

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie

Prof. Dr. med. U. Groß

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Eine vergleichende Studie der mikrobiellen Hautflora  
und der bakteriellen Ursachen von Durchfall bei  
Kindern in städtischen und ländlichen Gemeinden in  
Indonesien**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Debi Frina Simanjuntak**

aus

**Medan**

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. W. Brück

I. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Groß

II. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Mühlhausen

III. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 29.11.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Eine vergleichende Studie der mikrobiellen Hautflora und der bakteriellen Ursachen von Durchfall bei Kindern in städtischen und ländlichen Gemeinden in Indonesien" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15 Dezember 2022

.....

(Unterschrift)

## Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>II</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>III</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>V</b>   |
| <b>Abstrakt</b> .....   | <b>VI</b>  |
| <b>1. Einleitung</b> .....  | <b>1</b>   |
| 1.1 Hypothese und Forschungsziel.....   | 1          |
| 1.2 Diarrhö.....  | 2          |
| 1.3 Kindliche Entwicklung und Spiel-Verhaltensmuster .....                          | 3          |
| 1.4 Situationsanalyse.....  | 5          |
| 1.4.1 Beschreibung des Forschungsgebietes in Göttingen (Deutschland).....           | 5          |
| 1.4.2 Ausgangslage in Medan (Indonesien).....                                       | 5          |
| 1.4.3 Verhältnisse im Untersuchungsgebiet in Mentawai (Indonesien).....             | 8          |
| 1.5 Gram-negative Bakterien als Fäkalindikator.....                                 | 14         |
| <b>2. Probanden, Material und Methoden</b> .....                                    | <b>15</b>  |
| 2.1 Probanden.....  | 15         |
| 2.2 Verwendetes Material .....  | 16         |
| 2.2.1 MacConkey-Agar.....   | 17         |
| 2.2.2 Columbia-Blutagar.....  | 18         |
| 2.2.3 Bestimmung der Isolate mittels MALDI-TOF MS.....                              | 18         |
| 2.3 Methoden.....   | 18         |
| 2.3.1 Probennahme.....  | 18         |
| 2.3.2 Direkte Schmiermethode.....   | 19         |
| 2.3.3 Ameisensäure-Extraktion.....  | 19         |
| <b>3. Ergebnisse</b> .....  | <b>21</b>  |
| 3.1. Deutschland (Göttingen).....   | 21         |
| 3.2. Indonesien (Medan).....  | 28         |
| 3.2.1 Diarrhö in Medan.....   | 32         |
| 3.3 Indonesien (Mentawai).....  | 35         |
| 3.4 Vergleich der drei Forschungsgebiete (Göttingen - Medan - Mentawai).....        | 42         |
| 3.5 Statistische Auswertungen.....  | 45         |
| <b>4. Diskussion</b> .....  | <b>48</b>  |
| 4.1 Perspektivischer Ausblick auf weiterführende Maßnahmen und Untersuchungen... .. | 61         |
| <b>5. Zusammenfassung</b> .....   | <b>62</b>  |
| <b>6. Anhang</b> .....  | <b>64</b>  |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b> .....  | <b>67</b>  |



**Abbildungsverzeichnis**

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1  | Frühkindliche Erziehung in Medan für Vier- bis Sechsjährige.....   | 7  |
| Abbildung 2  | Topographische Karte von Mentawai.....   | 8  |
| Abbildung 3  | Karte des Forschungsgebietes.....  | 8  |
| Abbildung 4  | Der Pfad zum Dorf.....   | 11 |
| Abbildung 5  | Ein typisches Haus in Policoman.....   | 12 |
| Abbildung 6  | Barfüssige Kinder spielen im Schlamm.....  | 12 |
| Abbildung 7  | Kinder spielen barfuß vor der Kirche.....  | 13 |
| Abbildung 8  | Kinder spielen in den Abendstunden.....  | 13 |
| Abbildung 9  | Prozentsatz der untersuchten Kinder mit Gram-negativen Bakterien...  | 43 |
| Abbildung A1 | Die ethische Zulässigkeitsbestätigung der Universität Medizin<br>Göttingen, Deutschland .....                        | 63 |
| Abbildung A2 | Die ethische Zulässigkeitsbestätigung der Nord-Sumatra Universität<br>in Medan, Indonesien .....                     | 64 |
| Abbildung A3 | Die ethische Zulässigkeitsbestätigung des Gesundheitsamts der<br>Provinz Nord-Sumatra (für Medan und Mentawai) ..... | 65 |

