

**Aus der Abteilung Medizinische Mikrobiologie  
(Prof. Dr. med U. Groß)  
im Zentrum Hygiene und Humangenetik  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

---

Vergleichende epidemiologische Untersuchungen zur bakteriellen  
Genese von Fieber unklarer Ursache in Ghana

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Lisa Groß  
aus  
Hannover

Göttingen 2012

**Dekan: Prof. Dr. med. Frömmel**

- I.      Berichterstatter: Prof. Dr. med. Groß**
- II.     Berichterstatter: Prof. Dr. med. Raddatz**
- III.    Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp**

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2012**

| <b>Inhaltsverzeichnis</b> | <b>Seite</b>  |    |
|---------------------------|---|----|
| <b>1</b>                  | <b>Einleitung</b>                                     | 1  |
| 1. 1                      | Mögliches Erregerspektrum von Fieber unklarer Ursache | 4  |
| 1. 1. 1                   | Enterobacteriaceae                                    | 4  |
| 1. 1. 1. 1                | Die Gattung Salmonella                                | 5  |
| 1. 1. 1. 2                | Die Gattung Escherichia                               | 7  |
| 1. 1. 1. 3                | Die Gattung Klebsiella                                | 8  |
| 1. 1. 2                   | Pseudomonadaceae                                      | 8  |
| 1. 1. 3                   | Staphylococcaceae                                     | 8  |
| 1. 1. 4                   | Enterococcaceae                                       | 9  |
| 1. 2                      | Zielsetzung der Arbeit                                | 10 |
| <b>2</b>                  | <b>Material und Methoden</b>                          | 11 |
| 2. 1                      | Patienten   | 11 |
| 2. 2                      | Material: Chemikalien                                 | 11 |
| 2. 3                      | Methoden  | 12 |
| 2. 3. 1                   | Gewinnung der Bakterienisolate                        | 12 |
| 2. 3. 2                   | Rekultivierung  | 14 |
| 2. 3. 3                   | Biochemische Differenzierung                          | 14 |
| 2. 3. 3. 1                | Gram-negative Stäbchen, Oxidase-negativ               | 14 |
| 2. 3. 3. 2                | Gram-negative Stäbchen, Nonfermenter                  | 16 |
| 2. 3. 3. 3                | Gram-positive Kokken                                  | 16 |
| 2. 3. 3. 3. 1             | Micrococcaceae  | 17 |
| 2. 3. 3. 3. 2             | Enterococcaceae/ Streptococcaceae                     | 17 |
| 2. 3. 4                   | Serologische Antigenanalyse                           | 17 |
| 2. 3. 5                   | Resistenzbestimmung                                   | 18 |
| 2. 3. 6                   | Stammsammlung   | 19 |
| <b>3</b>                  | <b>Ergebnisse</b>                                     | 20 |
| 3.1                       | St. Martin de Porres Hospital, <i>Eikwe</i>           | 24 |
| 3. 1. 1                   | Übersicht <i>Eikwe</i>                                | 24 |
| 3. 1. 2                   | Detaillierte Ergebnispräsentation <i>Eikwe</i>        | 24 |
| 3. 2                      | Holy Family Hospital, <i>Nkawkaw</i>                  | 33 |

---

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 3. 2. 1  | Übersicht <i>Nkawkaw</i>   | 33 |
| 3. 2. 2  | Detaillierte Ergebnispräsentation <i>Nkawkaw</i>   | 33 |
| 3. 3     | St. Francis de Xavier Hospital, <i>Assin Foso</i>  | 40 |
| 3. 3. 1  | Übersicht <i>Assin Foso</i>  | 40 |
| 3. 3. 2  | Detaillierte Ergebnispräsentation <i>Assin Foso</i>  | 41 |
| 3. 4     | Zusammenfassung der Erregeranzahl und<br>Resistenzlage in den drei afrikanischen<br>Krankenhäusern | 48 |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>  | 50 |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | 63 |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | 64 |

---

| <b>Abbildungsverzeichnis</b> | <b>Seite</b>   |    |
|------------------------------|--|----|
| Abb. 1                       | Schematische Darstellung der H-, Vi- und O-Antigene einer Salmonelle           | 5  |
| Abb. 2                       | Kligler-Agar in <i>Assin Foso</i>  | 13 |
| Abb. 3                       | Geographische Lage von Ghana   | 20 |
| Abb. 4                       | Geographische Lage der drei Studienorte  | 21 |
| Abb. 5                       | Kind bei der Defäkation am Strand von <i>Eikwe</i>                             | 22 |
| Abb. 6                       | St. Francis de Xavier Hospital, <i>Assin Foso</i>                              | 23 |
| Abb. 7                       | Altersstruktur der Patienten in <i>Eikwe</i>                                   | 25 |
| Abb. 8                       | Altersstruktur der Patienten mit positivem Erregernachweis in <i>Eikwe</i>     | 26 |
| Abb. 9                       | Verteilung der Erregerspezies in <i>Eikwe</i>                                  | 31 |
| Abb. 10                      | Altersstruktur der Patienten in <i>Nkawkaw</i>                                 | 34 |
| Abb. 11                      | Altersverteilung der Patienten mit positivem Malarianachweis in <i>Nkawkaw</i> | 35 |
| Abb. 12                      | Verteilung der Erregerspezies in <i>Nkawkaw</i>                                | 38 |
| Abb. 13                      | Altersstruktur der Patienten in <i>Assin Foso</i>                              | 41 |
| Abb. 14                      | Verteilung der Erregerspezies in <i>Assin Foso</i>                             | 45 |
| Abb. 15                      | Trinkwasser in <i>Assin Foso</i>   | 55 |
| Abb. 16, 17                  | Brunnen und verschmutzte Pfütze in <i>Assin Foso</i>                           | 56 |
| Abb. 18                      | Bau einer Abwasserrinne in <i>Assin Foso</i>                                   | 59 |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tab. 1 Übersicht <i>Eikwe</i>   | 24           |
| Tab. 2 Gram-negative Erreger und Resistenzen in <i>Eikwe</i>                                    | 28           |
| Tab. 3 Gram-positive Erreger und Resistenzen in <i>Eikwe</i>                                    | 30           |
| Tab. 4 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in <i>Eikwe</i>       | 32           |
| Tab. 5 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in <i>Eikwe</i>       | 32           |
| Tab. 6 Übersicht <i>Nkawkaw</i>   | 33           |
| Tab. 7 Gram-negative Erreger und Resistenzen in <i>Nkawkaw</i>                                  | 36           |
| Tab. 8 Gram-positive Erreger und Resistenzen in <i>Nkawkaw</i>                                  | 37           |
| Tab. 9 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in <i>Nkawkaw</i>     | 39           |
| Tab. 10 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in <i>Nkawkaw</i>    | 39           |
| Tab. 11 Übersicht <i>Assin Foso</i>   | 40           |
| Tab. 12 Gram-negative Erreger und Resistenzen in <i>Assin Foso</i>                              | 43           |
| Tab. 13 Gram-positive Erreger und Resistenzen in <i>Assin Foso</i>                              | 44           |
| Tab. 14 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in <i>Assin Foso</i> | 47           |
| Tab. 15 Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in <i>Assin Foso</i> | 47           |

## Abkürzungsverzeichnis

### Antibiotika

|        |                 |
|--------|-----------------|
| AMP    | Ampicillin      |
| CEFA   | Cefazolin       |
| CEFO   | Cefotaxim       |
| CEFU   | Cefuroxim       |
| CIP    | Ciprofloxacin   |
| CMP    | Chloramphenicol |
| COTRIM | Co-trimoxazol   |
| ERY    | Erythromycin    |
| GEN    | Gentamicin      |
| IMI    | Imipenem        |
| LIN    | Linezolid       |
| MER    | Meronem         |
| MEZ    | Mezlocillin     |
| OXA    | Oxacillin       |
| PENG   | Penicillin G    |
| PIP    | Piperacillin    |
| TET    | Tetracyclin     |
| TOB    | Tobramycin      |

### Antibiotika- Empfindlichkeit

|   |             |
|---|-------------|
| I | intermediär |
| S | sensibel    |
| R | resistent   |

### Weitere:

|               |  |
|---------------|--|
| BHI- Bouillon | Brain-Heart-Bouillon (=Hirn-Herz-Bouillon)                             |
| CAP           | <u>c</u> ommunity- <u>a</u> cquired <u>p</u> neumonia                  |
| DMPD          | <u>D</u> imethylphenylend <u>a</u> min                                 |
| EHEC          | <u>e</u> ntero <u>h</u> ämorrhagische <u>E</u> scherichia <u>c</u> oli |
| EPEC          | <u>e</u> ntero <u>p</u> athogene <u>E</u> . <u>c</u> oli               |

---

|              |  |
|--------------|--|
| ETEC         | enterotoxische <i>E. coli</i>  |
| FUO          | <u>F</u> ever of <u>u</u> nknown <u>o</u> ri <u>g</u> in                     |
| KNS          | koagulasenegative Staphylokokken   |
| MDG          | Millennium Development Goals   |
| MRSA         | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>                         |
| =ORSA        | <u>O</u> xacillin- <u>r</u> esistenter <u>S</u> taphylococcus <u>a</u> ureus |
| NaDi-Reagenz | 1-Naphthol und N,N-Dimethyl-1,4-phenylendiamin-<br>Lösung                    |
| SS-Agar      | Salmonella-Shigella Agar   |
| V. a.        | Verdacht auf   |



## 1 Einleitung

Beduwa Ata Aidoo ist 39 Jahre alt. Sie lebt gemeinsam mit ihren fünf Kindern in einer bescheidenen Lehmhütte in einem kleinen ghanaischen Ort. Ihr Ehemann wohnt zur Zeit in der Hauptstadt Accra, um dort Geld für die Familie zu verdienen. Das jüngste Kind ist sechs Monate alt, ein Kind ist an Malaria gestorben, eines verstarb unter der Geburt. Beduwa ist auf sich alleine gestellt. Sie hat Mühe, ihre Familie zu ernähren. Jeden Tag gibt es aus Maniok und Yam zubereitetes Fufu. Wasser holt sie jeden Morgen mit einem Krug auf dem Kopf aus einem alten, verschmutzten Brunnen. Heute Morgen fühlt sie sich unwohl. Ihr ist heiß und kalt zugleich, ihre Glieder tun ihr weh. Und sie ist zu schwach, um ihrem kleinen Sohn die Brust zu geben. Die Mägen ihrer Kinder sind leer; Beduwa ist zu kraftlos, um in der Hitze zum Markt zu laufen. Als eine Freundin vorbeikommt und sie in diesem Zustand sieht, bringt sie kurzerhand einen bekannten „Herbalist“ zu ihr, einen Wunderheiler, der verspricht die kranke Frau mit Hilfe der Götter und der Kraft der Natur innerhalb weniger Stunden zu heilen. Das nächste Krankenhaus ist weit weg. Die ärztliche Behandlung dort kann sie sich ohnehin nicht leisten. Eine Krankenversicherung hat sie für ihre Familie nicht abgeschlossen. Lieber investiert sie das Geld in Nahrung. Vertrauen hat sie in die Ärzte mit ihren befremdlichen Methoden ohnehin nicht. Der „Herbalist“ dagegen ist billig. Die Menschen hier achten ihn durch seinen Bund zu Mutter Natur. Er reibt Beduwas Nacken und Beine mit Kräutern ein. Am Abend geht es ihr noch nicht besser. Sie beginnt zu verzweifeln. Werden hier im Ort nicht so weiße „Wunderpillen“ verkauft? Wenn man sie nimmt, sollen die Schmerzen wie durch ein Wunder verschwinden, sagen die Leute. Einen Versuch ist es wert. Sie muss sich um ihre Kinder kümmern. Sie muss gesund werden. Wer würde sich um die kümmern, falls sie nicht mehr da ist? Keiner hier kann noch eine weitere Person durchfüttern, alle sind sie arm. Die Freundin besorgt ihr zwei weiße Pillen. Sie schluckt beide herunter. Mehr Tabletten nimmt sie nicht ein. Am nächsten Morgen geht es ihr besser. Die Lebensgeister scheinen zurückgekehrt zu sein. Sie ist erleichtert. Doch zwei Tage später

kommen die Beschwerden wieder. Ganz plötzlich und in noch stärkerer Ausprägung. Sogar zwei weitere weiße Pillen können nicht mehr helfen...

Die Geschichte von Beduwa Ata Aidoo ist ein Mosaik aus wahren Bausteinen. Geschichten wie diese habe ich in Ghana häufig gehört. Ghana ist arm, ein westafrikanisches Entwicklungsland. Es gibt nur wenige Krankenhäuser. Einige stehen unter kirchlicher, andere unter staatlicher Führung. Die wenigsten sind gut genug ausgestattet, um sichere Diagnostik zu leisten. Besonders Fieber unklarer Ursache (FUO) stellt in diesen Ländern eine große medizinische Herausforderung dar. Ist es durch die in Sub-Sahara-Afrika häufig vorkommende Malaria verursacht? Oder durch Bakterien? Wenn ja, durch welche Bakterien? Wie wird richtig therapiert? Während ein kranker Patient früher schlicht durch Bettruhe therapiert wurde, bestehen heute durch den Einsatz von Antibiotika gute Möglichkeiten, den Patienten zu heilen. Oftmals sind diese Medikamente in Afrika jedoch Fluch und Segen zugleich. Bei richtiger Anwendung können viele Patientenleben gerettet werden. Bei unkritischem Einsatz entwickeln Krankheitserreger schnell Resistenzen, sodass die durch ihre eigentlich sehr gute Wirksamkeit wertvollen Medikamente nicht mehr eingesetzt werden können. So geschehen in der Vergangenheit. Seit 1948 wurde in Ghana Chloramphenicol zur Typhustherapie eingesetzt. Besonders Typhus stellte hier durch vielerlei mangelnde hygienische Umstände ein großes Problem dar. Durch langjährigen unkritischen Einsatz dieser weißen „Wunderpillen“ kam es im Laufe der Jahre zu hohen Resistenzraten, sodass seither die nationalen Richtlinien zur Typhustherapie geändert wurden und Ciprofloxacin oder ein Cephalosporin empfohlen werden (Afriyie, 2009).

Nach dem Motto „Health is Wealth“ bieten Krankenkassen in Ghana seit fünf Jahren umfassende medizinische Betreuung an. 38% der Bevölkerung lockte der Beitrag von 7,92 US-Dollar im Jahr in die Versicherung, Tendenz steigend (Sarpong et al, 2009). Für Menschen wie Beduwa Ata Aidoo, die weit entfernt vom nächsten Krankenhaus wohnen, ist der Eintritt in eine Krankenkasse nicht attraktiv. Hinzu kommt, dass nach wie vor der Großteil der ghanaischen

Bevölkerung die sogenannte westliche Medizin für suspekt hält und deshalb meidet. Traditionell wurde im Krankheitsfall der „Herbalist“ aufgesucht. Der Glaube an seine oftmals erfolgreiche Behandlung wurde von Generation zu Generation weitergegeben und ist tief verankert. Heutzutage wird dieser Glaube jedoch zunehmend missbraucht. Mehr und mehr Laien geben sich als „Herbalists“ aus, ohne fundierte Kenntnisse über die Heilungskraft mancher Kräuter und Naturgüter zu haben. Um Geld zu verdienen, behandeln sie gutgläubige Menschen mit nicht wirkungsvollen Methoden und riskieren so das Fortschreiten der Krankheit bzw. den Tod des Patienten. Im Fall ernsthafter Erkrankungen sind eine Überwindung traditioneller Barrieren und Umdenken von Nöten. Diejenigen, die nicht krankenversichert sind und dennoch ins Krankenhaus gehen, müssen jede einzelne Behandlung bar bezahlen. Viele müssen lange dafür sparen oder verschulden sich und ihre Familie. Wichtige Behandlungen oder Operationen verzögern sich so. Zwar steigt die Anzahl an Krankenversicherten, in Orten mit Krankenhäusern sind häufig fast alle versichert, doch sind die aktuell etwa ein Drittel Versicherten noch nicht besonders viel. Zudem ist das Krankenversicherungssystem bereits an einigen Stellen defizitär, sodass ein erfolgreiches Weiterführen des Projekts nicht zu euphorisch gesehen werden sollte.

Beduwa Ata Aidoo hat sich billig ein Antibiotikum auf der Straße besorgt. In Ghana ist dies durch so genannte „drug trader“ möglich. Um Geld zu verdienen, stellen Privatpersonen zu Hause unter primitivsten Bedingungen Tabletten her. Zur Steigerung des Profits werden die Tabletten so manches Mal mit Zement oder ähnlichen Inhaltsstoffen gestreckt. Durch fehlende Qualitätskontrollen gleicht keine Tablette der anderen, sodass ideale Bedingungen zur gefährlichen Resistenzentwicklung der Erreger gegeben sind. Häufig kann man an Medikamenten kaufen, was und wie viel man möchte, solange man bezahlen kann. In den nur vereinzelt vorhandenen Krankenhausapotheken gibt es Originalmedikamente von Pharmaunternehmen. Diese sind jedoch teurer und werden deshalb trotz konstant sehr guter Qualität wenig gekauft. Unwissenheit der Einwohner über Resistenzentstehung und deshalb oft fehlerhafte Einnahme führen schnell zur Resistenzentstehung der Bakterien gegen das Medikament.

Chloramphenicol wurde lange Zeit als das Wundermittel propagiert. So wurde es unkritisch, ungeachtet der zugrunde liegenden Erkrankung bei vielfältigen Beschwerden eingesetzt.

### **1. 1 Mögliches Erregerspektrum von Fieber unklarer Ursache (FUO)**

„Ca. 30% aller Patienten mit ‚Fieber unklarer Genese‘ sterben an der unerkannten Erkrankung. Daher ist diese ‚Diagnose‘ sehr ernst zu nehmen.“ (Daschner und Frank, 2006, S. 192).

Dem FUO können Neoplasien, Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, pyrogen wirkende Medikamente oder das Münchhausen-Syndrom zugrunde liegen. Im Folgenden werden nur die für diese Arbeit relevanten Erreger von Infektionskrankheiten näher beleuchtet. Andere Ursachen werden außer Acht gelassen.

