. of Med. 14:41-56.
10. Thornsberry, C. 1991. Antimicrobial susceptibility testing: general considerations, p. 1059-1064. In A. Balows, W.J. Hausler, Jr., K.L. Herrmann, H.D. Isenberg, and H.J. Shadomy (ed.), Manual of clinical microbiology, 5th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
11. Murray, P.R., E.J. Baron, J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller, and R.H. Tenover (ed.) 2003. Manual of clinical microbiology, 8th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
12. Forbes, B.A., D.F. Sahm, and A.S. Weissfeld. 2002. Bailey & Scott's diagnostic microbiology, 11th ed. Mosby, Inc., St. Louis.
13. Holt, J.G., N.R. Krieg, P.H.A. Sneath, J.T. Staley, and S.T. Williams (ed.). 1994. Bergey's Manual. of determinative bacteriology, 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
14. Maskell, R., O.A. Okubadejo. R.H. Payne, and L. Peard. 1977. Human infections with thymine-requiring bacteria. J. Med. Microbiol. 11:33-34.
15. Thornsberry, C., J.Q. Carouthers, and C.N. Baker. 1973. Effect of temperature on the *in vitro* susceptibility of *Staphylococcus aureus* to penicillinase-resistant penicillins. Antimicrob. Agents Chemother. 4:263-269.
16. Thornsberry, C., and L.K. McDougal. 1983. Successful use of broth microdilution in susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci. J. Clin. Microbiol. 18:1084-1091.
17. Thornsberry, C., T.L. Gaven, and E.H. Gerlach. 1977. Cumitech 6, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing. Coordinating ed., J.C. Sherris. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
18. Voss, S.R., and J.D. MacLowry. 1977. Antibacterial levels in various body fluids in the normal individual, p. 293-322. In D. Seligson (ed.), Sect. E, Clinical microbiology, vol 11, CRC handbook series in clinical laboratory science. CRC Press, Inc., Cleveland.
19. Datton, H.P. 1982. State of the art of antimicrobial agent susceptibility testing: A clinical microbiologist's view. ASM News 48:513-517.
20. Sahm, D.F., M.A. Neuman, C. Thornsberry, and J.E. McGowan, Jr. 1988. Cumitech 25, Current concepts and approaches to antimicrobial agent susceptibility testing. Coordinating ed., J.E. McGowan, Jr. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
21. Jorgensen, J.H., J.D. Turnidge, and J.A. Washington. 1999. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods, p. 1526-1543. In P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, and R.H. Tenover (ed.), Manual of clinical microbiology, 7th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
22. Neumann, M.A., D.F. Sahm, C. Thornsberry, and J.E. McGowan, Jr. 1991. Cumitech 6A, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing: a practical guide. Coordinating ed. J.E. McGowan, Jr. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

BD Diagnostics Technischer Kundendienst: setzen Sie sich mit Ihrer zuständigen BD-Vertretung oder www.bd.com/ds.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, MD 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

ATCC is a trademark of the American Type Culture Collection.

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2015 BD