**Tabellenverzeichnis**

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Tabelle 2.1  | Apparaturen/Gerätschaften .....  | 16 |
| Tabelle 2.2  | Materialen.....  | 17 |
| Tabelle 2.3  | Chemikalien .....  | 17 |
| Tabelle 3.1  | Nachweis von Kindern mit Gram-negativen Bakterien in<br>Göttingen, Medan und Mentawai .....                                  | 21 |
| Tabelle 3.2  | Bakterienisolate bei Göttinger Kindern.....  | 21 |
| Tabelle 3.3  | Bakterienidentifikation bei Kindern in Göttingen.....  | 23 |
| Tabelle 3.4  | Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern<br>in Göttingen.....   | 24 |
| Tabelle 3.5  | Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Göttinger<br>Kindern.....  | 25 |
| Tabelle 3.6  | Zahl der Bakterienisolate in Abhängigkeit vom Geschlecht.....  | 25 |
| Tabelle 3.7  | Anzahl der stationären Patienten mit infektiöser Darmkrankheit in<br>Deutschland 2009-2014.....                              | 26 |
| Tabelle 3.8  | Anzahl der Krankenhauspatienten mit infektiöser Darmkrankheiten<br>in Deutschland 2011.....                                  | 26 |
| Tabelle 3.9  | Geschlechtsabhängige Verteilung der Krankenhauspatienten mit<br>infektiösen Darmkrankheiten in Deutschland im Jahr 2011..... | 27 |
| Tabelle 3.10 | Bakterienisolate bei Kindern in Medan.....   | 28 |
| Tabelle 3.11 | Bakterienidentifikation bei Kindern in Medan.....  | 30 |
| Tabelle 3.12 | Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern<br>in Medan .....  | 31 |
| Tabelle 3.13 | Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Kindern in<br>Medan .....  | 31 |
| Tabelle 3.14 | Geschlechtsabhängige Verteilung der gefundenen<br>Bakterienisolate in Medan .....  | 32 |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Tabelle 3.15 | Die zehn häufigsten medizinische Befunde, die 2011 zu einer Einweisung in Medan führten .....           | 33 |
| Tabelle 3.16 | Anzahl der Patienten mit Diarrhö in Medan 2009-2013.....  | 33 |
| Tabelle 3.17 | Diarrhö bei stationären Patienten im Pirngadi Krankenhaus.....  | 34 |
| Tabelle 3.18 | Ergebnisse der Stuhlproben zwischen 2011 und 2014 im Pirngadi Krankenhaus.....                          | 35 |
| Tabelle 3.19 | Bakterienisolate bei Kindern in Mentawai.....   | 36 |
| Tabelle 3.20 | Bakterienidentifikation bei Kindern in Mentawai.....  | 38 |
| Tabelle 3.21 | Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern in Mentawai.....                        | 39 |
| Tabelle 3.22 | Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Kindern aus Mentawai.....                               | 40 |
| Tabelle 3.23 | Geschlechtsabhängige Verteilung der gefundenen Bakterienisolate in Mentawai.....                        | 41 |
| Tabelle 3.24 | Anzahl und Prozentsatz von Diarrhöe-Patienten während der Jahre 2006 bis 2010 in Policoman Village..... | 41 |
| Tabelle 3.25 | Vergleich der drei Forschungsgebiete (Göttingen - Medan - Mentawai).....                                | 42 |
| Tabelle 3.26 | Kinder mit Gram-negativen Bakterien in unterschiedlichen Altersgruppen .....                            | 44 |
| Tabelle 3.27 | p-Werte in unterschiedlichen Altersgruppen.....   | 45 |
| Tabelle 3.28 | Anzahl der Kinder mit Anzahl der gefundenen Bakterienisolate in Göttingen - Medan - Mentawai.....       | 45 |
| Tabelle 3.29 | p-Werte in den drei Bakterienklassifikationen.....  | 45 |
| Tabelle 3.30 | Nachweis der häufigsten Gram-negativen Bakterien an den drei Studienorten.....                          | 46 |
| Tabelle 4.1  | Zusammenfassung Durchfallausbrüche in Indonesien 2010-2017 .....  | 55 |

**Abkürzungsverzeichnis**

|              |   |
|--------------|---|
| a-HCCA       | <i>α-cyano-4-hydroxycinnamic acid</i>   |
| AN           | Acetonitril   |
| DEC          | <i>diarrheagenic Escherichia coli</i>   |
| DNA          | <i>deoxyribonucleic acid</i>  |
| EAEC         | <i>Enteroaggregative Escherichia coli</i>   |
| ECD          | <i>early childhood education</i>  |
| EHEC         | <i>Enterohämorrhagische Escherichia coli</i>  |
| EIEC         | <i>Enteroinvasive Escherichia coli</i>  |
| ELISA        | <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>  |
| EPEC         | <i>enteropathogenic Escherichia coli</i>  |
| ETBF         | <i>enterotoxigenic Bacteroides fragiles</i>   |
| ETEC         | <i>enterotoxigenic Escherichia coli</i>   |
| LT-ETEC      | <i>heat-labile enterotoxigenic Escherichia coli</i>                                   |
| MALDI TOF MS | <i>matrix-assisted laser desorption ionization, time-of-flight, mass spectrometry</i> |
| MSP          | <i>main spectrum profile</i>  |
| ORT          | <i>oral rehydration therapie</i> (Orale Rehydratationstherapie)                       |
| PCR          | <i>polymerase chain reaction</i>  |
| Puskesmas    | <i>community health center</i> (Kommunales Gesundheitszentrum)                        |
| ST-ETEC      | <i>heat-stabile enterotoxigenic Escherichia coli</i>                                  |
| TFA          | <i>trifluoroacetic acid</i>   |
| UNICEF       | United National Children's Fund   |
| USU          | University of North Sumatra   |
| WASH         | <i>water, sanitation and hygiene</i>  |
| WHO          | World Health Organisation   |

## Abstrakt

Dieser Arbeit ist die Hypothese vorausgesetzt, dass in Indonesien Enterobacteriaceae einschließlich obligater Krankheitserreger wie Salmonellen, Shigellen und Yersinien bei Kindern, die auf dem Land leben, häufiger vorkommen als in den dortigen städtischen Gemeinden. Da die meisten Bakterien auf der normalen Haut Gram-positiv sind und keine Durchfälle verursachen, konzentrierten wir uns auf Gram-negative Bakterien, die wiederum die Umgebung des Spielplatzes der Kinder widerspiegeln und so die Einschätzung des Durchfallrisikos bei Kindern ermöglichen.

Diese Studie zielt darauf ab, die mikrobielle Flora an Händen von Kindern in Göttingen und Medan (städtisches Indonesien) und Mentawai (ländliches Indonesien) zu vergleichen. Die Vergleichsstudie in Göttingen wurde zusammen mit Herrn Rexford Ohene Adu durchgeführt. Die angewandte Methode war eine randomisierte Gruppenstichprobe (deskriptive Zufallsstichprobe von insgesamt 511 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren). Jeder Studienteilnehmer wurde gebeten, einen Daumenabdruck auf MacConkey-Agar abzugeben, der nach Bebrütung auf das Vorhandensein Gram-negativer Bakterien untersucht wurde.