#### **1. 1. 1 Enterobacteriaceae**

Enterobakterien oder Enterobacteriaceae sind Bakterien, die eine eigene Familie des Stammes Proteobacteria bilden. Der Name leitet sich vom griechischen „Enteron“ ab, was Darm bedeutet, da viele der zu dieser Familie gehörenden Bakterien Bestandteil der physiologischen Darmflora sind. Durch fäkale Ausscheidung gelangen die Erreger in die Umwelt und in die Nahrungskette, wodurch es zur weiteren Verbreitung der Bakterien kommt. Enterobacteriaceae sind Gram-negative, Oxidase-negative Stäbchen, die 1 bis 5 µm lang und etwa 0,5 bis 1 µm breit sind. Einige Bakterien können sich mit Hilfe von Flagellen aktiv fortbewegen, andere sind dazu nicht befähigt. Sie bilden keine Sporen, wachsen optimalerweise zwischen 22 und 37 °C und sind fakultativ anaerob. Dies bedeutet, dass sie sowohl über Oxidation mit Sauerstoff als auch über Gärung ohne Sauerstoff Metabolite abbauen können. Durch horizontalen Genaustausch über Plasmide können Gene, einschließlich Resistenzgene, ausgetauscht werden.

### 1. 1. 1. 1 Die Gattung Salmonella

Die Gattung Salmonella wurde 1885 von dem US-Amerikaner Theobald Smith erstmalig isoliert. Benannt wurden diese Erreger jedoch nach dem Veterinärmediziner Dr. Daniel Elmer Salmon aus den USA (Dunlop und Williams, 1996).

Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte der britische Bakteriologe Philip Bruce White ein Schema zur Klassifikation der Salmonellen, das durch den Dänen Fritz Kauffmann erweitert und verbessert wurde. Das Kauffmann-White-Schema beruht auf serologischen Antigen-Antikörperreaktionen und führt zur Ermittlung von sogenannten Serovaren. Nach diesem Schema existieren insgesamt mehr als 2500 Serovare. 2005 wurde auf Basis molekularbiologischer Untersuchungen festgelegt, dass es insgesamt nur eine Salmonellen-Art gibt, *S. enterica* (Groß, 2009). Aufgrund der traditionellen weltweiten Anwendung des Kauffmann-White-Schemas wird dieses trotz aktueller mikrobiologischer Kenntnisse weiterhin angewendet. Die einzelnen Serovare unterscheiden sich in bestimmten Antigenen (Abb.1).

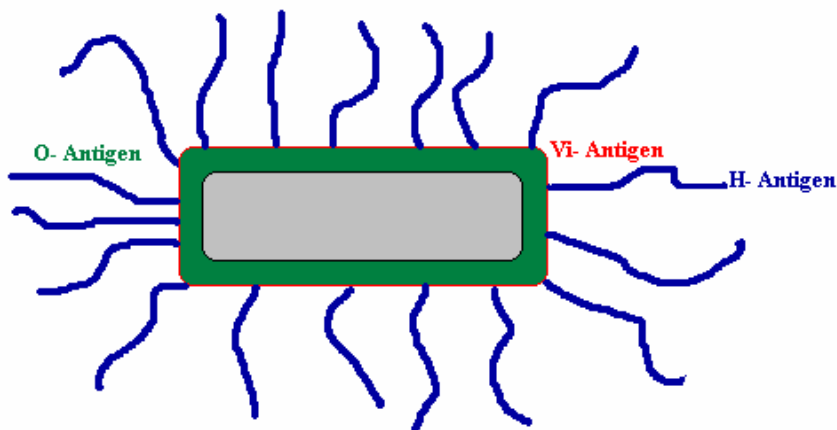


Abb. 1: Schematische Darstellung der H-, Vi- und O-Antigene einer Salmonelle (eigene Zeichnung)

Das O-Antigen ist Bestandteil der Lipopolysaccharidschicht der äußeren bakteriellen Zellmembran (Springer, 2005). Lipopolysaccharide bestehen aus dem Core-Polysaccharid, an das sich als innere Schicht Lipid A als Endotoxin

anschließt. Die Kernpolysaccharidzusammensetzung ist bei allen Salmonellen gleich, unterscheidet sich aber von Bakterien anderer Gattungen. Die Serotypisierung wird immer mit der Bestimmung der O-Antigene begonnen (Sifin, 2005).

Das Vi-Antigen stellt eine besondere Form eines Kapselantigens dar. Es bildet eine Schicht um die Außenseite des Lipopolysaccharids und schützt das Bakterium somit vor O-spezifischen Antikörpern des Wirts. Auch in der Antigenanalyse auf dem Objektträger kann das Vi-Antigen das O-Antigen verdecken und damit inagglutinabel machen. Erst durch Zerstörung dieses Kapselantigens kann der entsprechende Stamm O-agglutinabel gemacht werden. Vi-Antigene finden sich jedoch nur in *S. Typhi*, *-Paratyphi C* und *S. Dublin* (Sifin, 2005).

H-Antigene sind zahlreich vorhandene Geißelantigene. Ähnlich wie die Proteus-Gattung sind Salmonellen zur Fortbewegung durch Flagellen befähigt. Die H-Antigene von Salmonellen liegen in zwei Phasen vor. Ein Teil der Salmonellen-Population exprimiert zu einer bestimmten Zeit H1-Antigene, der andere Teil exprimiert zur selben Zeit H2-Antigene. Die Serotypisierung der Salmonellen ist erst abgeschlossen, wenn beide H-Antigene bei biphasischen Stämmen bestimmt sind (Sifin, 2005). Nur wenige Serovare wie z. B. *S. Typhi* liegen ausschließlich monophasisch vor.

Ein weiteres Antigen ist das Kapselantigen (K-Antigen), das sich in der Bakterienhülle findet (Groß, 2009).

Während enteritische Salmonellen (z. B. *Salmonella enterica* Serovar *Enteritidis* oder *Typhimurium*) auch ein Reservoir in Tieren haben, kommen *Salmonella enterica* Serovar *Typhi* oder *Paratyphi* nur beim Menschen vor (BfR, 2010).

Wegen des häufig inapparenten Krankheitsverlaufs von Enteritis-Salmonellose bei Tieren ist die Bekämpfung der Übertragung auf Menschen schwierig. Enteritis-Salmonellen führen bei Menschen zu spontan ausheilenden Durchfallerkrankungen, die in der Regel nicht antibiotisch therapiert werden müssen. Im Gegensatz dazu führen *S. Typhi* sowie *S. Paratyphi* zu schweren systemischen Erkrankungen, die unbehandelt tödlich verlaufen können.

Salmonellen sind auch außerhalb des Wirtes noch wochenlang lebensfähig. In getrockneten Fäkalien lassen sich die Erreger sogar noch bis zu 2,5 Jahre nachweisen. Nahrung sollte mindestens zehn Minuten bei 75 °C gekocht werden, um Infektionen zu vermeiden. Durch die hohe Temperaturtoleranz können Salmonellen selbst bei Minusgraden überleben (Wolf, 2006).

Die Infektionsdosis für Enteritis-Salmonellen liegt etwa bei  $10^5$ , für Typhus- und Paratyphus-Salmonellen nur bei etwa 100 Erregern (RKI, 2009).

### 1. 1. 1. 2 Die Gattung *Escherichia*

*Escherichia coli* ist der wichtigste Vertreter dieser Gattung. Er wurde 1919 nach seinem Entdecker Theodor Escherich benannt und gehört insgesamt zu den am besten erforschten Mikroorganismen (Arnold, 2009). *Escherichia* ist mit den Salmonellen eng verwandt.

Die meisten *E. coli*-Stämme sind Teil der physiologischen Darmflora. Außerhalb des Darms können sie jedoch Infektionen wie beispielsweise Harnwegsinfekte, Meningitiden oder Peritonitiden hervorrufen. *Escherichia coli* ist Indikator für fäkal kontaminiertes Trinkwasser.

Einige *E. coli*-Stämme sind darmpathogen. EHEC (enterohämorrhagische *E. coli*)-Infektionen gehören zur häufigen Ursache von Lebensmittelvergiftungen. Infektionsquellen sind vor allem Rinder und Rohmilch. ETEC (enterotoxische *E. coli*) sind Verursacher von Reisediarrhoen, EPEC (enteropathogene *E. coli*) stellen für Säuglinge eine Gefahr dar, Durchfall und Wachstumsstörungen bestimmen die Symptomatik. EIEC (enteroinvasive *E. coli*) sind Erreger einer ruhrähnlichen Colitis mit blutigen Durchfällen (Groß, 2009).

Generalisierte *E. coli*-Infektionen im Rahmen einer Sepsis können durch pathogene Endotoxine im septischen Schock enden und sind daher häufig tödlich.

### 1. 1. 1. 3 Die Gattung Klebsiella

Die Gattung Klebsiella erhielt ihren Namen 1834 von dem ostpreußischen Bakteriologen Edwin Klebs. Klebsiellen sind ebenso wie andere Enterobacteriaceae fakultativ anaerob und nicht beweglich.

*Klebsiella pneumoniae* ist die wichtigste medizinisch relevante *Klebsiella*-Art und Teil der physiologischen Darmflora. Gefürchtet sind Infektionen der Harn- und Atemwege.

### 1. 1. 2 Pseudomonadaceae

Pseudomonaden gehören nicht zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zu den Pseudomonadaceae. Es handelt sich um stäbchenförmige, Gram-negative Bakterien, die sich durch polare Geißeln aktiv bewegen können. Sporen werden nicht gebildet. Pseudomonaden sind ubiquitär, das heißt sie kommen überall in der Umwelt vor. Für diese Arbeit ist insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* relevant. Dieser Keim führt bei Immunkompetenten selten zu Infektionen. Als typischer Krankenhauskeim greift er besonders durch Krankheit geschwächte Patienten an. Es kommt zu Wund-, Atem- und Harnwegsinfektionen oder zur Sepsis. Der Erreger ist besonders für an Mukoviszidose erkrankte Patienten gefährlich. Eine Pseudomonaspneumonie gehört zum klassischen Bild bei dieser Krankheit.

Klinisch relevant sind Pseudomonaden auch durch ihre ausgeprägten Antibiotikaresistenzen. Hinzu kommt, dass Bakterien dieser Gattung Biofilme bilden können.

### 1. 1. 3 Staphylococcaceae

Die Gattung Staphylococcus gehört zur Klasse der Bacilli. Die bekannteste Art ist *Staphylococcus aureus*. Staphylokokken sind Gram-positive Haufenkokken, die sich traubenförmig aneinander lagern. Die sehr gut an die Umwelt adaptierten Stämme sind nicht motil und bilden keine Sporen. In der Umwelt



sind sie nahezu allgegenwärtig. *Staphylococcus aureus* gilt als Kolonisationskeim und besiedelt Teile der Haut und Schleimhaut. Kommt es verletzungsbedingt zu einer Eintrittspforte für den Keim, kann dieser schwere, eventuell letal verlaufende Infektionen hervorrufen. Lungenentzündungen, toxische Schocksyndrome, Sepsis oder Endokarditiden können auftreten. Besonders gefährlich wird es, wenn es sich um einen multiresistenten Keim handelt. Sorge bereiten hier die sich weltweit ausbreitenden MRSA (Methicillin-resistenter S. aureus)- bzw. ORSA (Oxacillin-resistenter S. aureus)-Stämme. Diese Bakterien sind unempfindlich gegen alle Beta-Lactam-Antibiotika, zu denen auch Penicillin gehört. Diese Stämme sind häufig auch gegen andere Antibiotika-Gruppen resistent, sodass eine effektive Therapie erschwert und die Genesung des Patienten verzögert bzw. verhindert wird (Garzoni, 2007). Eine Gefahr des oft nosokomial vorkommenden *S. aureus* besteht in seiner Ausbreitungstendenz, sodass im Krankenhaus entsprechende Schutzmaßnahmen wie das Tragen von Schutzkleidung notwendig sind.

#### **1. 1. 4 Enterococcaceae**

Die Gattung *Enterococcus* gehört ebenfalls zur Klasse der Bacilli. Ihr natürlicher Lebensraum sind der Intestinaltrakt von Tier und Mensch. Die kugelförmigen Bakterien verursachen zunehmend nosokomiale Infektionen. Hauptsächlich entstehen durch sie Harnwegsinfekte, Septikämien und Endokarditiden (Groß, 2009).

## **1. 2 Zielsetzung der Arbeit**

Fieber unklarer Ursache (FUO) ist in Afrika häufig und endet nicht selten mit dem Tod. Neben Malaria spielen vor allem bakterielle Septitiden eine Rolle. Die Kenntnis des ursächlichen Erregers und seiner Resistenz gegen Antibiotika ist für die Wahl der richtigen Therapie und damit der Heilung des Patienten von größter Bedeutung. Da es für Ghana diesbezüglich noch keine Studien gab, wurden 2001/2002 an drei Orten in Krankenhäusern Patientenproben gesammelt und ausgewertet. Aufgrund der Ergebnisse wurde das Antibiotikum Ciprofloxacin 2004 in Ghana eingeführt. Ziel der vorliegenden Studie ist es, das aktuelle Erregerspektrum für FUO und dessen Resistenzen gegen eingesetzte Antibiotika zu ermitteln und einen Vergleich zur Vorgängerstudie zu ziehen. Insbesondere soll geklärt werden, ob die Einführung von Ciprofloxacin zu einer Änderung der Erregerverteilung bzw. der Resistenzsituation geführt hat. Aufschlüsse zur Tendenz möglicher Resistenzentwicklungen könnten Anpassungen der antibiotischen Therapie erforderlich machen. Auch soll der Anteil der an Malaria erkrankten FUO-Patienten ermittelt werden.

---

## 2 Material und Methoden

### 2. 1 Patienten

Alle Isolate dieser Studie stammen von ghanaischen Patienten, die wegen Fieber unklarer Ursache im St. Martin de Porres Hospital in *Eikwe*, Holy Family Krankenhaus in *Nkawkaw* oder St. Francis Xavier Hospital in *Assin Foso* stationär aufgenommen wurden. Die meisten Isolate wurden durch Blutkulturen gewonnen. In einigen Fällen stammten sie von Wundabstrichen. Insgesamt wurden 48 Blutkulturen identifiziert, die pathogene Bakterien enthielten. Davon stammten 43 aus *Eikwe*, 4 aus *Nkawkaw* und 1 aus *Assin Foso*. Die Isolate wurden in *Assin Foso* und *Nkawkaw* von Juli bis September 2009, in *Eikwe* von Juli bis Oktober 2009 gesammelt.

### 2. 2 Material: Chemikalien

- Antibiotika-Sensibilitätstest: Oxoid Deutschland GmbH, Wesel  
Disc Dispenser für 6 Kartuschen

#### Antibiotikaplättchen für Gram-negative

##### Bakterien:

Ampicillin, Cefazolin, Cefuroxim,  
Cefotaxim, Imipenem, Gentamicin,  
Tobramycin, Cotrimoxazol,  
Piperacillin, Meronem, Mezlocillin,  
Ciprofloxacin, Chloramphenicol

#### Antibiotikaplättchen für Gram-positive

##### Bakterien:

Ampicillin, Cefazolin, Cefuroxim,  
Cefotaxim, Gentamicin, Ciprofloxacin,  
Tetracyclin, Cotrimoxazol, Penicillin G,  
Oxazolin, Erythromycin, Linezolid

---

|  |   |
|--|---|
| - Antiseren:   | Sifin GmbH, Berlin  |
| Anti-Salmonella O, H, Vi 1ml                         |   |
| - Brain-Heart-Infusion                               | Oxoid Deutschland GmbH, Wesel   |
| - Blut-Agar  | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - Columbia-Blutagar-Base                             | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - Endo-Agar  | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - Hektoen-Agar                                       | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Lösung, 30%ig       | Merck Chemicals, Darmstadt  |
| - Katalase-Reagenz:                                  | 3%ige H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Lösung   |
| - Kligler-Schrägagar                                 | Oxoid Deutschland GmbH, Wesel   |
| - Müller-Hinton-Agar                                 | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - NaCl 0,9 %ig                                       | Herstellung im Institut für Medizinische<br>Mikrobiologie Göttingen                                   |
| - NaDi-Reagenz zur Durchführung des<br>Oxidase-Tests | Reagenz A: 1% Naphthol in 95%igem<br>Äthanol<br>Reagenz B: 1% wässrige Lösung von<br>DMPD 1:1 mischen |
| - SS-Agar  | bioMérieux Deutschland GmbH,<br>Nürtingen   |
| - Staphaurex   | Remel, Lenexa (Kansas) USA  |

## 2. 3 Methoden

### 2. 3. 1 Gewinnung der Bakterienisolate

In den drei an der Studie teilnehmenden Krankenhäusern wurden in den Jahren 2000 bis 2001 mikrobiologische Laboratorien zur Verbesserung der Diagnostik eingerichtet. In diesen wurden die Primärkultur und Grobidentifikation der Bakterien ausgeführt, die genauere Differenzierung und das Anlegen der Antibiogramme

erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Göttingen.

Von Patienten mit FUO wurden im ghanaischen Krankenhaus Blut bzw. Wundabstriche entnommen und kultiviert. Zur Anlage der Blutkultur wurden 2 bis 5 ml Blut in ein entsprechend angepasstes Volumen Gehirn-Herz-Bouillon (Brain-Heart-Infusion, BHI) überführt. Das Mischverhältnis zwischen Blut und Bouillon betrug 1:10. Die mit Nährstoffen angereicherte Bouillon erlaubt das Wachstum eines breiten Bakterienspektrums. Die Bouillonkulturen wurden sieben Tage bei 37 °C bebrütet und alle 24 Stunden auf Trübung kontrolliert. Durch Bakterienwachstum kommt es zur Trübung der ursprünglich klaren Bouillon. In diesem Fall wurde auf Kochblutagar subkultiviert und eine Gram-Färbung durchgeführt. Gram-positive Erreger wurden zur Überführung nach Göttingen in Müller-Hinton-Hochschicht-Agar geimpft. Nach Wachstum auf Kochblutagar wurde zur weiteren Differenzierung Gram-negativer Bakterien, insbesondere der Enterobacteriaceae, ein Schrägagar (Kligler-Agar) beimpft (Abb.2). Nach 24 Stunden Bebrütung bei 37 °C wurde das Ergebnis der Grobidentifikation auf einem Dokumentationsbogen notiert.