Die Ergebnisse zeigten, dass an den Händen von 160 Kindern in Göttingen 81 einzelne Isolate von Bakterien gefunden wurden. Der höchste Prozentsatz der Kinder ohne Gram-negative Bakterien wurde in der Altersgruppe der 0-1 jährigen Kinder mit 83,3% gefunden. In Medan konnten an den Händen von 180 Kindern 154 einzelne Isolate von Bakterien nachgewiesen werden. Dabei stammten 52,6% der Isolate aus der Ordnung Pseudomonadales (47,4% Pseudomonas und 5,2% Acinetobacter), 39,6% aus der Ordnung Enterobacteriales und 7,8% aus der Gruppe anderer Gram-negativer Bakterien. Der Prozentsatz der Kinder ohne Gram-negative Bakterien war niedriger als in Göttingen und betrug maximal 67,5% (Altersgruppe 10-14 Jahre).

In Mentawai wurden 233 einzelne Isolate an den Händen von 171 Kindern gefunden, wobei hier der Anteil von Enterobacteriales mit 41,6% am höchsten war. Daneben wurden 39,1% Bakterien der Ordnung Pseudomonadales (25,7% Pseudomonas und 11,6% Acinetobacter) und 19,3% andere Gram-negative Bakterien nachgewiesen. Der Prozentsatz der Kinder ohne Gram-negative Bakterien betrug maximal 50% (Altersgruppe <1 Jahr).

In Göttingen wurden bei 8,8% der Kinder Enterobacteriales gefunden, während in Medan 33,9% und in Mentawai sogar 56,7% aller Kinder Enterobacteriales an ihren Händen aufwiesen. Keines der identifizierten Bakterien der Ordnung Enterobacteriales gehörte zu einer Gattung obligat darmpathogener Bakterien (z. B. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* und *Vibrio cholerae*). Dennoch deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass der Nachweis von Enterobacteriales an den Händen ein guter Indikator für den allgemeinen Hygienestatus in einem Untersuchungsgebiet sein können.

Unter den anderen Gram-negativen Bakterien wurden aber auch fakultativ darmpathogene Bakterien gefunden. Ein Isolat von *Aeromonas caviae* wurde an den Händen von Kindern in Mentawai und fünf weitere Isolate von *Aeromonas caviae*, zwei Isolate von *Escherichia coli* und ein Isolat von *Vibrio cholerae* wurden an den Händen von vier Kindern in Mentawai gefunden.

Die Ergebnisse unserer Studie zu durchfallverursachenden Krankheitserregern in den drei verschiedenen Regionen legen nahe, dass ein Handscreening nicht geeignet ist, um ein Durchfallrisiko vorherzusagen, aber ein guter Indikator für den jeweiligen Hygienestatus sein kann.

# 1 Einleitung

Die weitaus meisten Bakterien, die sich auf der menschlichen Haut gewöhnlich finden lassen, sind Gram-positive und sie verursachen üblicherweise selten oder gar nicht Durchfall (Lambers et al. 2006). Die vorliegende Untersuchung fokussierte daher auf die Gram-negativen Bakterien und ging von der Hypothese aus, dass Enterobacteriaceae (v. a. *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Yersinia* und *Vibrio cholerae*) in ländlichem Gebiet verbreiteter sind als in urbanem Gebiet (Shakoor et al. 2012).

In dieser Arbeit standen Deutschland (Göttingen) und Indonesien (Medan und Mentawai) im Zentrum der vergleichenden Forschung. Dabei repräsentieren Göttingen und Medan urbane Gebiete, Mentawai dagegen ein ländliches Gebiet. Göttingen und Medan wurden wegen der höheren Bevölkerungsdichte, bürgerlicher Sozialstruktur und wenig landwirtschaftlicher Tätigkeit als städtische Gebiete ausgewählt. Dagegen wies Mentawai als isolierte Insel, deren Bevölkerung von landwirtschaftlicher Tätigkeit lebt und deren Infrastruktur noch nicht so weit entwickelt ist, alle Charakteristika einer ruralen Gegend auf.

## 1.1 Hypothese und Forschungsziel

Die vorliegende Arbeit postuliert, dass die bakterielle Flora an den Händen von Kindern deren Umgebung bei Spiel und Sport widerspiegelt und Rückschlüsse auf Risiken von Diarrhöen bei diesen Kindern zulässt. Die Hypothese, die dieser Arbeit zugrunde liegt, besteht in der Vermutung, dass Enterobacteriaceae und damit auch deren obligat intestinalpathogene Vertreter wie etwa *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* und *Vibrio cholerae* signifikant häufiger an den Händen von Kindern in tropischen Regionen nachweisbar sein werden als bei Kindern aus nicht-tropischen Gebieten.

Die Absicht der Studie bestand darin, zunächst die gram-negative Bakterienflora an den Händen gesunder Kinder aus urbanen (Göttingen und Medan) und ländlichen Gebieten (Mentawai) zu erfassen, um dann retrospektiv - durch die identifizierten Bakteriengattungen - die Verursacher von Diarrhö bei Kindern im Alter von drei Monaten

bis einem Jahr, einem bis vier Jahren, fünf bis neun sowie zehn bis vierzehn Jahren festzustellen.

## 1.2 Diarrhö

Diarrhö kann akut oder chronisch auftreten. Akute Diarrhö definiert sich durch eine zunehmende Frequenz von Stuhlentleerung - drei oder mehrfach täglich mit mindestens 200g Stuhl, möglicherweise in Verbindung mit Brechreiz/Übelkeit, Magenkrämpfen und systematischen Symptomen und Mangelernährung. Chronische Diarrhö dauert wenigstens vier Wochen und ist gewöhnlich das Resultat einer Darmkrankheit oder Darmfunktionsstörung.