Abb. 2: Kligler-Agar in *Assin Foso*  
(eigenes Foto, 2009)

Anschließend wurden die Erreger jeweils in einen Müller-Hinton-Hochschicht-Agar geimpft. So konnten sie über einen längeren Zeitraum überleben und nach Deutschland transportiert werden. Die nicht trüb gewordenen Hirn-Herz-Bouillons wurden nach sieben Tagen verworfen. Auf das Anlegen von anaeroben Kulturen wurde verzichtet, da die häufigsten Sepsiserreger aerob bzw. fakultativ aerob sind und so Kosten gespart werden konnten.

## **2. 3. 2 Rekultivierung**

Im Göttinger Labor wurden die Erreger von FUO von ghanaischen Patienten zunächst auf Blut-und Endo-Agar geimpft und für 24 bis 48 Stunden aerob bei 36 +/- 1 °C bebrütet.

Während auf Blutagar nahezu alle wichtigen Bakterienarten angezüchtet werden können, werden mit dem Endo-Agar Enterobacteriaceae nachgewiesen. Lactose-abbauende Arten, wie z. B. *E. coli*, bilden unter anderem auch Acetaldehyd. Dieses reagiert mit dem im Endo-Agar enthaltenen Fuchsin-Sulfit-Komplex unter Freisetzung von Fuchsin, sodass eine Rotfärbung und Metallglanz des Nährbodens entstehen. Lactose-negative Kolonien erscheinen farblos. Gram-positive Keime werden durch Fuchsin und Sulfit im Wachstum gehemmt.

Nach 24 Stunden erfolgte eine erste Inspektion des Blut-und Endo-Agars. War noch kein oder nur geringes Wachstum zu sehen, wurde weitere 24 Stunden bebrütet. Im Folgenden wurden die Stämme gemäß ihrer Morphologie, ihres Geruchs und ihrer biochemischen Eigenschaften differenziert und Resistenzbestimmungen durchgeführt.

## **2. 3. 3 Biochemische Differenzierung**

### **2. 3. 3. 1 Gram-negative Stäbchen, Oxidase-negativ**

Die biochemische Differenzierung der Bakterien erfolgte ausgehend von Reinkulturen auf Blut-Agar. Zunächst wurden Gram-negative Stäbchen zur weiteren Klassifikation auf Vorhandensein des Enzyms Cytochrom-c-Oxidase durch die Oxidase-Reaktion geprüft.

Für den Oxidase-Test wurden zu prüfende Bakterien auf einen Filterpapierstreifen aufgebracht und mit einem Tropfen NaDi-Reagenz bedeckt. In Anwesenheit von molekularem Sauerstoff kann die Cytochrom-c-Oxidase dem NaDi-Reagenz Elektronen entziehen. Ist das Bakterium Oxidase-positiv, zeigt sich innerhalb einer Minute nach Zugabe des Reagens eine Oxidation des Farbstoffs Indophenol-Blau durch Blaufärbung der Bakterienzellen. Kommt es zu keiner oder einer verzögerten Bakterienfärbung, ist der Test negativ.

Alle Oxidase-negativen, Gram-negativen Stäbchen wurden zur weiteren Klassifizierung in Kligler-Agar geimpft. Es handelt sich bei dem Agar um ein polytrophes Medium, da mehrere Stoffwechseleigenschaften in einem Röhrchen getestet werden können. Der Kligler-Zweizucker-Eisen-Agar enthält Glukose und Laktose im Verhältnis 1:10, Phenolrot als Indikator und Eisen-II-Sulfat. Säurebildung aus Glukose wird durch Gelbfärbung angezeigt. In der Schrägschicht kommt es bei alleinigem Glukoseabbau durch Realkalisierung zur Farbänderung nach Kirschrot. *Salmonella* und *Shigella* gehören zu den Enterobacteriaceae, die ausschließlich Glukose spalten. Säurebildung aus Laktose führt zur Gelbfärbung der Schrägschicht. Die Gasbildung von  $H_2$  und  $CO_2$  erkennt man durch Gasblasen, Risse oder durch Auseinanderreißen der Agarsäule. Der Agar ist bei *E. coli* gelb und durch Gas zerrissen. Bei  $H_2S$ -Bildung kommt es durch Eisensulfid-Fällung zu einer Schwärzung innerhalb des Agars. Meist ist die untere Schicht betroffen. Eine starke Schwarzfärbung, wie z. B. bei Enteritis-Salmonellen oder *Proteus spp.*, kann die Gelbfärbung der Hochschicht durch Säurebildung aus Glukose überdecken. Eine starke  $H_2S$ -Bildung ist aber häufig an diese Säurebildung gekoppelt. *S. Typhi* bildet statt der kompletten Schwarzfärbung der Hochschicht einen charakteristischen schwarzen Ring am Übergang zwischen Hoch- und Schrägschicht.

Der Nährboden wird aerob für 18 bis 24 Stunden bei  $36 \pm 1$  °C inkubiert, wobei die Kulturröhrchen nach Beimpfung nicht komplett verschlossen werden dürfen. Das sich ansammelnde, bakterienhaltige Kondenswasser wurde bei *Salmonella spp.* zur weiteren serologischen Typisierung verwendet.

Einige Stämme wurden zwar anhand des Kligler-Agars als Enterobacteriaceae beurteilt, konnten aber noch keiner Gattung zugeordnet werden. Zur endgültigen Typisierung wurde die Untersuchung durch das *MicroScan Walk Away 96 System* (Siemens) notwendig. Hierbei handelt es sich um einen Computer-gestützten Vollautomaten zur Inkubation von Mikrotiterplatten, der die Ergebnisse der biochemischen Identifikation und Resistenzbestimmung von Mikroorganismen selbständig durch eine photometrische bzw. fluorometrische Messung auswertet (Perdikouli, 2003). Die Mikrotiterplatten enthalten Testfelder, welche mit bestimmten Substanzen gefüllt sind. Die Summe der Reaktionen mit den zu testenden Bakterien gibt Auskunft über die Bakterienspezies und führt zu einer vollständigen Identifizierung des Erregers (Schmitz et al., 1997).

Die Resistenzbestimmung der Erreger dieser Studie erfolgte anhand des Mikrodilutionsverfahrens ebenfalls in dem *MicroScan Walk Away 96 System*. Dabei wurden die Kavitäten der Mikrotiterplatten mit einer standardisierten Keimsuspension der zu untersuchenden Erreger beimpft und 16 bis 24 Stunden bei 35 °C bebrütet.

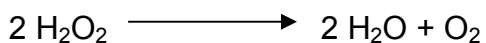
### 2. 3. 3. 2 Gram-negative Stäbchen, Nonfermenter

Einige Bakterienisolate erwiesen sich zwar als Gram-negative Stäbchen, stellten sich jedoch nicht als Enterobacteriaceae dar. Das Ergebnis des Oxidase-Tests ließ eine weitere Differenzierung zu: Erreger mit dem Enzym Cytochromoxidase gehören vermutlich der Gattung *Pseudomonas* an, Bakterien ohne nachgewiesene Cytochromoxidase gehören eher zur Gattung *Acinetobacter* oder *Stenotrophomonas*. Die endgültige Speziesbestimmung mit zugehörigem Resistenztest erfolgte wie bereits beschrieben mit Hilfe des *MicroScan Walk Away 96 Systems*.

### 2. 3. 3. 3 Gram-positive Kokken

Gram-positive Kokken wachsen auf Blutagar. Endo-Agar hemmt durch Fuchsin und Sulfid das Wachstum dieser Bakterien. Um Gram-positive Kokken in die Familien Micrococcaceae, Streptococcaceae oder Enterococcaceae einzuteilen, wurde der Katalase-Test durchgeführt. Das bei der Sauerstoffverwertung anfallende, zytotoxische Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) wird bei positivem Test durch das bakterielle Enzym Katalase zu Wasser (H<sub>2</sub>O) und Sauerstoff (O<sub>2</sub>) gespalten (Fermentation).

#### **Katalase**



Jeweils eine Bakterienkolonie wurde mit einer sterilen Impföse auf einem Objektträger mit dem 3%igen-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Reagens vermischt. Kam es spontan zur Blasenbildung (O<sub>2</sub>), war der Test Katalase-positiv. Kam es zu keiner oder einer verzögerten Reaktion, verfügten die verwendeten Bakterien nicht über das Enzym Katalase.



### **2. 3. 3. 3. 1 Micrococcaceae**

Micrococcaceae sind stets Katalase-positiv. Der häufigste Vertreter dieser Familie ist *Staphylococcus aureus*, dessen Stämme in der Regel den als „Clumpingfaktor A“ bezeichneten Fibrinogen-Rezeptor exprimieren. Dieser vermag einzelne Fibrinmonomere im humanen Blutplasma durch spezifische Bindung zu aktivieren, sodass es zu einer Plasmaagglutination kommt. Zum Nachweis dieses Virulenzfaktors wurde der Koagulase-Test verwendet. Damit lässt sich *S. aureus* von der *S. epidermidis*-Gruppe unterscheiden. Eine Kolonie des zu testenden Bakterienstammes wurde mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf einem Deckglas verrieben. Anschließend wurde etwas fibrinhaltiges Plasma hinzugefügt. Kommt es unmittelbar zu einer Verklumpung der Suspension, liegt der Clumpingfaktor vor.

Um zu bestätigen, dass es sich bei den Koagulase-positiven Erregern um *S. aureus*-Stämme handelt, wurde zusätzlich mit Hilfe des Staphaurex-Reagens auf Anwesenheit von Protein A geprüft. Kommt es bei der Staphaurex-Reaktion zu einer Verklumpung der Bakterien suspension, liegen sowohl Clumpingfaktor als auch Protein A vor. Der Bakterienstamm ist somit als *S. aureus* identifiziert. *S. epidermidis* verfügt über keinen der beiden Virulenzfaktoren.

Staphylokokken-Isolate, die im Staphaurex-Test negativ waren, wurden zur weiteren Analyse in das *MicroScan Walk Away 96 System* gegeben.

### **2. 3. 3. 3. 2 Enterococcaceae/ Streptococcaceae**

Sowohl Enterococcaceae als auch Streptococcaceae sind Katalase-negativ und wurden zur terminalen Differenzierung im *MicroScan Walk Away 96 System* untersucht.

### **2. 3. 4 Serologische Antigenanalyse**

Alle durch den Oxidase-Test und den Kligler-Agar als *Salmonella* eingruppierten Bakterien wurden im folgenden Schritt einer Serotypisierung unterzogen. Zur Spezies *Salmonella enterica* gehören über 2500 Serovare, die sich durch unterschiedliche Antigenmuster voneinander unterscheiden. Die Einteilung in Serovare ist von großer Bedeutung, da einige Gruppen wie z. B. *S. enterica Serovar*

*Typhi* streng wirtsadaptiert sind und zu potenziell lebensgefährlichen Allgemeinsymptomen führen können, die entsprechend therapiert werden müssen. Andere Salmonellen-Infektionen beschränken sich im Rahmen einer Enteritis auf den Darm und sind für den Menschen weniger gefährlich. Die Einteilung der Salmonellen erfolgt anhand des Kauffmann-White-Schemas, in dem alle Antigenmuster aufgeführt sind. Dabei werden das O- und H-Antigen berücksichtigt, wobei letzteres in zwei Phasen vorliegt. Die Kombination aus O-, Vi-, H1- und H2-Antigen ergibt eine eindeutige Zuordnung der Salmonellen (Groß, 2009).

Bei der Antigenanalyse, die als Gruber-Test bezeichnet wird, werden kommerziell erhältliche monoklonale Antikörper verwendet. Hierbei handelt es sich um poly-, gruppen- und monospezifische Antiseren, die auf einem Objektträger mit einer bakteriellen Kolonie vermischt wurden. Eine Agglutination wurde dabei als positive Reaktion gewertet.

Anhand der ermittelten Antigenformeln konnten die Isolate nach dem Kauffmann-White-Schema den entsprechenden Serovaren zugeordnet werden. Zur Bestimmung des Phagentyps wurden alle Salmonellen in das Robert Koch Institut (Nationales Referenzzentrum für Salmonellen) nach Wernigerode verschickt.

### **2. 3. 5 Resistenzbestimmung**

Die Empfindlichkeit der bakteriellen Stämme wurde mit Hilfe zweier Methoden ermittelt. Zum einen mit dem Agardiffusionstest, zum anderen durch das Mikrodilutionsverfahren, welches durch das *MicroScan Walk Away 96 System* erfolgte.

Für den Agardiffusionstest wurden die Teststämme in 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung suspendiert und jeweils auf zwei Petrischalen mit blutfreiem Müller-Hinton-Agar dicht gestrichen. Nach dem Antrocknen wurden die Schalen durch kommerziell erhältliche Stempel bedruckt, die mit für diese Studie relevanten Antibiotikaplättchen beladen waren. Die anschließende Bebrütung fand 24 Stunden bei 37 °C statt. Anhand der sich durch Diffusion des Antibiotikums im Agar gebildeten Hemmhöfe konnten Aussagen über die Empfindlichkeit des Bakteriums gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum getroffen werden.

### **2. 3. 6 Stammsammlung**

Zur Gewährleistung einer sicheren und überdauernden Bakterienkonservierung wurden diese im Kryobank-System konserviert. Dafür wurden die Isolate von einer Agarplatte in sterile Röhrchen überführt, die jeweils 25 Plastik Kügelchen sowie 1 ml Kryomedium enthielten. Durch die poröse Oberfläche der Kügelchen lagern sich die Bakterien hier an. Das Kryomedium wurde mit einer sterilen Pipette abgesaugt und die Röhrchen durch einen Schraubverschluss geschlossen. Abschließend erfolgte die Konservierung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 3 Ergebnisse

Im westafrikanischen Ghana (Abb.3) wurden drei Orte ausgewählt, in deren Krankenhäusern diese Studie durchgeführt wurde.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt gesondert für jede Kohorte. Die Krankenhäuser liegen in unterschiedlichen Regionen des Landes (Abb.4) und verfügen über Kapazitäten zwischen 150 und 200 Betten.



Abb. 3: Geographische Lage von Ghana

(Quelle: [http://bdkj-eichstaett.de/img/ghana\\_map1.gif](http://bdkj-eichstaett.de/img/ghana_map1.gif) 2011)

Ghana ist einer von insgesamt 55 Staaten in Afrika. Er wird durch die Elfenbeinküste im Westen, Burkina Faso im Norden sowie Togo im Osten eingerahmt und liegt am Golf von Guinea (Atlantischer Ozean).



Abb. 4: Geographische Lage der drei Studienorte

(Quelle: [http://www.rastlos.com/uploads/pics/karte\\_ghana\\_300.jpg](http://www.rastlos.com/uploads/pics/karte_ghana_300.jpg), selbst bearbeitet)

*Eikwe* liegt in der „Western Region“ des Landes und ist ein kleiner Küstenort mit ca. 2000 Einwohnern. Der Fischfang ermöglicht vielen Familien eine zum Leben notwendige Grundversorgung. Die meisten Einwohner leben in mit Palmenblättern gedeckten Lehmhäusern oder in zusammen gezimmerten Holzhütten. Fließendes Wasser existiert in kaum einem Haushalt. Für den gesamten Ort stehen zwei Pumpen zur Trinkwasserversorgung bereit. Die hygienischen Verhältnisse sind mangelhaft. Eine Kanalisation existiert nicht. Obwohl zwei öffentliche Toiletten zur Verfügung stehen, wird zur Defäkation meistens der Strand verwendet (Abb.5).

Das St. Martin de Porres Krankenhaus versorgt ein Einzugsgebiet mit 100.000 Einwohnern, wobei zusätzlich viele Patienten zur ärztlichen Behandlung von der Elfenbeinküste kommen und so die Kapazitäten weiter belasten (Eggert, 2008). Das Krankenhaus ist auf Geburtshilfe und Gynäkologie spezialisiert; pro Jahr

werden 3000 Operationen durchgeführt und 1900 Geburten betreut (St. Martin de Porres Hospital, 2009).

Das Hospital wird von einem deutschen katholischen Orden geleitet.



Abb. 5: Kind bei der Defäkation am Strand von *Eikwe* (Quelle: Uwe Groß, persönliche Aufnahme, 2009)

Der zweite Studienort *Nkawkaw* liegt in der „Eastern Region“ von Ghana. Der Ort ist mit ca. 55.000 Einwohnern wesentlich größer als *Eikwe*. *Nkawkaw* liegt an der Hauptstraße zwischen den beiden großen Städten Accra und Kumasi und stellt somit einen wichtigen Verkehrs- und Handelsknotenpunkt dar. Die dadurch bedingt erhöhte Chance auf einen Arbeitsplatz macht die Stadt zu einem Ballungsgebiet, wodurch die Menschen dicht gedrängt auf engem Raum leben. Auch hier stellt die Einrichtung effizienter und funktionierender Abwasseranlagen noch eine große Herausforderung dar. In dem Gebiet leben die Menschen noch in althergebrachten Clanstrukturen in einfachen Häusern oder Hütten, häufig ohne Strom und fließendes Wasser.

Das Missionskrankenhaus Holy Family Hospital wird von katholischen Ordensschwestern geführt, deren Hauptsitz sich in Holland befindet (Doogan, 2007). Es handelt sich um ein größeres, sehr strukturiertes Krankenhaus, das durch gute Organisation vielfältige Diagnose- sowie Therapiemöglichkeiten

bieten kann, wie beispielsweise ein funktionierendes Röntgengerät sowie zwei klimatisierte Operationssäle (Doogan, 2007).

Der dritte Ort *Assin Foso* liegt in der „Central Region“ Ghanas an einer viel befahrenen regionalen Durchgangsstraße. Die Infrastruktur ist gut ausgebaut, es gibt Verkehrsanbindungen zu allen größeren Orten in Südghana. Die ca. 8.000 Einwohner leben nicht nur in Lehm- und Holzhütten. Einige Wohlhabendere wohnen in Steinhäusern mit fließendem kaltem Wasser. Diese sind an das Stromnetz angeschlossen, wobei oftmals der Strom für mehrere Stunden bis Tage ausfällt. Die hygienischen Gegebenheiten sind hier besser als in *Eikwe*, jedoch trotzdem stark verbesserungswürdig. In den Gassen lagern Abfall, Tierkadaver und Exkreme. Streunende Tiere streifen dort umher und gelangen ungehindert an die Essensstellen der Haushalte.

Das St. Francis de Xavier Hospital (Abb. 6) wird von einem katholischen spanischen Orden geführt. Die Einrichtung verfügt über im Verhältnis vielfältiges medizinisches Equipment, wobei einige Geräte aufgrund fehlender Wartung verschlissen oder funktionslos sind. Das ärztliche Personal versucht durch oftmals 24- stündige Arbeit die Behandlung der großen Anzahl an Patienten quantitativ wie qualitativ zu bewältigen.



Abb. 6: St. Francis de Xavier Hospital, *Assin Foso* (Quelle: eigenes Foto, 2009)



### 3.1 St. Martin de Porres Hospital, *Eikwe*

#### 3. 1. 1 Übersicht *Eikwe*

Tabelle 1: Übersicht *Eikwe*

| <b><i>Eikwe</i></b>  | <b>2001/ 2002</b>    | <b>2009</b>  |
|--|----------------------|--------------|
| Anzahl der untersuchten Patienten mit V. a. FUO                        | 195                  | 81           |
| Plasmodium positiv   | 15,8% (29/183)       | 0/81         |
| positive Blutkulturen  | 71 (=100%)      10PI | 81 (=100%)   |
| Hautflora: KNS, Mikrokokken-Kontamination                              | 17 (=23,9%)      3PI | 38 (= 46,9%) |
| potenziell pathogene Isolate   | 54 (=76,1%)      7PI | 43 (=53,1%)  |
| <i>Salmonella enterica</i>   | 24 (=33,8%)          | 20 (=24,7%)  |
| - <i>Serovar Typhi</i>   | 15 (=21,1%)      2PI | 13 (=16,0%)  |
| - <i>Serovar Paratyphi</i>   | 0                    | 0            |
| - nicht typhös   | 9 (=12,7%)           | 7 (=8,6%)    |
| Enterobacteriaceae (ohne Salmonellen)                                  | 7 (=9,9%)      1PI   | 8 (=9,9%)    |
| <i>Pseudomonas spp.</i>  | 5 (=7,0%)      1PI   | 4 (=4,9%)    |
| <i>S. aureus</i>   | 11 (=15,5%)      2PI | 3 (=3,7%)    |
| Meningokokken (in Ghana)   | 3 (=4,2%)            | 0            |
| Andere (z.B. Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken, Akinetobakter) | 4 (=5,6%)      1PI   | 8 (=9,9%)    |

PI= Plasmodium positiv

#### 3. 1. 2 Detaillierte Ergebnispräsentation *Eikwe*

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden in dem Zeitraum 15. Juli bis 15. Oktober 2009 von sich im Krankenhaus vorstellenden Patienten mit Fieber



unklarer Ursache Blutkulturen angelegt und im bakteriologischen Labor des Hospitals untersucht.

Aus den Blutkulturen von 81 Patienten ließen sich bakterielle Erreger anzüchten. Diese wurden zur weiteren Differenzierung und Resistenzbestimmung in das Institut für Medizinische Mikrobiologie nach Göttingen verbracht. Dort wurden 38 Proben verworfen, in denen sich nur Hautflora- Kontaminanten fanden. Diese werden im Folgenden nicht weiter aufgeführt.

Alle Isolate wurden mit einem Dokumentationsbogen verschickt, auf dem jeweils die Studiennummer, das Geschlecht, das Alter sowie die in *Eikwe* bestimmte Erregeridentifizierung und das Resistenzspektrum vermerkt sind.

Zunächst wurde die Altersstruktur der Studienpatienten ausgewertet. Bei sechs (7,4%) von 81 Patienten wurde keine Altersangabe gemacht. Die Altersspanne lag zwischen einer Woche und 70 Jahren (Abb. 7).

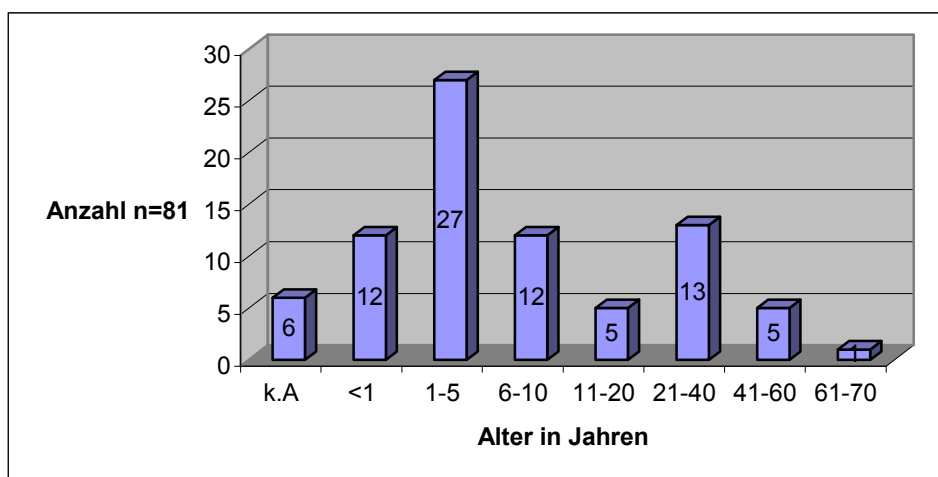


Abb. 7: Altersstruktur der Patienten in *Eikwe*, 2009

Diese Zahlen belegen exemplarisch den demografischen Unterschied zwischen einem Industrieland wie Deutschland und einem sich entwickelnden Land wie Ghana. Hierzulande liegt die Geburtenziffer bei 1,38 Kindern pro Frau (Statistisches Bundesamt, 2010), in Ghana bei 3,48 Kindern pro Frau (Ghana Demographie Daten, 2011). Während die deutsche Lebenserwartung bei 79,8 Jahren liegt (Statistisches Bundesamt, 2010), beträgt die ghanaische 55,5 Jahre (Ghana Via Medici, 2010).

Die Altersstruktur der Patienten, aus deren Blutkultur mindestens ein pathogener Erreger gezüchtet werden konnte (n=36), zeigte eine Verteilung hinsichtlich der Altersgruppen, wie sie auch für die Gesamtzahl der Patienten gefunden wurde. Innerhalb dieser Gruppe sind vier Patienten mit mehr als einer Bakterienart befallen, woraus sich die Summe von insgesamt 43 Bakterien-Isolaten aus diesem Ort ergibt. Die deutlich größte Gruppe bilden erkrankte Kinder zwischen einem und sechs Jahren mit 34% aller FUO-Patienten mit bakteriellem Erregernachweis (Abb. 8).

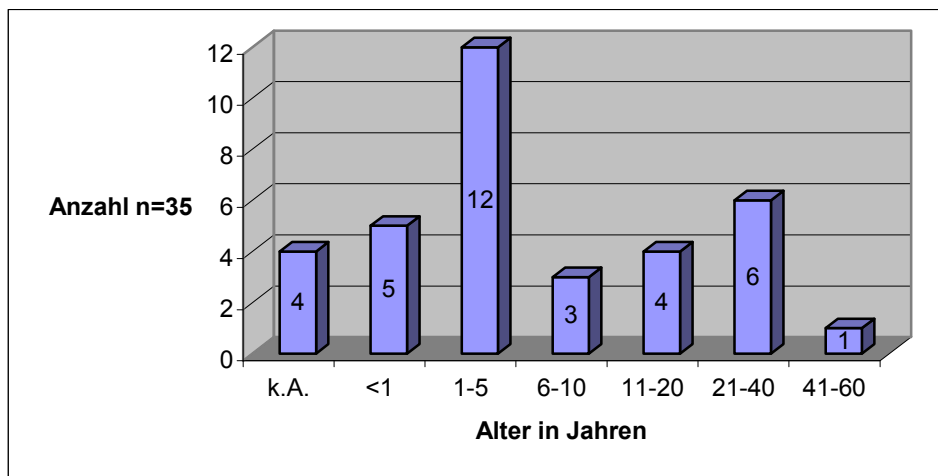


Abb. 8: Altersstruktur der Patienten mit positivem Erregernachweis in *Eikwe* 2009

Alle 81 nach Deutschland überführten Isolate wurden gemäß den in Material und Methoden beschriebenen Standardverfahren rekultiviert und differenziert. 40 Stämme stellten sich als Gram-negativ heraus. 41 Stämme waren Gram-positiv, wobei 38 als nicht primär pathogene Kontaminanten angesehen wurden. Hierbei handelte es sich um klassischer Vertreter der physiologischen Hautflora. In den anderen drei Blutkulturen mit Gram-positiven Erregern wurde *Staphylococcus aureus* als Fieber auslösender Erreger identifiziert.

Die Auswertung von vier Blutkulturen ergab eine ko-Infektion mit mindestens zwei Erregern: In der Blutkultur E58 wurden sowohl *Acinetobacter baumannii* als auch *Enterobacter cloacae* nachgewiesen. Aus der Blutkultur E56 ließen sich *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* und *Enterobacter cloacae* isolieren. *Acinetobacter baumannii* sowie *Klebsiella pneumoniae* fanden sich

jeweils in den Blutkulturen E78 und E79. In E78 wurde zusätzlich *Alcaligenes xylooxidans*, in E79 *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen.

Es fiel auf, dass pathogene Gram-positive Bakterien im Verhältnis zu den Gram-negativen Erregern nur eine untergeordnete Rolle spielen. In nur 3,7% der Fälle konnte *S. aureus* bei Patienten mit FUO nachgewiesen werden.

Laut Angaben des Laborpersonals fiel der Malariatest bei allen Studienpatienten aus *Eikwe* negativ aus.

Die Ergebnisse der Differenzierung und Resistenzbestimmung der als pathogen eingestuftten Isolate wurden nachfolgend, getrennt nach Gram-negativen und Gram-positiven Stämmen, aufgeführt (Tabellen 1, 2).

Tabelle 2: Gram-negative Erreger mit Antibiogramm in Eikwe

|                  | Gram-negative Isolate   | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP  |
|------------------|-------------------------|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|------|
| E5               | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| E17              | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| E56 <sup>1</sup> | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| E58 <sup>2</sup> | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | I   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| E78 <sup>3</sup> | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | I   | S   | n.t. | S   | R    |
| E79 <sup>4</sup> | <i>A. baumannii</i>     | neg.    | I   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| E9               | <i>A. lwofii</i>        | neg.    | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | S   | S   | n.t. | S   | R    |
| E56 <sup>1</sup> | <i>E. coli</i>          | neg.    | R   | R    | I    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | n.t. | R   | R    |
| E77              | <i>E. coli</i>          | neg.    | R   | R    | I    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| E56 <sup>1</sup> | <i>E. cloacae</i>       | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| E58 <sup>2</sup> | <i>E. cloacae</i>       | neg.    | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| E76              | <i>E. cloacae</i>       | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | R   | R    |
| E71              | <i>K. pneumoniae</i>    | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | R   | I    |
| E78 <sup>3</sup> | <i>K. pneumoniae</i>    | neg.    | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| E79 <sup>4</sup> | <i>K. pneumoniae</i>    | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | R   | R    |
| E78 <sup>3</sup> | <i>Alc. xylooxidans</i> | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | I   | R      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| E57              | <i>P. aeruginosa</i>    | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | S      | S   | S   | R    | S   | n.t. |
| E61              | <i>P. aeruginosa</i>    | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | S   | R    | S   | n.t. |
| E64              | <i>P. aeruginosa</i>    | neg.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | R   | R    | S   | n.t. |

|                  | Gram-negative Isolate | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ | CIP | CMP  |
|------------------|-----------------------|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|------|
| E79 <sup>†</sup> | <i>P. aeruginosa</i>  | neg     | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | S   | R   | S   | n.t. |
| E4               | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E14              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E15              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E22              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E28              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E31              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E42              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E48              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E51              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E52              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E54              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E66              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E69              | <i>S. Typhi</i>       | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E7               | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E8               | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E25              | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | S    |
| E37              | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E43              | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | R    |
| E49              | <i>S. Typhimurium</i> | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | S   | S   | R    |

|     | <b>Gram-negative Isolate</b> | <b>Malaria</b> | <b>AMP</b> | <b>CEFA</b> | <b>CEFU</b> | <b>CEFO</b> | <b>IMI</b> | <b>GEN</b> | <b>TOB</b> | <b>COTRIM</b> | <b>PIP</b> | <b>MER</b> | <b>MEZ</b> | <b>CIP</b> | <b>CMP</b> |
|-----|------------------------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| E60 | <i>S. Typhimurium</i>        | neg            | R          | S           | S           | S           | S          | S          | S          | R             | R          | n.t.       | R          | S          | R          |

Tabelle 3: Gram-positive Erreger mit Antibiogramm in ~~Eikwe~~

|     | <b>Gram-positive Isolate</b> | <b>Malaria</b> | <b>AMP</b> | <b>CEFA</b> | <b>CEFU</b> | <b>CEFO</b> | <b>GEN</b> | <b>CIP</b> | <b>TET</b> | <b>COTRIM</b> | <b>PENG</b> | <b>OXA</b> | <b>ERY</b> | <b>LIN</b> |
|-----|------------------------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|---------------|-------------|------------|------------|------------|
| E67 | <i>S. aureus</i>             | neg            | R          | n.t.        | S           | S           | n.t.       | R          | R          | S             | R           | S          | S          | n.t.       |
| E72 | <i>S. aureus</i>             | neg            | R          | n.t.        | S           | S           | n.t.       | R          | R          | S             | R           | S          | S          | n.t.       |
| E73 | <i>S. aureus</i>             | neg            | R          | n.t.        | S           | S           | n.t.       | R          | R          | S             | R           | S          | S          | n.t.       |

Von 40 Gram-negativen Isolaten gehörten immerhin 20 (50%) der Gattung Salmonella an: *S. Typhi* bildete mit 13 Stämmen (31%) den Hauptanteil, *S. Typhimurium* wurde in 7 Fällen (16%) nachgewiesen. Mit einem Anteil von 14% wurde *A. baumannii* isoliert, gefolgt von *P. aeruginosa* (9%) und *K. pneumoniae* (7%).

Die zahlenmäßige Aufteilung dieser und weiterer Erreger wird in Abb. 9 dargestellt.

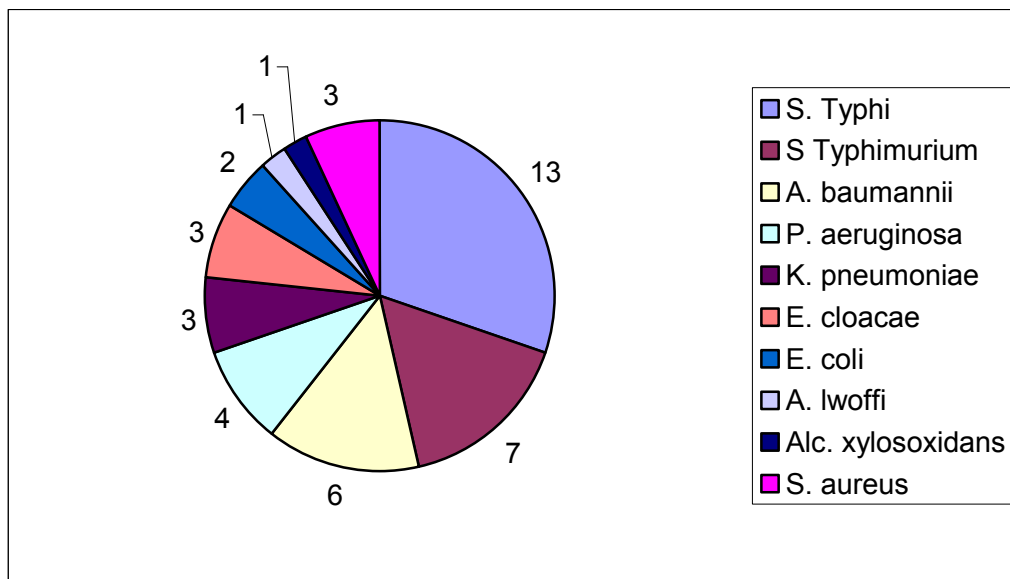


Abb. 9: Verteilung der Erregerspezies in *Eikwe*, 2009

Die *S. Typhi*-Isolate wurden zur Lysotypisierung in das Robert Koch Institut nach Wernigerode verschickt. Eine Infektionskette kann so erfasst und nachvollzogen werden (Siegrist et al., 1995). Es konnte gezeigt werden, daß alle *S. Typhi*-Stämme dem Lysotyp D1 entsprechen.

Zur Übersicht wird folgend das Resistenzverhalten aller Erreger aus *Eikwe* zusammenfassend dargestellt (Tabelle 3,4).