Eine Diarrhö kann viele Ursachen haben, aber meist sind eine Lebensmittelvergiftung oder allgemeiner die Ingestion kontaminierter Substanzen die Ursache. Oft ist sie ein Symptom gastrointestinaler Infektionen, die durch eine Vielzahl von Bakterien, Viren oder Parasiten verursacht werden kann. Diese Infektionen werden meist durch kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser verbreitet. Dabei ist das Wasser oft durch menschliche oder tierische Fäkalien oder Abfälle kontaminiert. Es können auch Kreuzkontaminationen von Mensch zu Mensch aufgrund schlechter sanitärer Bedingungen sowie durch Schmutzwasser, Jauchegruben und Latrinen auftreten. Verschmutztes Wasser, das bei der Bodenbewässerung und in der Fischerei Anwendung findet, kann ebenso Diarrhö auslösende Mikroorganismen enthalten (Prüss-Ustün et al. 2017).

Zu den Faktoren, die Diarrhö verursachen (Resta-Lenert 2004) können, zählen die obligat pathogenen invasiven Bakterien: z. B. EIEC (enteroinvasive *Escherichia coli*), Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Aeromonas, die toxin-bildenden Bakterien wie z. B. EHEC (enterohämorrhagische *Escherichia coli*), ETEC (enterotoxische *Escherichia coli*), *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, sowie bakterielle Intoxikationen, umgangssprachlich als "Lebensmittelvergiftung", bezeichnet: z. B. verursacht durch *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, und *Bacillus cereus*; darüber hinaus die fakultativ pathogenen Enterobacteriaceae wie z. B. Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus. Aber auch Viren wie z. B. Rotavirus, Norovirus, Adenovirus, Parasiten wie z. B. *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, Cryptosporidium, Ascaris, verschiedene



Lebensmittelintoleranzen oder Intoxikationen sowie vegetative Symptome wie Angstzustände, Drogen, Reizbarkeit ausgelöst durch Antibiotika oder Laxative gehören dazu.

Kinder unter fünf Jahren sind anfällig für Diarrhö, weil ihr Immunsystem noch nicht vollständig entwickelt ist. Es ist deshalb für diese Altersgruppe besonders wichtig, ein sauberes Zuhause und eine saubere Umwelt zu haben. Gute hygienische Bedingungen auch außerhalb des Hauses, etwa bei der Arbeit, das Einhalten von die Hygiene fördernden Verhaltensmustern wie das regelmäßige Händewaschen mit Seife und sauberem Wasser und das Trinken von sauberem, gefiltertem Wasser, um die Ausbreitung von fäkalen Krankheitserregern zu verhindern, sind wichtige Regeln für alle Hausgemeinschaften (Badowski et al. 2011). Diarrhö, die nicht adäquat behandelt wird, kann aufgrund von Dehydration und Schwächung des Immunsystems auch zum Tod führen. Die World Health Organisation (WHO) merkte an, dass Diarrhö-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache sind, von der mehr als 800.000 Menschen pro Jahr betroffen sind (Liu et al. 2012).

### **1.3 Kindliche Entwicklung und Spiel-Verhaltensmuster**

Kinder sind sehr häufig von Diarrhö betroffen, da ihnen u. a. zumeist Verständnis und Wissen über deren Ursachen fehlt. Die Entwicklung des Gehirns von Kindern und Heranwachsenden und die Manifestation von sensomotorischen, kognitiven, emotionalen und sozialen Kompetenzen und Fähigkeiten hängt von deren erblich bedingten, biologischen und genetischen Gegebenheiten und ihrer psychosozialen Entwicklung, die sie in ihrer jeweiligen soziokulturellen Umwelt erfahren, ab. Kleinkinder, die aktiver sind (und viel auf dem Boden krabbeln) zeigen ein explorativeres Verhalten, so dass sie die meisten Dinge, die sie auffinden, schließlich auch in ihren Mund nehmen. Wenn die umweltlichen Gegebenheiten nicht hygienisch genug sind, kann die Gefahr von Diarrhöe eine ständige Bedrohung sein. Kinder, die sich auf Spielplätzen außerhalb des Heims begeben, haben entsprechend mehr Bewegungsmöglichkeiten. Während dieser Periode entwickeln sich besonders auch die kindlichen Imaginationen in Form von Spielen und sie probieren vieles mit zunehmender Selbständigkeit aus. Ihre Neugier auf die Dinge in ihrer

unmittelbaren Umgebung wächst, ohne dass sie der potentiellen Gefahren gewahr werden. Wenn Kinder das Vorschulalter erreichen, lernen sie zumeist immer mehr mit (vor-)schulischen Aktivitäten umzugehen, sie bewältigen Aufgaben und spielen in Gruppen mit Gleichaltrigen. In diesem Stadium erfahren Kinder grundlegende moralische Erziehung und die allmähliche Kontrolle über ihre eigene Impulsivität. Mit etwa sechs Jahren ist die Geisteshaltung bzw. die Denkweise von Kindern immer noch holistisch und recht einfach. Mit fortschreitender Entwicklung jedoch bis ins zehnte Lebensjahr und darüber lernen sie mehr und mehr in logisch-analytischer Weise zu denken (Mills 2013). Die abstrakte und formale Denkweise nimmt zu mit dem Alter der Pubertät und wird begleitet von emotionalen Anpassungen und Ausrichtungen sowie der Ausbildung von introspektiven Fähigkeiten. Pellegrini (1992), der Unterschiede bei den kindlichen außerhäuslichen Aktivitäten untersuchte, schloss aus seinen Beobachtungen, dass Kinder jüngeren Alters es generell vorziehen, länger außer Haus zu spielen als ältere (aber ebenfalls präadoleszente). Mit dem Schuleintritt beginnt eine kurze Zeit der Sozialisation der Schüler innerhalb ihrer peer group ohne enge elterliche Supervision, und dies hat Einfluss auf ihre soziale, emotionale und kognitive Entwicklung (Kirylo et al. 2010).