Tabelle 4: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in Eikwe

| Gram-negative Isolate           | Resistenzen |      |      |      |     |     |     |        |     |     |      |     |     |
|---------------------------------|-------------|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|-----|
|                                 | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP |
| <i>S. Typhi</i> (n= 13)         | 13          | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 13     | 13  | 0   | 13   | 0   | 13  |
| <i>S. Typhimurium</i> (n= 7)    | 7           | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 7      | 6   | 0   | 6    | 0   | 6   |
| <i>A. baumannii</i> (n= 6)      | 6           | 6    | 6    | 1    | 0   | 1   | 1   | 2      | 6   | 0   | n.t. | 0   | 6   |
| <i>P. aeruginosa</i> (n= 4)     | 4           | 4    | 4    | 4    | 0   | 0   | 0   | 3      | 0   | 1   | 4    | 0   | 4   |
| <i>K. pneumoniae</i> (n= 3)     | 3           | 2    | 2    | 2    | 0   | 2   | 2   | 2      | 3   | 0   | n.t. | 2   | 2   |
| <i>E. cloacae</i> (n= 3)        | 3           | 3    | 3    | 2    | 0   | 1   | 1   | 1      | 3   | 0   | n.t. | 1   | 1   |
| <i>E. coli</i> (n= 2)           | 2           | 2    | 2    | 0    | 0   | 0   | 0   | 2      | 2   | 0   | n.t. | 1   | 1   |
| <i>A. lywoffii</i> (n= 1)       | 1           | 1    | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0      | 0   | 0   | n.t. | 0   | 1   |
| <i>Alc. xylosoxidans</i> (n= 1) | 1           | 1    | 1    | 1    | 0   | 1   | 1   | 1      | 1   | 0   | n.t. | 0   | 0   |

Tabelle 5: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in Eikwe

| Gram-positive Isolate   | Resistenzen |      |      |      |     |      |     |        |      |     |     |
|-------------------------|-------------|------|------|------|-----|------|-----|--------|------|-----|-----|
|                         | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | GEN | CIP  | TET | COTRIM | PENn | OXA | ERY |
| <i>S. aureus</i> (n= 3) | 3           | n.t. | 0    | 0    | 0   | n.t. | 3   | 0      | 3    | 0   | 0   |



### 3. 2 Holy Family Hospital, *Nkawkaw*

#### 3. 2. 1 Übersicht *Nkawkaw*

Tabelle 6: Übersicht *Nkawkaw*

| <b><i>Nkawkaw</i></b>  | <b>2001/ 2002</b> |      | <b>2009</b>    |      |
|--|-------------------|------|----------------|------|
| Anzahl der untersuchten Patienten mit V. a. FUO                        | 83                |      | 136            |      |
| Plasmodium positiv   | 30,5% (25/82)     |      | 45,3% (58/128) |      |
| positive Blutkulturen  | 83 (=100%)        | 25PI | 16 (=100%)     | 14PI |
| Hautflora: KNS, Mikrokokken-Kontamination                              | 32 (=38,6%)       | 14PI | 12 (= 75,0%)   | 10PI |
| potenziell pathogene Isolate   | 51 (=61,4%)       | 11PI | 4 (=25,0%)     | 4PI  |
| <i>Salmonella enterica</i>   | 42 (=50,6%)       |      | 4 (=25,0%)     |      |
| - <i>Serovar Typhi</i>   | 25 (=30,1%)       | 5PI  | 2 (=12,5%)     |      |
| - <i>Serovar Paratyphi</i>   | 1 (=1,2%)         |      | 0              |      |
| - nicht typhös   | 16 (=19,3%)       | 4PI  | 2 (=12,5%)     | 2PI  |
| Enterobacteriaceae (ohne Salmonellen)                                  | 1 (=1,2%)         | 1PI  | 0              |      |
| <i>Pseudomonas spp.</i>  | 2 (=2,4%)         | 1PI  | 0              |      |
| <i>S. aureus</i>   | 2 (=2,4%)         | 1PI  | 0              |      |
| Meningokokken (in Ghana)   | 0                 |      | 0              |      |
| Andere (z.B. Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken, Akinetobakter) | 4 (=4,8%)         | 1PI  | 0              |      |

PI= Plasmodium positiv

#### 3. 2. 2 Detaillierte Ergebnispräsentation *Nkawkaw*

Aus dem mikrobiologischen Labor des Krankenhauses in *Nkawkaw* wurden die Blutkultur-Isolate von 16 Patienten übergeben. Die Altersspanne der

Studienteilnehmer an diesem Ort reichte von einem Tag bis 75 Jahre. In Abbildung 10 ist die Altersverteilung aller untersuchten Patienten dargestellt. Die größte Gruppe bildeten Kinder zwischen einem und fünf Jahren. In den Daten eines Patienten fehlte die Altersangabe. Insgesamt lässt sich durch dieses Bild sagen, dass die Alterstruktur im Vergleich zu *Eikwe* homogener erscheint. Die Kluft zwischen der Anzahl älterer und jüngerer Patienten ist in *Nkawkaw* kleiner als in dem Küstendorf.

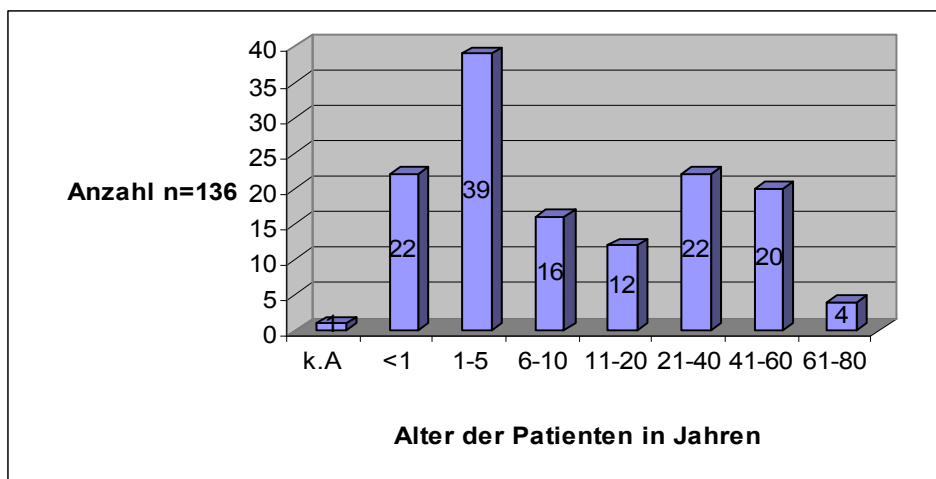


Abb. 10: Altersstruktur der Patienten in *Nkawkaw*, 2009

Bei acht von 136 Patienten wurde versucht Erreger aus einem Wundabstrich zu isolieren. Bei den verbleibenden 128 Patienten wurde neben dem Nachweis bakterieller Erreger aus dem Blut zusätzlich ein gefärbter Blutausschlag, der sog. „Dicke Tropfen“, auf das Vorhandensein von Malaria-Erregern untersucht. Bei 58 Patienten (45,3%) wurden die Präparate als positiv befundet. Über ein Drittel der Malaria-Erkrankten war jünger als zehn Jahre.

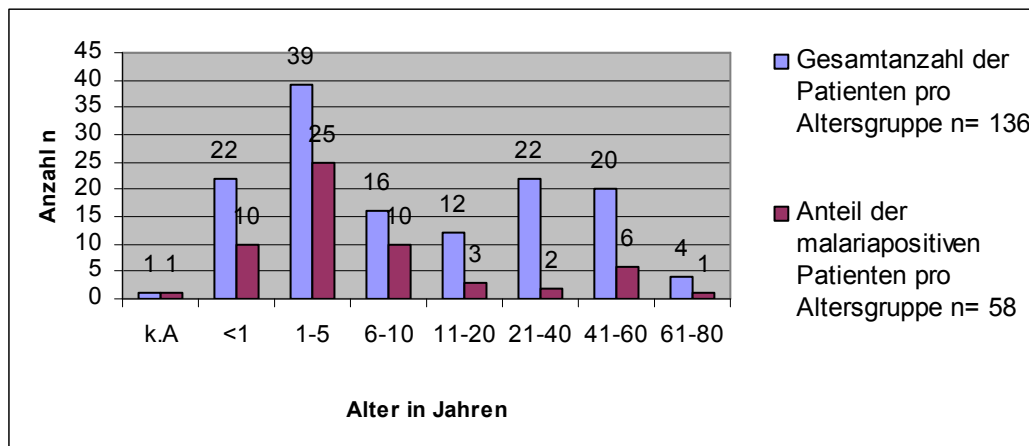


Abb. 11: Altersverteilung der Patienten mit positivem Malarianachweis in *Nkawkaw*, 2009

Nur bei 4 von 16 Patienten mit positivem Bakteriennachweis konnten pathogene Erreger nachgewiesen werden. In den verbleibenden Blutkulturen wuchsen ausschließlich als Kontaminanten eingestufte Bakterien. Die Blutkulturen mit pathogenen Erregern zeigten keine Mehrfachbesiedelung mit Bakterienstämmen. In sechs der sieben Wundabstriche ließen sich hingegen mindestens zwei Bakterienstämme identifiziert. In N58 waren *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* sowie *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar. In N70 ließen sich ebenfalls *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Proteus mirabilis* nachweisen. Die Kultur N71 enthielt zwei unterschiedliche Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*. Auch die Kulturen von N117, N118 sowie N122 enthielten Pseudomonaden der gleichen Art. In N117 und N122 wurde zusätzlich *Proteus mirabilis* gefunden, in N118 der Gram-positive Erreger *Enterococcus faecalis*.

Die Ergebnisse für die positiven Isolate wurden patientenbezogen, nach Blutkultur und Wundabstrich unterteilt, in den folgenden Tabellen nach Gram-negativen und Gram-positiven Isolaten getrennt aufgelistet.

Tabelle 7: Gram-negative Erreger mit Antibiogramm in Nkamkaw.

|                   | Gram-negative<br><u>Isolate</u>        | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP  |
|-------------------|--|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|------|
| N28               | <i>S. Enteritidis</i>                  | pos     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | R    | S   | S    |
| N115              | <i>S. Enteritidis</i>                  | pos     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R    | S   | R    |
| N5                | <i>S. Typhi</i>                        | pos     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R    | S   | R    |
| N34               | <i>S. Typhi</i>                        | neg     | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R    | S   | R    |
|                   | <b>Wundabstrich-</b><br><b>Isolate</b> |         |     |      |      |      |     |     |     |        |     |     |      |     |      |
| N123              | <i>E. coli</i>                         | n.t.    | R   | R    | I    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | n.t. | R   | R    |
| N58 <sup>1</sup>  | <i>K. pneumoniae</i>                   | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | R    | S   | n.t. |
| N69               | <i>K. pneumoniae</i>                   | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | R   | S    |
| N58 <sup>1</sup>  | <i>Pr. mirabilis</i>                   | n.t.    | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R    | S   | n.t. |
| N70 <sup>2</sup>  | <i>Pr. mirabilis</i>                   | pos     | S   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | S      | S   | S   | S    | S   | S    |
| N117 <sup>4</sup> | <i>Pr. mirabilis</i>                   | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | n.t. | S   | S    |
| N122 <sup>6</sup> | <i>Pr. mirabilis</i>                   | n.t.    | R   | R    | I    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | n.t. | S   | R    |
| N58 <sup>1</sup>  | <i>P. aeruginosa</i>                   | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | R   | R    | S   | n.t. |
| N70 <sup>2</sup>  | <i>P. aeruginosa</i>                   | pos     | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | S   | R    | S   | n.t. |
| N71 <sup>3</sup>  | <i>P. aeruginosa A</i>                 | neg     | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | R   | R   | R    | S   | n.t. |
| N71 <sup>3</sup>  | <i>P. aeruginosa B</i>                 | neg     | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | R   | R    | S   | n.t. |

|                   | Gram-negative<br>Wundabstrich-<br>Isolate | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP  |
|-------------------|---|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|------|
| N117 <sup>4</sup> | <i>P. aeruginosa</i>                      | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | S   | S   | R    | S   | n.t. |
| N118 <sup>5</sup> | <i>P. aeruginosa</i>                      | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | S   | S   | R      | R   | R   | R    | S   | n.t. |
| N122 <sup>6</sup> | <i>P. aeruginosa</i>                      | n.t.    | R   | R    | R    | R    | S   | R   | R   | R      | R   | S   | n.t. | S   | R    |

Tabelle 8: Gram-positive Erreger mit Antibiogramm in *Mkawkaw*

|                   | Gram-positive<br>Wundabstrich-Isolate | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | GEN | CIP  | TET | COTRIM | PENG | OXA | ERY | LIN  |
|-------------------|---------------------------------------|---------|-----|------|------|------|-----|------|-----|--------|------|-----|-----|------|
| N118 <sup>5</sup> | <i>E. faecalis</i>                    | n.t.    | S   | n.t. | R    | R    | R   | n.t. | R   | S      | R    | R   | R   | n.t. |

Es fanden sich insgesamt 14 pathogene Gram-negative Erreger und ein pathogener Gram-positiver Keim in den Wundabstrichen. Vier Erreger stammen aus Blutkulturen.

Der Anteil der einzelnen Spezies ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

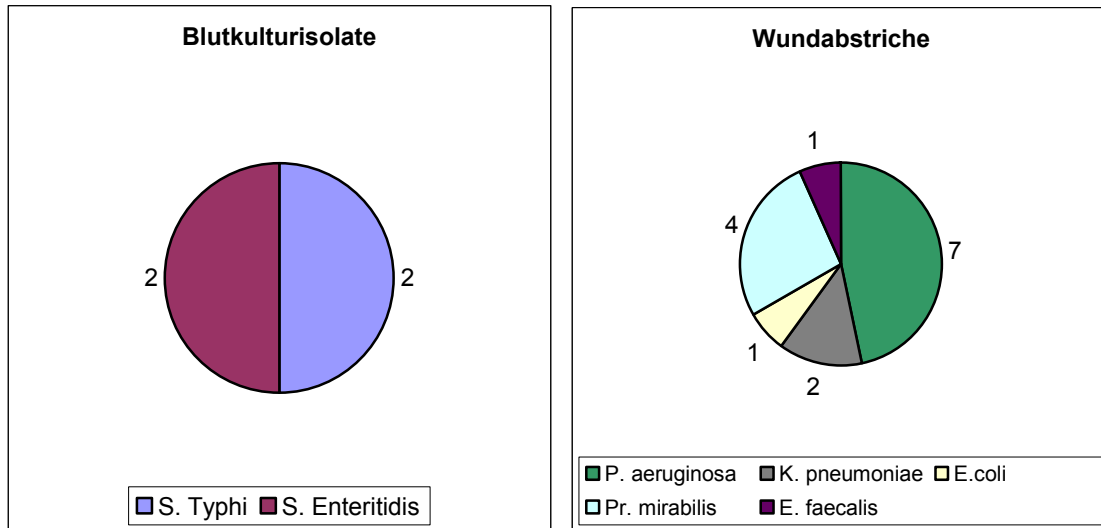


Abb. 12: Verteilung der Erregerspezies in *Nkawkaw*, 2009

Auch aus *Nkawkaw* wurden zwei *S. Typhi*-Isolate in das RKI nach Wernigerode versandt. N 05 und N 43 zeigen beide den identischen Lysotyp (D1) wie die Stämme aus *Eikwe*.

In der folgenden Tabelle wird die zahlenmäßige Verteilung der Resistenzen in *Nkawkaw* dargestellt. Es fällt auf, dass die Mehrheit der Erreger sehr gut auf das vorangig verabreichte Antibiotikum Ciprofloxacin anspricht.

Tabelle 9: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in ~~Nkawkaw~~

| Gram-negative Isolate               | Resistenzen |      |      |      |     |     |     |        |     |     |      |     |     |  |
|-------------------------------------|-------------|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|-----|--|
|                                     | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP |  |
| <del>S. Typhi</del><br>(n= 2)       | 2           | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 2      | 2   | 0   | 2    | 0   | 2   |  |
| <del>S. Enteritidis</del><br>(n= 2) | 2           | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 1      | 2   | 0   | 2    | 0   | 1   |  |
| <del>Pr. mirabilis</del><br>(n= 4)  | 3           | 2    | 2    | 1    | 0   | 0   | 0   | 2      | 3   | 0   | 1    | 0   | 1   |  |
| <del>P. aeruginosa</del><br>(n= 7)  | 7           | 7    | 7    | 7    | 0   | 1   | 1   | 7      | 3   | 3   | 6    | 0   | 5   |  |
| <del>K. pneumoniae</del><br>(n= 2)  | 2           | 2    | 2    | 2    | 0   | 2   | 2   | 2      | 2   | 0   | 1    | 1   | 0   |  |
| <del>E. coli</del><br>(n= 1)        | 1           | 1    | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   | 1      | 1   | 0   | n.t. | 1   | 1   |  |

Tabelle 10: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in ~~Nkawkaw~~

| Gram-positive Isolate            | Resistenzen |      |      |      |     |      |     |        |      |     |     |      |
|----------------------------------|-------------|------|------|------|-----|------|-----|--------|------|-----|-----|------|
|                                  | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | GEN | CIP  | TET | COTRIM | PENG | OXA | ERY | LIN  |
| <del>E. faecalis</del><br>(n= 1) | 0           | n.t. | 1    | 1    | 1   | n.t. | 1   | 0      | 1    | 1   | 1   | n.t. |

### 3. 3 St. Francis de Xavier Hospital, Assin Foso

#### 3. 3. 1 Übersicht Assin Foso

Tabelle 11: Übersicht Assin Foso

| <b>Assin Foso</b>  | <b>2001/ 2002</b> |      | <b>2009</b>   |     |
|--|-------------------|------|---------------|-----|
| Anzahl der untersuchten Patienten mit V. a. FUO                        | 131               |      | 75            |     |
| Plasmodium positiv   | 34,8% (31/89)     |      | 32,8% (20/61) |     |
| positive Blutkulturen  | 58 (=100%)        | 16PI | 2 (=100%)     | 0PI |
| Hautflora: KNS, Mikrokokken-Kontamination                              | 18 (=31,0%)       | 7PI  | 1 (=50,0%)    | 0PI |
| potenziell pathogene Isolate   | 40 (=69,0%)       | 9PI  | 1 (=50,0%)    |     |
| <i>Salmonella enterica</i>   | 34 (=58,6%)       |      | 0             |     |
| - Serovar Typhi  | 19 (=32,8%)       | 4PI  | 0             |     |
| - Serovar Paratyphi  | 0                 |      | 0             |     |
| - nicht typhös   | 15 (=25,9%)       | 5PI  | 0             |     |
| Enterobacteriaceae (ohne Salmonellen)                                  | 2 (=3,4%)         | 1PI  | 0             |     |
| <i>Pseudomonas spp.</i>  | 0                 |      | 1 (=50%)      |     |
| <i>S. aureus</i>   | 3 (=5,2%)         | 1PI  | 0             |     |
| Meningokokken (in Ghana)   | 0                 |      | 0             |     |
| Andere (z.B. Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken, Akinetobakter) | 1 (=1,7%)         | 0PI  | 0             |     |

PI= Plasmodium positiv



### 3. 3. 2 Detaillierte Ergebnispräsentation Assin Foso

Im dritten an der Studie beteiligten Krankenhaus in *Assin Foso* wurden von Juli bis September 2009 insgesamt 75 Kulturen zur Anzucht von pathogenen Krankheitserregern angesetzt. Bei 61 der 75 Patienten wurde zur Erregeranzucht Blut entnommen, bei 12 Patienten wurde der Abstrich einer infizierten Hautwunde verwendet, bei zwei Patienten wurde Liquor punktiert.