Holmes und Procaccino (2009) kamen durch ihre Forschungen zu dem Schluss, dass Klettergerüste und Schaukeln besonders von Jungen im Alter zwischen drei und vier Jahren bevorzugt werden, während die Mädchen viel eher im Sandkasten spielen. Blatchford, Baines und Pellegrini (2003) beobachteten, dass sieben bis achtjährige Kinder ihre Pausenzeiten sehr häufig für soziale Interaktionen nutzen. Blatchford (1996) beschreibt die Veränderungen der Muster im Spielverhalten von Kindern von der Grundschule (primary school) zur Schule im Sekundärbereich (secondary school). Bei elfjährigen Jungen dominieren (inter-)aktive Spiele wie Fußball das Spielverhalten. Es zeigt sich im Ergebnis eine wesentliche Veränderung im Verhalten bei Kindern zwischen elf und sechzehn Jahren: Kinder, die anfangs in der Grundschule aktiv an Spielen wie Fußball, Jagen und Fangen teilnehmen, beginnen regelmäßig auch zunehmend mit Konversation und Kontaktaufnahme und -pflege mit Freunden während und bis zum Ende der Sekundarstufen.

## **1.4 Situationsanalyse**

### **1.4.1 Beschreibung des Forschungsgebietes in Göttingen (Deutschland)**

Göttingen liegt etwa in der Mitte Deutschlands im Bundesland Niedersachsen und umfasst eine Fläche von 116,89 Quadratkilometern. 2011 erfasste die Volkszählung 116.052 Bewohner mit einer Dichte von 992 Menschen pro Quadratkilometern (Quelle: Landesamt für Statistik Niedersachsen). Der deutsche "Wohlfahrtsstaat" mit seinem föderal kontrollierten Gesundheitssystem und verschiedenen Formen von Unterstützung für Familien mit Kindern, Arbeitslosenhilfe und dem Rentensystem garantiert einen hohen Lebens- und Gesundheitsstandard.

In Göttingen werden Kinder unter einem Jahr meist von ihren Müttern versorgt. Kinder bis drei Jahren werden häufig auf Kosten der Eltern bei Tagesmüttern oder ähnlichen Einrichtungen betreut. Ab drei Jahren besuchen Kinder zumeist eine Tagesstätte, deren Besuch vom Staat subventioniert ist, in der sie auf die anschließende Grundschule vorbereitet werden. Ab einem Alter von sechs Jahren beginnt die Grundschulausbildung. Nach der Schule verbringen die Kinder dann ihre Zeit mit Spielen und Erholung zu Hause. Die Grundschule besteht aus vier Schuljahren. Nach deren Ende haben die Schüler leistungsabhängig die Wahl zwischen drei verschiedenen Formen von Schulbildung, die von den Regierungen der Bundesländer gewährleistet wird: das Gymnasium mit den Klassen fünf bis zwölf, wo die Schüler zum Besuch einer Hochschule vorbereitet werden, die Realschule mit den Klassen fünf bis zehn, in der die Schüler für die Berufswahl vor allem im Bereich Handwerk und Handel Kenntnisse und Fertigkeiten erlangen können und die Hauptschule mit ebenfalls fünf Klassenjahren, in der sie allgemeine Kenntnisse erlangen, die ebenfalls in eine Berufstätigkeit münden sollen.

### **1.4.2 Ausgangslage in Medan (Indonesien)**

Medan ist die Hauptstadt der Provinz Nord-Sumatra auf der indonesischen Insel Sumatra und umfasst 265,10 Quadratkilometer mit einer Population von 2.117.224 Menschen (Volkszählung 2011) bei einer Populationsdichte von 7.986 pro Quadratkilometer (Quelle: Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Utara).

Medan gliedert sich in 21 Unterdistrikte und 151 Dörfer. Es herrscht ein tropisches Regenwaldklima ohne signifikante Trockenperiode bei einer Durchschnittstemperatur von 27 Grad Celsius. Die Stadt Medan hat eine Vielzahl an Stadtteilen, die ethnisch unterschiedlich dominiert werden, wie etwa von Deli, Malayen, Batak, Javanesen, Minang, Acehese, Chinesen, Indern und anderen eingewanderten Ethnien. Es gibt eine populäre staatliche Universität in der Stadt (University of Sumatera Utara, gegründet 1956), die eine medizinische Fakultät besitzt – wie einige andere private Universitäten auch. Medan ist auch bekannt für seine kulinarische Tradition, sie ist nach Jakarta, Surabaya und Bandung die viertgrößte Stadt Indonesiens. Mehrere große Flüsse durchziehen die Stadt und münden in die Straße von Malakka; einer davon ist der Fluss Deli. Dieser Umstand machte Medan einst zu einem wichtigen Handelszentrum. Die Entwicklung der Stadt begann mit der Gründung eines *kampung* (Dorf), dem Kampung Medan Putri. Die umfassende Kultivierung von Deli Tabak im Deli-Sultanat (gegründet 1863) beeinflusste die Entwicklung der Stadt sehr stark. The Deli Plantagen wurden von Nienhuys Van der Falk und Eliot von der Firma Van Keeuwen en Mainz & Co. verwaltet und umfassten ein Gebiet von 2.960 Hektar, die Zahl der Firmen vermehrte sich rasch auf 22 Gesellschaften bis 1874. Die Bevölkerung von Kampung Medan Putri wuchs stetig und der Ort wurde später in Medan umbenannt (Quelle: Pemerintah kota Medan). Das Gesundheitssystem wird getragen von 39 kommunalen Gesundheitszentren und 41 Unterzentren (3-4 sog. Puskesmas pro Distrikt). Diese Puskesmas sind immer noch die am häufigsten frequentierten Gesundheitszentren der Stadt mit 1.096.023 Patientenbesuchen (2009, Quelle: Pemerintah kota Medan). Von den 39 existierenden Zentren wurden 13 aufgerüstet für stationäre Behandlungen mit der Möglichkeit zu spezielleren check-ups. Darüberhinaus gibt es 1.405 kleinere Zentren, die für grundlegende medizinische Dienste verantwortlich sind wie etwa Immunisierung, Prävention/vorbeugende Maßnahmen gegen Mangelernährung bei Kindern, Schwangerschaftshilfen, Familienplanung und eine Vielzahl von Maßnahmen für die Bildung und Information der Bevölkerung im Bereich Gesundheit. Medan hat außerdem ein sog. “Typ B” Hospital, in dem kostenfreie medizinische Dienste auf der Grundlage von Überweisungen speziell für die ärmere Bevölkerung angeboten werden (das Pirngadi Hospital, Quelle: Pemerintah kota Medan).

Die Kinderbetreuung findet ausschließlich in den Familien statt: Babies unter einem Jahr werden so gut wie immer von der Mutter und anderen Familienmitgliedern betreut. Die meisten Vier- bis Sechsjährigen werden dann aber in Einrichtungen für die frühkindliche Erziehung geschickt (ECD = Early Childhood Education). Im Alter von sieben bis vierzehn sollen die Kinder dann die Grundschul- und Sekundarschulausbildung absolvieren. Der Schulunterricht beginnt um 8 Uhr morgens und endet gewöhnlich um 13 Uhr.

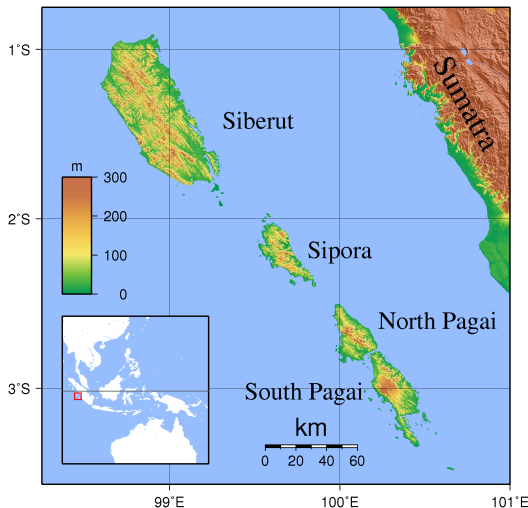
Zur Illustration zur schulischen Ausbildung in Medan siehe Abbildung 1.



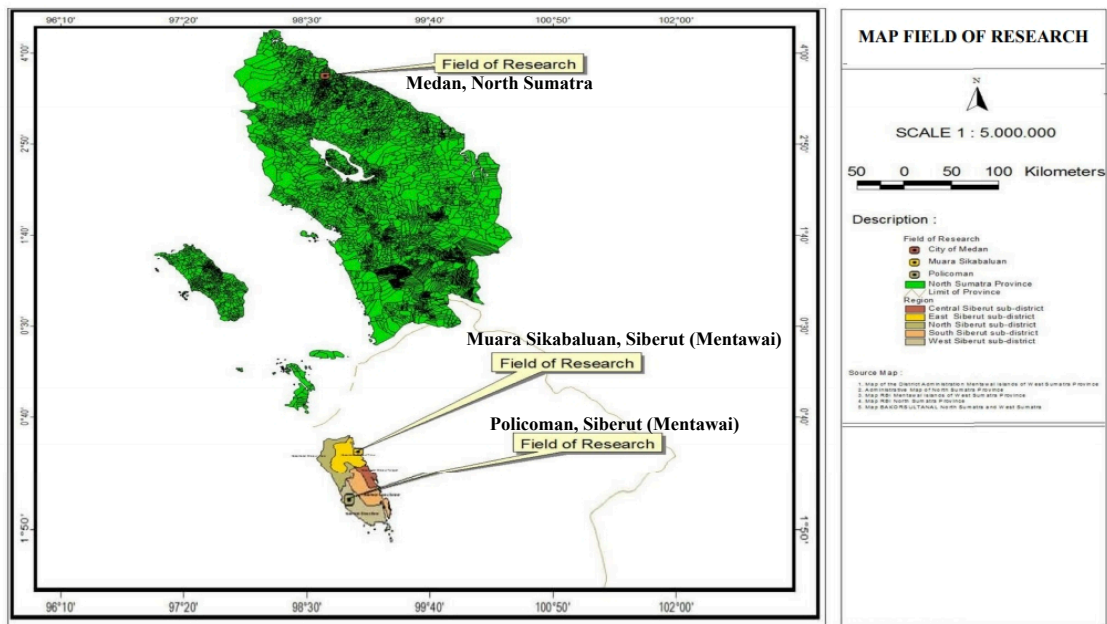
**Abb.1:** Frühkindliche Erziehung in Medan für Vier- bis Sechsjährige (Foto: Debi F. Simanjuntak). Bei allen abgebildeten Personen wurde die Erlaubnis für die Veröffentlichung in der Doktorarbeit eingeholt

### 1.4.3 Verhältnisse im Untersuchungsgebiet in Mentawai (Indonesien)

Die Inselwelt Mentawai liegt in der indonesischen Provinz West-Sumatra; Hauptstadt ist Tua Pejat (im Sipora Distrikt). Eine Karte von Mentawai ist in Abb. 2 abgebildet, für eine detailliertere Ansicht des Forschungsgebiets siehe Abb. 3.



**Abb. 2:** Topographische Karte von Mentawai (aus Wikipedia; Bild unter GNU Lizenz) [Sadalmelik]



**Abb. 3:** Karte von den Forschungsgebieten (Quelle: Map of the District Administration Mentawai Islands of West Sumatra Province; Administrative Map of North Sumatra Province; Map RBI Mentawai Islands of West Sumatra Province; Map RBI North Sumatra Province; Map Bakosurtanal North Sumatra and West Sumatra)