Für alle Patienten lag eine Altersangabe vor. Die Altersverteilung ähnelt denen der anderen beiden Orte, wenn sie auch nicht ganz so homogen erscheint wie die Verteilung in *Nkawkaw*. Auch in *Assin Foso* bilden Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren die zahlenmäßig stärkste Gruppe.

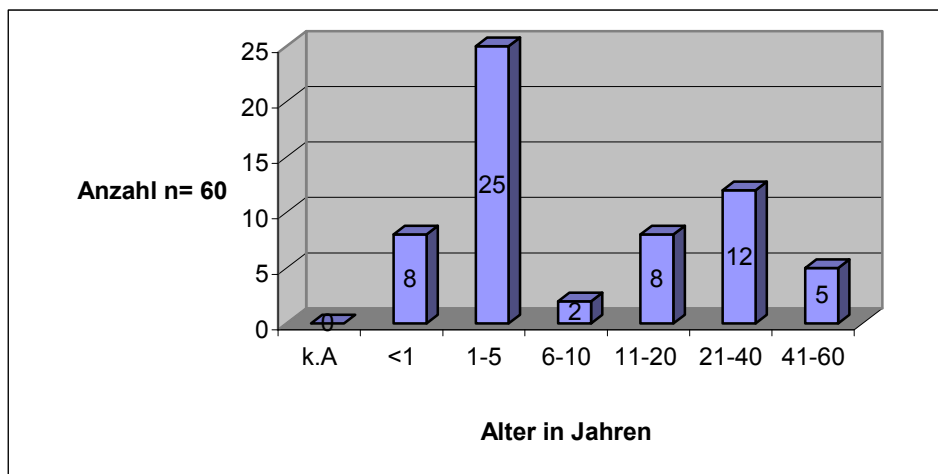


Abb. 13: Altersstruktur der Patienten in *Assin Foso*, 2009

Im mikrobiologischen Labor des Krankenhauses wurde bei allen Patienten, denen zur Erregeranzucht Blut entnommen wurde, ein HIV-Test durchgeführt. Des Weiteren wurde durch den „Dicken Tropfen“ eine Malariadiagnostik durchgeführt.

Der von den einheimischen Labormitarbeitern durchgeführte HIV-Test hat ergeben, dass von 61 untersuchten Patienten nur zwei HIV-positiv sind. Dies entspricht einem Prozentsatz von 3%.

Bei 20 dieser Patienten ließen sich unter dem Mikroskop parasitäre Plasmodien nachweisen; dementsprechend waren 33% an Malaria erkrankt. Bei keinem

dieser Patienten ließen sich bakterielle Erreger anzüchten, sodass die Malaria wahrscheinlich der Fieber verursachende Faktor gewesen ist.

Aus Assin Foso wurden 14 Isolate verschickt, drei davon stellten sich als Gram-positive Hautkontaminanten, wie z. B. Koagulase-negative Staphylokokken, heraus. Die beiden Liquorproben wurden noch in Ghana als kontaminiert erkannt und nicht nach Göttingen versendet. Von den 61 Blutkulturen war nur eine positiv für pathogene Bakterien. Es liegen 10 Wundisolate vor.

In sechs Wundabstrichen wurde eine Koinfektion festgestellt: In A1 fanden sich *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus rettgerie*, in A2 *Citrobacter freundii* sowie *Enterobacter cloacae*. A3 enthielt ebenfalls *Citrobacter freundii* und den Gram-positiven Keim *Enterococcus faecalis*. In A5 wurden *Escherichia coli* sowie *Enterobacter cloacae* identifiziert. In A6 ließen sich *Klebsiella oxytoca* sowie *Proteus mirabilis* nachweisen. A9 enthielt den Pilz *Candida albicans* und *Klebsiella pneumoniae*.

Die Ergebnisse für die einzelnen Patienten wurden nach Gram-negativen und Gram-positiven Isolaten getrennt in den Tabellen zwölf und dreizehn aufgelistet.



|                 | Gram-negative<br>Isolate | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ | CIP | CMP  |
|-----------------|--------------------------|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|------|
|                 | <b>Brunnenproben</b>     |         |     |      |      |      |     |     |     |        |     |     |     |     |      |
| A2 <sup>2</sup> | <i>C. freundii</i>       | -       | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | n.t. |
| A3 <sup>3</sup> | <i>C. freundii</i>       | -       | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | R   | S   | n.t. |
| A6 <sup>5</sup> | <i>C. freundii</i>       | -       | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | R      | R   | S   | R   | S   | n.t. |
| A2 <sup>2</sup> | <i>E. cloacae</i>        | -       | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | R   | S   | n.t. |
| A5 <sup>4</sup> | <i>E. cloacae</i>        | -       | R   | R    | R    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | R   | S   | n.t. |
| A9 <sup>6</sup> | <i>K. pneumoniae</i>     | -       | R   | S    | S    | S    | S   | S   | S   | S      | R   | S   | R   | S   | n.t. |

Tabelle 13: Gram-positive Erreger mit Antibiogramm in Assin Foso

|                 | Gram-positive<br>Wundabstrichisolate | Malaria | AMP | CEFA | CEFU | CEFO | GEN | CIP | TET | COTRIM | PENG | OXA | ERY | LIN |
|-----------------|--------------------------------------|---------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|--------|------|-----|-----|-----|
| A3 <sup>3</sup> | <i>E. faecalis</i>                   | n.t.    | S   | R    | R    | R    | R   | R   | S   | S      | R    | R   | R   | R   |

In *Assin Foso* war *Escherichia coli* der am häufigsten gefundene Erreger, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*. Alle weiteren Erreger sind jeweils nur einmal nachgewiesen worden.

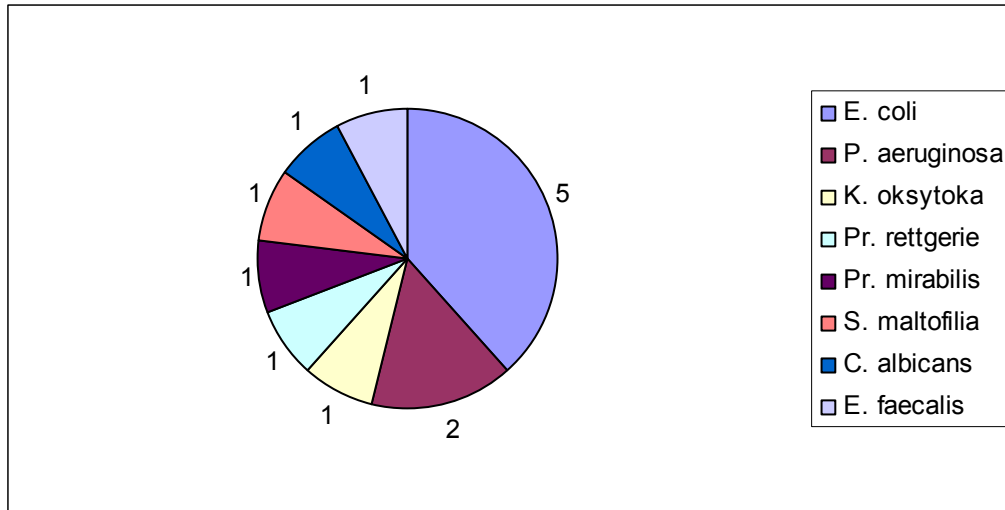


Abb. 14: Verteilung der Erregerspezies aus klinischen Materialien in *Assin Foso*, 2009

Wie im Jahr 2001/2002 stellte Typhus an den drei Studienorten in Ghana ein erhebliches Problem dar (Rosenberg, 2004). Da diese Erkrankung unter anderem durch verseuchtes Trinkwasser übertragen wird, interessierte im Rahmen dieser Studie, ob *Salmonella Typhi* oder andere Erreger im Trinkwasser zu finden sind. In Ghana wird vielfach das Grundwasser aus Brunnen zum Waschen, Kochen und Trinken gewonnen. Aus diesem Grund wurden Trinkwasserproben aus zehn Brunnen in *Assin Foso* entnommen und mikrobiologisch untersucht.

Das Wasser von fünf dieser Brunnen war derart stark kontaminiert, dass sich keine Reinkulturen herstellen ließen. Die Ergebnisse der verbleibenden fünf Brunnen stelle ich in der folgenden Tabelle dar. Es werden nur die pathogenen Erreger dargestellt.

Diese Stichproben wurden nicht durch *Salmonella Typhi* kontaminiert. Da keiner der Studienpatienten an *S. Typhi* erkrankt war, erscheint dieses Ergebnis plausibel.

Betrachtet man die Resistenzverteilung der aus klinischen Materialien isolierten *E. coli*-Erreger, lässt sich ein verringertes Ansprechen auf fast alle getesteten Antibiotika feststellen (Tabelle 11). So sind alle *E. coli*-Stämme gegen das am häufigsten eingesetzte Fluorchinolon Ciprofloxacin resistent.

Tabelle 14: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-negativen Isolate mit Resistenzen in Assin Foso

| Gram-negative Isolate    | Resistenzen |      |      |      |     |     |     |        |     |     |      |     |      |  |
|--------------------------|-------------|------|------|------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|------|--|
|                          | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | IMI | GEN | TOB | COTRIM | PIP | MER | MEZ  | CIP | CMP  |  |
| E. coli<br>(n= 5)        | 5           | 5    | 3    | 2    | 0   | 4   | 4   | 5      | 5   | 0   | 4    | 5   | n.t. |  |
| P. aeruginosa<br>(n= 2)  | 2           | 2    | 2    | 2    | 0   | 0   | 0   | 1      | 0   | 0   | 2    | 0   | n.t. |  |
| K. oxytoca<br>(n= 1)     | 1           | 1    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0      | 1   | 0   | 1    | 0   | n.t. |  |
| Pr. rettgerie<br>(n= 1)  | 1           | 1    | 1    | 0    | 0   | 1   | 1   | 0      | 1   | 0   | 1    | 0   | n.t. |  |
| Pr. mirabilis<br>(n= 1)  | 0           | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0      | 0   | 0   | 0    | 0   | n.t. |  |
| S. maltophilia<br>(n= 1) | 1           | 1    | 1    | 1    | 1   | 1   | 1   | 0      | 1   | 1   | n.t. | 1   | n.t. |  |

Tabelle 15: Zahlenmäßige Verteilung der Gram-positiven Isolate mit Resistenzen in Assin Foso

| Gram-positive Isolate | Resistenzen |      |      |      |     |     |     |        |      |     |     |     |
|-----------------------|-------------|------|------|------|-----|-----|-----|--------|------|-----|-----|-----|
|                       | AMP         | CEFA | CEFU | CEFO | GEN | CIP | TET | COTRIM | PENG | OXA | ERY | LIN |
| E. faecalis<br>(n= 1) | 0           | 1    | 1    | 1    | 1   | 1   | 0   | 0      | 1    | 1   | 1   | 1   |

### 3. 4 Zusammenfassung der Erregeranzahl und Resistenzlage in den drei afrikanischen Krankenhäusern

Vergleicht man das Erregerspektrum der drei Krankenhäuser, so lassen sich Unterschiede erkennen.

In dem Küstenort *Eikwe* stellen Bakterien der Gattung *Salmonella* die häufigste Ursache für FUI dar: 24,7% der Patienten hatten eine Salmonellose, 16% dieser Erkrankten litten an durch *S. Typhi* verursachten Typhus. Diese gefährliche, unbehandelt oft zum Tode führende Erkrankung war in *Nkawkaw* sowie *Assin Foso* im Rahmen dieser Studie nicht nachweisbar. Hier ließen sich dafür andere Erreger mit größerer Häufigkeit nachweisen.

In *Nkawkaw* stellte der Nasseim *Pseudomonas aeruginosa* mit einem Gesamtanteil von 36,8% aller Erreger ein Problem dar.

In *Assin Foso* stellte *Escherichia coli* mit 38,5% den Hauptkeim bei Patienten dar. Da die meisten Blutkulturen bakteriologisch negativ waren, wurden an diesem Ort zusätzlich hauptsächlich Wundabstriche verwendet. Da *E. coli* zur normalen menschlichen und tierischen Darmflora gehören, sind die Bakterien dieser Art wahrscheinlich durch mangelnde hygienische Versorgung in die Hautwunde eingedrungen und haben dort zu einer Infektion geführt.

Das Erregerspektrum in den drei Krankenhäusern zeigt somit wenig Parallelen auf. Desweiteren fielen in *Eikwe* die hohen Resistenzraten der Bakterien gegenüber den Antibiotika Ampicillin (100% resistent), Mezlocillin (96% resistent), Chloramphenicol (85% resistent), Piperacillin (85% resistent) sowie Cotrimoxazol (78% resistent) auf. Bei diesen Resistenzen muss jedoch bedacht werden, dass bei *Pseudomonas aeruginosa* natürlicherweise keine oder eine herabgesetzte Wirksamkeit der genannten Antibiotika besteht - mit Ausnahme von Piperacillin.

Die Resistenzlage stellte sich bei den Erregern aus *Nkawkaw* ähnlich dar. Besonders Ampicillin, Cotrimoxazol und Piperacillin waren wenig wirksam. Imipenem hingegen war zu 100% wirksam gegen die getesteten Erreger, Ciprofloxacin (89% Wirksamkeit) sowie die Aminoglykoside Gentamicin und Tobramycin (83% Wirksamkeit) zeigten ebenfalls eine gute Wirksamkeit.



In *Assin Foso* war der Hauptkeim *E. coli* zu 100% resistent gegen das am meisten verwendete Antibiotikum Ciprofloxacin, sowie gegen Ampicillin, Cefazolin, Cotrimoxazol, Piperacillin und Mezlocillin. Imipenem und Meropenem hingegen konnten hier noch gegen *E. coli* eingesetzt werden.

## 4 Diskussion

In einer früheren Studie, die 2001/2002 durchgeführt wurde, konnte Typhus an den drei Studienorten in Ghana als ein erhebliches Problem identifiziert werden (Rosenberg, 2004). Daher lag auch in dieser Studie über Fieber unklarer Ursache (FUO) das Augenmerk in besonderem Maße auf dem den Typhus verursachenden Erreger *Salmonella Typhi*.

In Entwicklungsländern wie Ghana führen Armut, Überbevölkerung und schlechte hygienische sowie sanitäre Verhältnisse zu einem gesteigerten Typhusrisiko. Weltweit erkranken jedes Jahr durchschnittlich 21,5 Millionen Menschen an Typhus (Mweu und English, 2008), von denen 800.000 versterben. Der Typhus-Erreger ist weltweit verbreitet, wobei das höchste Infektionsrisiko in den Ländern Afrikas, Südostasiens sowie Mittel- und Südamerikas zu finden ist (Novartis Behring, 2010). Es wird geschätzt, dass jährlich 400.000 Neuerkrankungen in Afrika auftreten (Kariuki, 2008). Mit 71 gemeldeten Fällen lag in Deutschland die Inzidenz für Typhus im Jahr 2010 bei etwas unter 0,1 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (RKI, 2010). Ein Großteil dieser Patienten waren Reiserückkehrer aus einem Land, in dem Typhus endemisch ist. Aufgrund ausreichend guter hygienischer Maßnahmen sowie adäquater mikrobiologischer Diagnostik und Therapie stellt Typhus in industrialisierten Ländern kein großes Problem dar.

Seit 1948 galt Chloramphenicol weltweit als Goldstandard in der Therapie gegen Typhus. Nach vielen Jahren guter Wirksamkeit wurden zunehmend Studien veröffentlicht, in denen das vermehrte Auftreten von Chloramphenicol-resistenten *S. Typhi*-Stämmen belegt wurde: Im Kongo wurden bei 92% aller *S. Typhi*-Isolate Resistenzen gegen Chloramphenicol gefunden (Vandenberg et al, 2010). In Lagos, Nigeria (Ogunsola et al, 2009), Mosambik (Mandomando et al, 2009) und vielen weiteren Ländern traten ebenfalls hohe Resistenzraten auf. Auch in Ghana wurden durch die Studie aus 2001/2002 Resistenzen gefunden (Zimmermann et al, 2005). *S. Typhi* war in *Eikwe* in 87% der Fälle resistent gegen das so genannte „first-line-Antibiotikum“ vor Ort. In *Nkawkaw* zeigten von 41 *S. Typhi*-Isolaten 36 eine Chloramphenicol-Resistenz, was einem

Prozentsatz von 87,8% entspricht. 94,0% der *S. Typhi*-Isolate aus *Assin Foso* zeigten eine Chloramphenicol-Resistenz. Die hohe Zahl der an Typhus Erkrankten und die damit verbundene Mortalität ließen sich also an den drei Studienorten mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die wenig effiziente Therapie, verursacht durch die hohe Resistenzrate der Erreger gegen das „first-line-Antibiotikum“, erklären.

Um die Erkrankungsrate zu senken, wurde nach gut wirksamen Medikamenten gegen Typhus gesucht. Die Auswertung der Antibiogramme aus den drei Orten ergab 2001/2002, dass sowohl das Chinolon Ciprofloxacin als auch das Zweit-Generations-Cephalosporin Cefuroxim zu 100% gegen Gram-negative Erreger wirksam waren. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde 2004/2005 für die Typhustherapie eine Umstellung von Chloramphenicol auf Ciprofloxacin empfohlen.

Ob der Einsatz von Ciprofloxacin zu einem veränderten Erregerspektrum und einer veränderten Resistenzsituation geführt hat, sollte diese Studie klären.