Das Gesamtgebiet umfasst 6.011 Quadratkilometer mit einer Population von 77.078 (Volkszählung 2011) und einer Populationsdichte von 13 Menschen pro km<sup>2</sup> (Quelle: Badan Pusat Statistik Kabupaten Kepulauan Mentawai). Neben dem Sipora Distrikt gibt es vier weitere: Siberut, North Pagai, South Pagai und Sikakap. Mentawai liegt im Indischen Ozean westlich der Insel Sumatra, es hat viele kleine Inseln und eine lange Küste; es gibt dort keinen oder nur geringen Einsatz moderner Technologien. Als eine Region ohne Industrialisierung gibt es keine moderne Infrastruktur, Fabriken oder sonstige industrielle Aktivitäten, und die Menschen leben dort in einfacher, naturverbundener Lebensweise. Im Inneren der Insel wird Reis für den Eigenbedarf angebaut. Benötigte Güter für den Konsum werden einmal in der Woche in Padang, der Hauptstadt West-Sumatras, eingekauft (ein Acht-Stunden-Weg). Mentawai hat ein Krankenhaus und sieben kommunale Gesundheitszentren (vier davon mit stationärer Behandlung, drei ohne). Das Personal besteht aus dreizehn Ärzten, fünf Zahnärzten, 242 Krankenschwestern und 65 Hebammen. Eines der Zentren mit stationärer Behandlungsmöglichkeit befindet sich in Muara Sikabalan und ist verantwortlich für die 7.774 Bewohner des Nord Siberut Distrikts (Quelle: Pusat Data dan Informasi Kesehatan Kabupaten Kepulauan Mentawai Provinsi Sumatera Barat).

Das Dorf Policoman im Norden des Siberut Distrikts war ein Forschungsgebiet dieser Arbeit. Es besteht aus 106 Familien mit typischerweise zwei bis sechs Kindern pro Familie. Die Gesundheitserziehung der lokalen Population erfolgt durch monatliche Regierungsaktivitäten. Policoman kann von der Hauptstadt der Provinz West-Sumatra, Padang, nur durch Fähren erreicht werden, die einmal wöchentlich nach Muara Sikabalan fahren bei einer ungefähren Fahrdauer von zehn Stunden. Vom Dorf Muara Sikabalan sind es dann noch einmal zweieinhalb Stunden mit dem Schnellboot, um Policoman zu erreichen. Die Ernährungs- und Lebensweise der Bevölkerung dort ist generell auf Agrikultur aufgebaut. Es gibt zwei Typen von Farmen: die kommerzielle und die auf Subsistenz ausgerichtete. Gewöhnlich werden auf den kommerziellen Feldern Kokos und Kakaobäume angepflanzt, die sich weit entfernt von den Wohnstätten der Farmer befinden und nur mit dem Boot nach etwa halbstündiger Fahrt erreichbar sind. Dafür liegen die Felder, die dem Eigenbedarf dienen, näher an der Siedlung und liefern Cassava (Maniok)

und Bananen. Die Schweinezucht ist eine weitere Quelle der Bewohner, um sich vom Verkauf die Güter und Dienstleistungen (Schulbildung vor allem) leisten zu können, die sie im täglichen Gebrauch benötigen. Zusätzliche Ernährungsquellen sind der Protein liefernde Fischfang und das Halten von Hühnern, die bei fast allen Familien zu finden sind. Darüber hinaus sind getrocknete Kakaobohnen, die in Padang zum Verkauf angeboten werden, eine weitere Einnahmequelle für die Dorfbewohner. Eine ständige Versorgung mit Elektrizität ist nicht gewährleistet. Daher teilen sich immer etwa fünf Familien einen privaten Stromgenerator. Zum Kochen benutzt man Feuerholz, das aus der Umgegend der Farm gesammelt wird. Frischwasser ist kaum aufzutreiben, denn das Dorf liegt entlang der sumpfigen Küste. Das Grundwasser ist nicht klar, sondern ziemlich bräunlich, rötlich oder sogar schwarz mit einem leicht sauren Geschmack. Zum Kochen wird Wasser aus Brunnen geschöpft, das mittels kleinerer Felsbrocken und Sand gefiltert wird. Für die persönliche Hygiene (Baden und Duschen) sowie das Geschirrspülen und Wäschewaschen benutzt man ebenfalls Wasser aus den Brunnen, allerdings ungefiltert.

Das Dorf Policoman hat ein Zentrum für Kleinkinder (Kindergarten) und eine Grundschule. Nach der Schule spielen die Kinder gewöhnlich in der freien Natur. Die jüngeren Kinder im Alter von etwa vier bis sechs folgen dabei meist den älteren. Kinder über sieben Jahre üben sich in lokalen Spielen wie Fangen, Klettern auf Kokosnussbäume, Bogenschiessen und tollen dabei im sumpfigen Küstengebiet umher, nicht selten schwimmen sie auch im Fluss. Nach der Mittagspause und der Schule helfen die älteren Kinder (über zwölf Jahre) ihren Eltern bei der Feldarbeit. Im Kindergarten tragen die meisten der Kinder keine Schuhe. Das Wissen der Eltern über sanitäre Notwendigkeiten ist immer noch gering. In den Grundschulen wurde das Tragen von Schuhen von der Regierung angeordnet. Es gibt in der Gegend drei Geschäfte, die Lebensmittel (auch in abgepackter Form) verkaufen. An Schultagen bieten während der Pausen einige Kleinhändler Snacks und Getränke auf oder vor dem Schulgelände an. Was dort genau angeboten wird, wird von niemandem kontrolliert. Nach der Schule tummeln sich auch die Schüler normalerweise draußen und üben sich beispielsweise im Klettern und Kanufahren. Dadurch kommen sie in direkten Kontakt mit den Lebensräumen vieler verschiedener Bakterien, die eine Bedrohung für ihre Gesundheit darstellen können.