Vergleicht man die aus dem Jahr 2009 aus Ghana stammenden Ergebnisse mit denen aus den Jahren 2001 und 2002, so lassen sich einige Unterschiede feststellen: Die Untersuchungen aus 2001/2002 ergaben, dass 47,2% aller Fieberfälle unklarer Ursache durch die Gattung *Salmonella* verursacht wurden, 2009 waren es nur 24,2%. Dabei sind grundlegende Unterschiede von Bedeutung: die Daten aus 2009 zeigen, dass es in *Eikwe* nach wie vor einen großen Anteil an Typhus-Patienten gibt, der Anteil aber im Vergleich zu 2001/2002 gesunken ist. War 2001/2002 *Salmonella Typhi* bei 21,1% der Patienten mit FUO nachweisbar, konnte 2009 der Erreger nur noch in 16% der Fälle isoliert werden. Die Erregerlage in *Eikwe* hat sich somit innerhalb von fünf Jahren zwar verbessert, ist aber im Vergleich zu den anderen Standorten immer noch alarmierend. Gravierende Unterschiede zwischen der Situation 2001/2002 und 2009 zeigten sich in den größeren Orten *Nkawkaw* und *Assin Foso*. *Nkawkaw* war 2001/2002 der Ort mit der zweithöchsten Typhus-Inzidenz. Dort wurden 50,6% aller Erreger der Gattung *Salmonella* zugeordnet. Es wurden 30,1% als *S. Typhi* und 19,3% als nicht typhöse *Salmonellen*

identifiziert. In der aktuellen Studie wurden 12,5% aller Blutkultur-Isolate als *S. Typhi* und 12,5% als nicht typhöse Salmonellen identifiziert. Innerhalb von fünf Jahren hat sich laut den Ergebnissen dieser Studie das Auftreten von Typhus mehr als halbiert.

Im dritten Ort *Assin Foso* wurden 2001/2002 von 58 Blutkultur-Isolaten 58,6% *Salmonella* nachgewiesen, davon 32,8% *S. Typhi* und 25,9% nicht typhöse Salmonellen wie z.B. *S. Typhimurium*. Aktuell ließen sich keine Salmonellen mehr kultivieren. Es lassen sich unterschiedliche Erklärungsmodelle für diesen Wandel diskutieren.

Als Hauptursache könnte der Ersatz von Chloramphenicol durch Ciprofloxacin verantwortlich sein, der in Ghana 2004 als Reaktion auf die damaligen Untersuchungsergebnisse landesweit durchgeführt wurde.

1999 konnten Threlfall et al (2003) zeigen, dass 20% der aus zehn europäischen Ländern isolierten *S. Typhi*-Stämme resistent gegen Ciprofloxacin waren. Zwei Jahre später stieg die Resistenzrate bereits auf 26%. Wenn auch alle 2009 in Ghana isolierten *S. Typhi*-Stämme weiterhin empfindlich gegenüber Ciprofloxacin waren, so stieg innerhalb des eher kurzen Zeitraumes zwischen 2001/2002 und 2009 die Resistenz aller anderen Gram-negativen Erreger gegen Ciprofloxacin um 15%: Waren 2001/2002 noch 100% aller Gram-negativen Erreger sensibel, waren es nun nur noch 85%. Aus diesem Grund sollte in Ghana z. B. Ciprofloxacin nur bei nachgewiesener Wirksamkeit durch ein Antibiogramm eingesetzt werden. Auch zu niedrige oder schwankende Dosierungen von Ciprofloxacin in gefälschten Tabletten von sog. „Drug Tradern“ könnten die Resistenzlage dramatisch verschlimmern. Daher sollte der Verkauf möglichst einer Qualitätskontrolle unterzogen werden. Es wäre z. B. auch zu diskutieren, inwieweit eine Rezeptpflicht für Antibiotika, wie sie auch in Deutschland vorhanden ist, sinnvoll wäre. Um die aktuelle Bedeutung der frei verkäuflichen Antibiotika am Straßenrand durch die erwähnten „Drug Trader“ zu ermitteln, wurden im Rahmen dieser Studie Umfragen durchgeführt. In den Sprechstunden im Krankenhaus in *Assin Foso* wurden 100 Patienten gefragt, ob sie sich in den vergangenen sieben Tagen ein Antibiotikum ohne ärztliche Verordnung gekauft bzw. geschluckt haben und wenn ja, welches. Viele

Patienten vor Ort wussten nicht um die Risiken der Resistenzentstehung und sahen die weißen Pillen als kleine Wundermittel, die einem innerhalb kurzer Zeit die Beschwerden nehmen. So auch einleitend durch Beduwa Ata Aidoo exemplarisch dargestellt. Von 100 befragten Patienten gaben 15% an, innerhalb der vergangenen Woche Antibiotika bei „Drug Tradern“ gekauft zu haben. Keiner der Patienten nahm das Medikament regelmäßig ein. Es wurde als Einmaldosis eingenommen. Kam es innerhalb von wenigen Tagen zu keiner Verbesserung der Symptome, wurden die Antibiotika ein weiteres Mal eingenommen. In 14 Fällen wurde Amoxicillin gekauft und verwendet, einmal Ampicillin, das durch die schlechte perorale Wirksamkeit eigentlich bevorzugt i.v. verabreicht wird. Das Ergebnis dieser Stichprobe zeigt, dass Antibiotika tatsächlich bei freien Händlern gekauft und eingenommen werden. So wird von den Patienten unbewusst vermehrt die Gefahr einer Resistenzinduktion der Erreger provoziert.

Da Ciprofloxacin deutlich teurer ist als Chloramphenicol, besteht die Gefahr, dass Patienten die Tabletten durch finanzielle Engpässe vorzeitig, d. h. vor Beendigung der notwendigen Therapiedauer, absetzen, wodurch wiederum eine Resistenzentstehung provoziert wird.

In Deutschland ist der Einsatz aller Chinolone bei Schwangeren und Kindern nicht zugelassen. Die einzige Ausnahme bildet die Therapie von Pseudomonas-Infektionen bei Mukoviszidose im Kindesalter (Simon, 2000). In Ghana wird Ciprofloxacin uneingeschränkt auch bei Kindern eingesetzt, da es durch Mangel an speziellen Antibiotika kaum wirksame Alternativen gibt. Dabei birgt Ciprofloxacin als Fluorchinolon die Gefahr der Tendinopathie, insbesondere bei Kindern (Vanek et al., 2003). Schon gering einwirkender Stress auf die großen Sehnen des Körpers, wie z. B. die Achillessehne, kann bereits zum Riss führen (Casparian et al., 2000). Aufgrund dessen wird zum Schutz vor Knorpel- und Sehenschäden im Kindesalter vom Einsatz von Chinolonen in dieser Altersklasse abgeraten (Gendrel, Moulin, 2001). Die altersbezogene flächendeckende Anwendung von Ciprofloxacin in Ghana erscheint im Licht des Risiko-Nutzen-Verhältnisses plausibel. Lieber wird ein Sehnenriss in Kauf genommen als dass der junge Patient, eventuell durch HIV immunsupprimiert

oder durch Malaria zusätzlich geschwächt, verstirbt. Neben dem breiten Wirkungsspektrum der Chinolone ist die variable Darreichungsform ein Vorteil. Der Wirkstoff kann sowohl oral als auch i.v. verabreicht werden. Alternativ wirken gegen Salmonellen Cephalosporine der 2. sowie 3. Generation, die in dieser Studie ebenfalls eine 100%ige Wirksamkeit zeigten. Der gewichtige Nachteil dieser Antibiotika liegt darin, dass sie fast ausnahmslos als i.v.-Infusionen verfügbar sind. So verlängert sich die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, was zu einer Kostensteigerung und zum Bettenplatzmangel führt.

Durch Ciprofloxacin werden Typhuserreger effizient abgetötet und die Anzahl der Dauerausscheider reduziert. Dauerausscheider sind Patienten, die zehn Wochen nach der Salmonelleninfektion noch immer den Erreger ausscheiden, ohne Symptome zu haben. Da die Erreger in diesen Fällen in der Gallenblase und den Gallenwegen persistieren, sind besonders Menschen mit Pathologien der Gallenwege, z. B. Gallensteinen, gefährdet (Crawford et al., 2010). Dadurch stellen Dauerausscheider eine Infektionsquelle für ihre Mitmenschen dar. Gerade in Regionen von Ghana mit unzureichender sanitärer Versorgung werden die Ausscheidungen dort hinterlassen, wo andere Menschen Kontakt zu den infektiösen Fäkalien haben. Ein Beispiel dafür ist der Strand von *Eikwe* (siehe Abb.5). Alle *S. Typhi*-Stämme aus diesem Ort haben den identischen Lysotyp. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, daß die zirkulierenden Stämme ursprünglich von einem Dauerausscheider stammen. Dafür spricht auch dasselbe Resistenzverhalten aller 13 Stämme gegenüber den getesteten Antibiotika.

Die durch Einführung des gallengängigen Antibiotikums Ciprofloxacin bedingte Reduzierung von Dauerausscheidern könnte die signifikante Abnahme der Typhusinzidenz in den beiden anderen Orten erklären. Auch haben sich in *Assin Foso* und *Nkawkaw* die hygienischen Bedingungen verbessert. Gefiltertes, sauberes Trinkwasser wird, auch in *Eikwe*, zu sehr niedrigen Preisen in 500-ml-Beuteln verkauft (siehe Abb.15). Durch vermehrten Brunnenbau haben die Bewohner vielfach Zugang zu mit wenigen Erregern

belastetem Grundwasser, welches zum Kochen und Waschen verwendet werden kann.



Abb. 15: Trinkwasser in Assin Foso (eigenes Foto, 2009)

Was enterische Salmonellen anbelangt, belegt eine 2009 veröffentlichte Studie aus Kamerun, dass zum Verzehr gedachtes Vieh ein Reservoir für *Salmonella Typhimurium* darstellt (Akoachere et al., 2009). Von den Tieren wurden 230 Proben aus Rektum, Ileum sowie Gallenblase entnommen und auf Salmonellen untersucht. Aus 75 Proben (32,6%) ließ sich *S. Typhimurium* isolieren. Diese Stämme waren zu 100% resistent gegen Tetracyclin und Ampicillin. Tetracyclinresistenz wurde in der vorliegenden Studie in Ghana nicht untersucht; 100% der *S. Typhimurium*-Erreger waren resistent gegen Ampicillin zu beiden Studienzeitpunkten (2001/2002 und 2009). Die Konsequenz daraus ist, bei Erregernachweis und nach entsprechendem Antibiogramm kein Ampicillin mehr einzusetzen. Die Studie aus Kamerun berichtet zudem über eine sehr gute Wirksamkeit von Ciprofloxacin (98,6%) und Gentamicin (84%) gegen enterische Salmonellen. Auch in unserer Studie waren 100% aller getesteten enterischen Salmonellen sensibel gegenüber Ciprofloxacin und Gentamicin.





Abb. 16, 17: Brunnen und verschmutzte Pfütze in Assin Foso (eigenes Foto, 2009)

Typhus als bakterielle Infektion wird durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln und Wasser übertragen, die durch den Urin oder Kot infizierter Menschen kontaminiert wurden (WHO, 2011).

Um zu überprüfen, ob einige Brunnen in Assin Foso *S. Typhi*-belastet sind, war es Teil dieser Studie stichprobenartig Wasserproben mikrobiologisch zu untersuchen. Es wurden die Stäbchenbakterien *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* isoliert. Diese kommen für gewöhnlich in beinahe allen Lebensräumen wie auf dem Boden, in Gewässern und Abwässern vor. Diese Bakterien können zur normalen Darmflora des Menschen gehören. Salmonellen wurden in keiner der Brunnenwasserproben gefunden. Die Nutzung für Haushaltszwecke ist aber erst dann als unbedenklich zu sehen, wenn regelmäßige Kontrollen gemäß einer Trinkwasserverordnung durchgeführt werden und diese negativ für *S. Typhi* und andere für den Menschen gefährliche Erreger sind. Das Trinkwasser wird jedoch zur Zeit in Assin Foso nicht kontrolliert.

Ein möglicher Ansatz für verbesserte hygienische Bedingungen und somit weniger Salmonellen-Infektionen wäre die Einrichtung von sauberen Wasserquellen mit einer Filteranlage. Dieses Modell wird im Krankenhaus in Assin Foso seit vielen Jahren erfolgreich genutzt. Auf dem Gelände gibt es zwei



Wassertürme, die gefiltertes und somit sauberes Wasser über ein Leitungssystem in alle Krankenhausstationen leiten. Aus den Wasserhähnen der Männerstation, der Frauenstation, der Kinderstation, des Operationsgebäudes sowie des Kreißsaals wurden Wasserproben in sterile Behälter gefüllt und auf pathogene Erreger getestet. Aus keiner der Proben ließen sich Erreger isolieren, sodass dieses Wasser auch als Trinkwasser verwendet werden kann. Eine Implementierung eines derartigen Wasserversorgungssystems in ganzen Ortschaften würde zur Verbesserung der mikrobiologischen Situation beitragen. Sicher ist es teuer und in der derzeitigen wirtschaftlichen Situation noch schwer zu realisieren, wenn Wasserleitungen in jeden Haushalt führen sollen. Stattdessen könnten die Einwohner jedoch mit Krügen zu einem nahe gelegenen Wasserturm gehen und gefiltertes Wasser für den täglichen Gebrauch holen. Um die Erregerlast des Brunnenwassers zu dezimieren, sollten zukünftig gebaute Brunnen besonders tief sein und nicht in der Nähe von Toilettenanlagen errichtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen in *Assin Foso* und *Nkawkaw* auf einen Rückgang der Typhuserkrankung hin. Theoretisch wären aber auch Fehler in der Labordiagnostik im Sinne falsch-negativer Befunde nicht auszuschließen. So könnten auch Antibiotikumeinnahme vor Blutentnahme hierfür eine Erklärungsgrundlage sein. Schon kleinste Konzentrationen von antimikrobiellen Substanzen im Blut führen zum Ausbleiben von Wachstum in der Brain-Heart-Bouillon. Ein falsches Blut-Bouillon-Verhältnis durch fehlerhafte Beimischung des Flüssigmediums oder abgelaufene Lösungen könnten ebenfalls Fehlerquellen darstellen. Da die Studie schon einmal mit gleichen Anforderungen durchgeführt wurde und Qualitätskontrollen erfolgt sind, können falsch-negative Laborbefunde nahezu ausgeschlossen werden.

In *Eikwe* hingegen hat sich, verglichen mit den Studienergebnissen aus 2001/2002, nicht viel verändert. Waren 2001/2002 21% der getesteten FUO-Patienten an Typhus erkrankt, betrug diese Rate 2009 16%. 2001/2002 waren 87,5% der *S. Typhi*-Erreger resistent gegen Chloramphenicol, 2009 waren alle *S. Typhi*-Erreger resistent gemäß Antibiogramm. Gegen das Fluorchinolon

Ciprofloxacin wurde nach wie vor keine Resistenzentwicklung beobachtet. Da weiterhin ein relativ hoher Anteil von Patienten mit FUO an Typhus leidet, muss angenommen werden, dass das wenig wirksame Chloramphenicol weiterhin verabreicht wird. Diese Einschätzung wurde durch einen Besuch vor Ort bestätigt (U. Groß, persönliche Mitteilung). Vor diesem Hintergrund ist es dringend erforderlich, auch in *Eikwe* die antibiotische Typhustherapie von Chloramphenicol auf Ciprofloxacin umzustellen, um in den nächsten Jahren einen ähnlichen Fortschritt wie in *Assin Foso* und *Nkawkaw* zu erzielen.

Würde Chloramphenicol über einen längeren Zeitraum nicht mehr eingesetzt werden, ist es möglich, dass durch fehlenden Selektionsdruck auf die Erreger dieses ursprünglich gegen Typhus eingesetzte Medikament wieder verwendet werden kann, wie z. B. in Ägypten geschehen. In Kairo wurden, nach jahrelanger Chloramphenicol-Abwesenheit, innerhalb eines 14-jährigen Zeitraums Antibiotogramme von 853 *S. Typhi*-Stämmen erstellt. Die Sensibilitätsrate gegenüber Chloramphenicol war insgesamt so hoch, dass dieses Antibiotikum ab 2002 vor allem aus Kostengründen wieder zur Typhustherapie eingesetzt wurde (Wasfy et al., 2002). Die gleiche Tendenz wird von einer aktuellen Studie aus Indien aufgezeigt (Gupta et al., 2009). Auch hier wurde beobachtet, wie die Resistenzrate von *S. Typhi* gegenüber Ciprofloxacin zunahm und gegenüber Chloramphenicol abnahm. Es ist daher anzunehmen, dass es in Ghana zu einer ähnlichen Entwicklung wie in Ägypten kommen könnte, wenn Chloramphenicol in den kommenden Jahren nicht mehr therapeutisch eingesetzt werden würde.

Eine weitere Möglichkeit zur Eindämmung des Typhus' besteht in der flächendeckenden Einführung von Impfprogrammen. Es gibt derzeit einen oral einzunehmenden Lebendimpfstoff, der in magensaftresistenten Kapseln verabreicht wird, sowie einen parenteralen Totimpfstoff, der Bestandteile der bakteriellen Zellwand enthält. Die flächendeckende Typhus-Impfung in Endemiegebieten stellt sich jedoch als schwierig dar. Zum Einen besteht ein Finanzierungsproblem. Der parenterale Impfstoff kostet ca. 37 Euro. Allein in Ghana leben rund 24 Millionen Menschen, sodass die Durchimpfung aller Bewohner nicht finanzierbar ist. Zum Anderen liegt die Effizienz beider

Impfstoffe nur bei 60%, was bedeutet, dass sechs von zehn Personen tatsächlich geschützt sind. Bei vorhandener Wirksamkeit hält diese lediglich ein bis drei Jahre an (Groß, 2009). Weiterhin birgt die Anwendung des oralen Impfstoffes Gefahren für immunsupprimierte Patienten. Bei HIV-Patienten könnte der Lebendimpfstoff eine Typhusinfektion hervorrufen. Da das HI-Virus gerade in den Ländern Afrikas weit verbreitet ist und der Immunstatus nicht bei jedem Impfling bekannt ist, scheidet dieser Impfstoff aus. Ein weiterer Nachteil der Impfstoffe ist, dass sie für Kinder unter zwei Jahren nicht geeignet sind. Eine Studie aus Indien zeigt, dass dort vor allem Kinder unter fünf Jahren an Typhus erkrankten (Sinha et al., 1999). Die vorliegende Studie aus Ghana kam zu ähnlichen Ergebnissen wie in Indien: 47% der an Typhus erkrankten Patienten aus *Eikwe* und *Nkawkaw* waren jünger als sechs Jahre.

Zusammenfassend ist die Effizienz von Impfungen in Endemiegebieten fraglich. Die beste Prävention von Typhus ist die Einrichtung sanitärer Anlagen (siehe Abb. 18) sowie eine adäquate Schulung der Bevölkerung hinsichtlich persönlicher und nahrungshygienischer Gesichtspunkte.



Abb. 18: Bau einer Abwasserrinne in *Assin Foso* (eigenes Foto, 2009)

Gute mikrobiologische Diagnostik ist die Grundlage für die richtige Therapie bei Infektionskrankheiten in Afrika. Deshalb würden Entwicklungsländer wie Ghana sehr davon profitieren, wenn in den meisten Krankenhäusern eine adäquate Labordiagnostik zur Verfügung stünde. Eine im Januar 2010 veröffentlichte

Studie aus Belgien hat in der Demokratischen Republik Kongo untersucht, wie sehr sich die Laborleistung unter verbesserten Bedingungen steigern lässt (Vandenberg et al., 2010). Zwischen 2002 und 2006 wurden 1528 Kinder einer pädiatrischen Klinik auf bakterielle Erreger im Blut untersucht. Bei 26,8% der Kinder waren die Blutkulturen positiv, 59% dieser Infektionen waren durch Salmonellen verursacht. Es stellte sich heraus, dass 92,4% der Salmonellen-Stämme gegen mindestens drei Antibiotika resistent waren: Ampicillin (86%), Chloramphenicol (92%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazole (95%) waren am wenigsten wirksam. Im Jahr 2002 wurden unter einfachen Laborbedingungen nur 32,1% der Kinder mit dem richtigen Antibiotikum therapiert. Nach umfangreichen Erneuerungen im Labor und Schulung des Personals wurden vier Jahre später, 2006, schon 82,9% der Patienten mit dem richtigen und somit wirksamen Antibiotikum behandelt.

Im Krankenhaus von *Assin Foso* besteht ein zentrales Problem in der mangelhaften Kommunikation zwischen dem Laborpersonal und den Ärzten. Wird für einen Patienten zur FUO-Abklärung eine Erregerdiagnostik angefordert, gelangt das Ergebnis oftmals nicht zurück zum Arzt. Antibiotogramme werden nur bei einigen besonders kritisch Kranken angefordert. Das Laborpersonal ist durch diverse Schulungen im Verhältnis zu anderen ghanaischen Krankenhäusern kompetent, jedoch durch die Masse an oftmals ineffizienter Arbeit überfordert. Auch der ärztliche Überblick geht durch mehrere hundert Patienten, die die sieben Krankenhausärzte täglich konsultieren, leicht verloren. Deshalb wird FUO trotz guter mikrobiologischer Laborstruktur häufig pauschal mit dem „Wundermittel“ Ciprofloxacin therapiert, anstatt mit Hilfe von Antibiotogrammen ein sicher wirksames Antibiotikum zu finden. So wird ohne Voraussicht und durch unkritischen Einsatz von Ciprofloxacin eine zunehmende Resistenzentwicklung riskiert.

Um eine zukunftsfähige und nachhaltige Weltentwicklung zu gewährleisten, legten sich im Jahr 2000 alle 191 Mitgliedsstaaten der UNO auf acht Entwicklungsziele fest, die Millenniumsziele (WHO, 2010). Mit ihrer Unterschrift verpflichteten sie sich zur Umsetzung dieser Ziele und damit zur Verringerung

der Armut, zur Förderung von menschlicher Würde und Gleichberechtigung, zum Erreichen und zur Stabilisierung von Frieden und Demokratie. Die Vereinbarung beinhaltet die erfolgreiche Durchsetzung der Ziele bis zum Jahr 2015. MDG (= Millennium Development Goals) 5 und 6 beschäftigen sich mit gesundheitlichen Zielen. MDG 5 legt eine Senkung der Müttersterblichkeit um 25% fest, MDG 6 fordert die Bekämpfung von HIV/AIDS, Malaria und anderen Krankheiten. Die Weltöffentlichkeit hat das Problem der Infektionskrankheiten in Afrika erkannt. Hunderte von Studien beschäftigen sich auf diesem Gebiet mit der Ursachenforschung und Verbesserungsansätzen. Vielleicht ergeben viele kleine Schritte eines Tages einen großen Schritt, sodass sich die afrikanische Bevölkerung nachhaltig selbst helfen kann.

Neben der bakteriologischen Diagnostik wurde in den drei Orten auch eine Malariadiagnostik anhand des Dicken Tropfens durchgeführt. In *Nkawkaw* wurde 2009 bei 45,3% der Patienten eine Malaria diagnostiziert (zum Vergleich 2001/2002: 30,5%). Am häufigsten (60,3%) waren Kinder unter fünf Jahren betroffen. Auch eine Studie aus Mosambik bestätigt die erhöhte Gefahr von Malaria für Kinder (Bassat, 2008). Zwischen Juni 2003 und Mai 2005 wurden dort 8.311 Patienten in einem ländlich gelegenen Krankenhaus auf Plasmodien getestet. 60% der Malaria-Erkrankten waren Kinder unter zwei Jahren. Die zweitgrößte Gruppe stellten Kinder zwischen zwei und sechs Jahren dar. Risikofaktoren für Malaria waren hier Fehlernährung, Hypoglykämie und Husten in der Anamnese.

Der Anstieg der Malariarate in Ghana könnte auf die unterschiedlichen Jahreszeiten, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, zurückgeführt werden. Die erste Untersuchung fand von Juli 2001 bis April 2002 statt. Ab September ist die Regenzeit in Sub-Sahara-Ländern vorbei, die Niederschlagsmenge und Luftfeuchtigkeit sinken. Da der Entwicklungszyklus der Plasmodien-übertragenden Anophelesmücke fest an Gewässer gebunden ist, sind sie in der Regenzeit in viel größeren Mengen anzutreffen. Die Untersuchung aus 2009 wurde während der Regenzeit vorgenommen, sodass

dieser Umstand eventuell Ursache einer im Gegensatz zu 2001/2002 höheren Malariarate ist.

## 5 Zusammenfassung

Fieber unklarer Ursache (FUO) stellt in Afrika eine bedeutende gesundheitliche Gefahr für die Bevölkerung dar. Weil FUO gerade während der Regenzeit sehr häufig durch Plasmodien verursacht wird, werden die Patienten heutzutage zunächst kalkuliert mit Mefloquin behandelt. Bei ausbleibender Verbesserung der Symptomatik wird - unter Vorstellung einer bakteriellen Genese - kalkuliert mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin therapiert.

Ziel dieser Studie war es, das Erregerspektrum von FUO und dessen Resistenzsituation zu ermitteln, um herauszufinden, ob die Wirksamkeit von Ciprofloxacin seit 2001/2002 weiterhin ausreichend und der flächendeckende Einsatz therapeutisch gerechtfertigt sind. Dazu wurden in drei Studienorten in Ghana insgesamt 258 Blutkulturen von Patienten mit FUO angelegt. Bei 42,4% dieser Patienten wurde durch den „Dicken Tropfen“ Malaria diagnostiziert. 99 Blutkulturisolate wurden zur weiteren Diagnostik nach Göttingen versandt. Davon waren 51 (51,5%) Isolate mit Bakterien besiedelt, die als Kontaminanten, wie z. B. Mikrokokken oder Koagulase-negative Staphylokokken, angesehen wurden. 48 Isolate waren mit potentiell pathogenen Erregern belastet. Mit fast einem Viertel der Isolate (24,2%) waren die Patienten am häufigsten durch Salmonellen erkrankt. 15 (15,2%) der 99 positiven Blutkulturen enthielten *Salmonella Typhi*. Gram-positive Erreger spielen bei der Genese von FUO in Ghana eine nachrangige Rolle. Hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika zeigte sich, dass 91,1% aller Gram-negativen Erreger sensibel für das vorrangig eingesetzte Ciprofloxacin sind, wobei alle *S. Typhi*-Stämme eine 100%ige Sensibilität zeigten. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint der weiterführende Einsatz von Ciprofloxacin sinnvoll. Um der gesteigerten Gefahr von Resistenzentstehung entgegenzuwirken, sollte die mikrobiologische Diagnostik in den ghanaischen Krankenhäusern weiterhin ausgebaut werden. Ciprofloxacin sollte nur bei durch Antibiogramme gesicherter Sensibilität eingesetzt werden. Zur Senkung der Inzidenz von häufig vorkommendem Typhus würde zudem der Ausbau sanitärer Anlagen helfen. Die Medikamente von Drug Traidern sollten regelmäßig auf ihre Qualität geprüft werden, damit Menschen wie Beduwa Ata Aidoo ihre Gesundheit nicht riskieren und so für ihre Familien sorgen können.

## 6 Literaturverzeichnis

Afriyie K, Minister of Health

Standard Treatment Guidelines-Ghana

Ghana National Drugs Programme (GNDP)

Ministry of Health

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16434e/s16434e.pdf> 2009.

Akoachere JF, Tanih NF, Ndip LM, Ndip RN (2009): Phenotypic characterization of *Salmonella typhimurium* isolates from food-animals and abattoir drains in Buea, Cameroon. *J Health Popul Nutr* 27:612-8.

Arnold P: Theodor Escherich and the Discovery of *E. coli*

<http://www.brighthub.com/science/genetics/articles/38516.aspx> 2009.

Bassat Q (2008): Malaria in rural Mozambique. Part II: children admitted to hospital. *Malar J* 7:37.

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): Salmonellen und ihre Bedeutung als Krankheitserreger

<http://www.bfr.bund.de/cd/537> 2010.

Casparian JM, Luchi M; Moffat R; Hinthorn D (2000): Quinolones and tendon ruptures. *South Med J* 93:488-91.

Crawford RW, Rosales-Reyes R, de la Luz Ramírez-Aguilar M, Chapa-Azuela O, Alpuche-Aranda C, Gunn J (2010): Gallstones play a significant role in *Salmonella* spp. gallbladder colonization and carriage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4353-8.

Daschner F et Frank U: Antibiotika am Krankenbett, 1X1 der Therapie, 13. Auflage, Springer-Verlag Heidelberg 2006.

Doogan R: Nkawkaw Holy Family Hospital,

<http://www.moteclife.co.uk/docs/Nkawkaw.pdf> 2007.



---

Dunlop R et Williams D: Veterinary Medicine: An Illustrated History, Mosby-Year Book, Philadelphia 1996.

Eggert K

<http://klausseckert.blogspot.com/2008/01/ein-arbeitstag-in-eikwe.html> 2008.

Fehlhaber K, Kleer J, Kley F: 2.1. Lebensmittelinfektionen. Handbuch Lebensmittelhygiene, Grundwerk, Behr's Verlag, Hamburg 1995.

Garzoni C: Warum Staphylococcus aureus so hartnäckig ist

<http://www.wissenschaft.de/wissenschaft/news/279200.html> 2007.

Gendrel D, Moulin F (2001): Fluoroquinolones in paediatrics. Paediatr Drugs 3:365-77.

Ghana Demographie Daten

[http://www.ipicture.de/daten/demographie\\_ghana.html](http://www.ipicture.de/daten/demographie_ghana.html) 2011.

Ghana Via Medici

<http://www.thieme.de/viamedici/laender/ghana/index.html> 2010.

Groß U: Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2. Auflage Thieme, Stuttgart, 2009, S. 55-59.

Gupta V, Kaur J, Kaistha N (2009): Re-emerging chloramphenicol sensitivity and emerging low level ciprofloxacin resistance among Salmonella enterica serotype typhi isolates in North India. Trop Doct 39:28-30.

Kariuki S (2008): Typhoid fever in sub-Saharan Africa: challenges of diagnosis and management of infections. J Infect Dev Ctries 2:443-7.

Mandomando I, Macete E, Sigauke B. (2009): Invasive non-typhoidal Salmonella in Mozambican children. Trop Med Int Health 14:1467-74.

Mweu E, English M (2008): Typhoid fever in children in Africa. *Trop Med Int Health* 13:532-40.

Nkawkaw R Doogan

<http://www.moteclife.co.uk/docs/Nkawkaw.pdf> 2007.

Novartis Behring

<http://www.impfen.de/main/Infektionskrankheiten/00248/index.html> 2010.

Ogunsola FT, Arewa DG, Akinsete IE, Oduyebo OO, Akanmu AS, Odugbemi TO. (2009): Aetiology Of Bacteraemia Among Adult Aids Patients Attending Lagos University Teaching Hospital (LUTH), Lagos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 16:186-92.

Perdikouli M: Molekulare Untersuchung der Makrolid-, Tetrazyklin-, Chinolon- und Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Resistenzmechanismen bei europäischen *Streptococcus pneumoniae* Isolaten. Med. Diss. Düsseldorf  
<http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-2795/795.pdf>  
2003.

RKI (=Robert Koch Institut): Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte, Salmonellose (Salmonellen-Gastroenteritis)

[http://www.rki.de/cln\\_109/nn\\_504488/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_\\_Mbl\\_\\_Salmonellose.html#doc1465500bodyText4](http://www.rki.de/cln_109/nn_504488/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Salmonellose.html#doc1465500bodyText4) 2009.

RKI (=Robert Koch Institut): Abfrage der Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) über das Web- Typhus 2010

<http://www3.rki.de/SurvStat/ResultList.aspx> 2011.

Rosenberg U: Mikrobiologische Abklärung von Fieber unklarer Ursache in Ghana. Med. Diss. Göttingen 2004.

Sarpong N, Loag W, Fobil J, Meyer CG, Adu-Sarkodie Y, May J, Georg Schwarz N (2009): National health insurance coverage and socio-economic status in a rural district of Ghana. *Trop Med Int Health* 15: 191-7

Schmitz F.J., Kuchta S, Heinz H P, 1997: Evaluation of the MicroScan WalkAway 96 System. Clin Lab 43: 39-51.

Siegrist H H, Blanc D S : Typisierung von Bakterien: Methoden und epidemiologische Aussagekraft. Swiss Noso (Nosokomiale Infektionen und Spitalhygiene: aktuelle Aspekte) Band 2 Nummer 1 La Chaux-de-Fonds, 1995.

Sifin: Fachinformation: Screening und Serotypisierung von Salmonellen mit Testreagenzien überwiegend auf Basis monoklonaler Antikörper. Institut für immunpräparate und Nährmedien GmbH Berlin 2005.

Simon C (2000): Wann ist Ciprofloxacin bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) im Kindesalter indiziert? Chemother J 1. 27, 28

Sinha A, Sazawal S, Kumar R, Sood S, Reddaiah VP, Singh B, Rao M, Naficy A, Clemens JD, Bhan MK (1999): Typhoid fever in children aged less than 5 years. Lancet; 354(9180):734-7.

Smith JR et al. (1997): It is time to stop using topical chloramphenicol. Aust N Z J Ophthalmol 25:83-8. Review.

Springer: Wörterbuch Allergologie und Immunologie, Wien 2005.

Statistisches Bundesamt

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerung.psml;jsessionid=4F0DE6150884AC0AF2D1C48D95B7A2CC.internet2> 2010.

St. Martin de Porres Hospital

<http://www.eikwe-hospital.org/> 2009.

Tan LK (1999): Chloramphenicol-induced aplastic anaemia--should its topical use be abandoned? Singapore Med J 40:445-6.

---

Threlfall EJ et al. (2003): Trends in antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A isolated in Europe, 1999-2001. *Int J Antimicrob Agents* 22:487-91.

Vandenberg O et al. (2010): Microbiologic and clinical features of *Salmonella* species isolated from bacteremic children in Eastern democratic Republic of Congo. *Pediatr Infect Dis J* 29: 504-10.

Vanek D, Saxena A, Boggs JM. (2003): Fluoroquinolone therapy and Achilles tendon rupture. *J Am Podiatr Med Assoc* 93:333-5.

Wasfy MO et al. (2002): Trends of multiple-drug resistance among *Salmonella* serotype Typhi isolates during a 14-year period in Egypt. *Clin Infect Dis* 35:1265-8.

WHO: Millennium Developing Goals (MDG)

[http://www.who.int/topics/millennium\\_development\\_goals/en/](http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/en/) 2010.

WHO: Typhoid fever

[http://www.who.int/topics/typhoid\\_fever/en/](http://www.who.int/topics/typhoid_fever/en/) 2011.

Wolf H: Bakterien lauern im Essen, ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

[http://www.aponet.de/arzneimittel\\_interaktiv/salmonellen\\_enteritis/ursachen.html](http://www.aponet.de/arzneimittel_interaktiv/salmonellen_enteritis/ursachen.html)  
2006.

Yuan ZR, Shi Y (2008): Chloramphenicol induces abnormal differentiation and inhibits apoptosis in activated T cells. *Cancer Res* 68:4875-81.

Zimmermann O, de Ciman R, Groß U (2005): Bacteremia among Kenyan Children *N Engl J Med* 352:1379-1381 (Korrespondenz).

## **Danksagung**

Im Folgenden danke ich den Personen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. med. U. Groß für die Gelegenheit, an dieser Dissertation zu arbeiten. Durch ihn hatte ich die Möglichkeit, Ghana persönlich zu bereisen. Die hierdurch gewonnenen wertvollen Erfahrungen und Erkenntnisse waren nicht nur vorteilhaft für diese Arbeit, sie werden mein ganzes Leben als besondere Erinnerungen bleiben.

Frau Dipl. Biol. O. Zimmermann danke ich für die gemeinsamen konstruktiven Stunden im Labor und die hilfsbereite Beratung zur Zeit des Schreibens dieser Arbeit. Ihre Geduld weiß ich sehr zu schätzen.