Die Abbildungen 4-8 illustrieren das Leben in Policoman:



**Abb. 4:** der Pfad zum Dorf (Foto von Debi F. Simanjuntak)

Bei allen abgebildeten Personen wurde die Erlaubnis für die Veröffentlichung in der Doktorarbeit eingeholt



**Abb. 5:** Ein typisches Haus in Policoman (Foto von Debi F. Simanjuntak)



**Abb. 6:** Barfüssige Kinder spielen im Schlamm (Foto made by Debi F. Simanjuntak)





**Abb. 7:** Kinder spielen barfuß vor der Kirche (Foto made by Debi F. Simanjuntak)



**Abb. 8:** Kinder spielen in den Abendstunden (Foto made by Debi F. Simanjuntak)

## 1.5 Gram-negative Bakterien als Fäkalindikator

Die Gram-negativen Bakterien, v. a. Enterobacteriaceae sind Teil der Darmflora von Menschen und Tieren und können als Opportunisten u. U. schwere Infektionen bei immungeschwächten Menschen verursachen. Anhand der Antikörper, die gegen Oberflächenantigene gerichtet sind, werden die meisten Enterobakterien in Serotypen oder Pathogene geordnet, z. B. EHEC (enterohämorrhagische *E. coli*) oder *Salmonella enterica* (van Giau et al. 2016). ETEC (enterotoxische *E. coli*) sind charakterisiert durch deren Bildung von extrazellulären Toxinen, die teils Hitze-stabil und teils Hitze-labil sind (Ruan et al. 2015), sowie EIEC (enteroinvasive *E. coli*) z.B. durch den Serotyp O96 : H19 (Newitt et al. 2016). *Escherichia coli* ist ein Bewohner des menschlichen und tierischen Darmtraktes und fakultativ pathogen (Sarowska et al. 2019); dessen Anteil beträgt etwa 1% der Darmflora. Außerhalb des Darmtraktes gilt *E. coli* als Indikatorbakterium für eine fäkale Verunreinigung von Wasser und Lebensmitteln (Crosby et al. 2019). Das Grundwassersystem kann fäkale Kontamination aufweisen und Menschen könnten dadurch krank werden.

Zur Überwachung der Wasserqualität wurden Indikatororganismen ausgewählt, deren Nachweis für eine mögliche Wasserverschmutzung und das Risiko einer durch Wasser übertragenen Krankheit spricht (Kapembo et al. 2019). Ein positiver Test im Grundwasser auf *E. coli*, Enterokokken oder Coliformen Bakterien dürfte ein Hinweis darauf sein, dass Wasser mit Kot oder *E. coli* kontaminiert ist und Maßnahmen zur Verbesserung der Wasserqualität und -versorgung ergriffen werden müssen (Korajkic et al. 2019). Die Coliformen-Bakterien werden auch als Indikatororganismen zur Kontrolle der Wasserqualität in Indonesien benutzt (Widiyanto et al. 2015).

## **2 Probanden, Material und Methoden**

Als gebürtige Indonesierin habe ich selbst die Untersuchung in Indonesien (Medan und Mentawai) vorgenommen. Meine Kenntnisse der lokalen Sprache und Traditionen ermöglichte die problemlose Zusammenarbeit mit der Bevölkerung und den Verantwortlichen des dortigen Gesundheitswesens und damit das Sammeln der Daten. Für das Sammeln und die Untersuchungen an den Göttinger Proben arbeiteten Mr. Rexford Ohene Ade und ich gemeinsam. Die vorliegende Arbeit ist ausschließlich auf den Vergleich der deutschen (Göttingen) und indonesischen (Medan und Mentawai) Proben fokussiert. Die Auswahl der beiden verschiedenen indonesischen Untersuchungsgebiete, die das gleiche Klima und sehr ähnliche Kulturen aufweisen, wurde durch die große Differenz in Bezug auf die Umgebung der dort lebenden Bevölkerung bestimmt: zum einen eine dicht bevölkerte Metropole, zum anderen eine rurale und unterentwickelte Region. Die Arbeiten in Medan und Mentawai wurden durch die Hilfe und aktive Unterstützung der Universität von Nord Sumatra unter der Supervision von Dr. R. Lia Kusumawati Iswara (Leiterin der Abteilung Mikrobiologie der Universität Nord Sumatra) ermöglicht.

### **2.1 Probanden**

Vor der Initiierung der Studie wurden von der Georg-August-Universität Göttingen (Universität Medizin Göttingen, Nr. 29/3/11) und auch in Medan (University of North Sumatra, Nr 229/KOMET/FK USU/2011) und Mentawai (Health Department of North Sumatra, Nr 440.800/2040IX/2011) die ethischen Unbedenklichkeitsgenehmigungen erteilt. Abstriche von in Göttingen lebenden Kindern wurden von April bis Juli 2011 in Zusammenarbeit mit Mr. Rexford Ohene Adu genommen. Die Untersuchungen in Indonesien (Medan und Mentawai) wurden von August bis Oktober 2011 vorgenommen. Die mikrobiologische Analyse wurde im Institut für medizinische Mikrobiologie der UMG zwischen Juni 2011 und Mai 2012 ausgeführt. Die verwendete Methode bestand in einer deskriptiven gruppenbezogenen Stichprobenentnahme, bei der nach Geschlecht und Alter differenziert wurde. Die Proben wurden von ungewaschenen Händen von Kindern genommen, die entweder im Kindergarten, auf dem Schulgelände oder zu Hause auf den

Farmhöfen spielten, und zwar bei folgenden Altersgruppen gesunder Kinder: Gruppe I (Kinder unter einem Jahr), Gruppe II (zwischen einem bis vier Jahren), Gruppe III (zwischen fünf bis neun Jahren), Gruppe IV (zwischen zehn bis vierzehn Jahren).

Die obige Gruppenbildung basiert auf der Annahme, dass Kinder unter einem Jahr noch unter Kontrolle ihrer Mütter/Eltern stehen, während im Alter zwischen einem und vier Jahren eine Zeit beginnt, in der Kinder anfangen zu laufen und ihre Umgebung näher zu erkunden, Kinder im Alter von fünf bis neun dann in einer Phase sind, wo sie zunehmend auch formale Denkprozesse bewältigen, und schließlich zehn- bis vierzehnjährige Kinder beginnen, gesundheitliche und umweltliche Sozialisierung zunehmend bewusst zu erfahren. In dieser Studie wird postuliert, dass die Bakterienflora, die in den Kindern gefunden werden kann, auf ihre unmittelbare Umgebung zurückzuführen ist und die Einschätzung von Risiken von Durchfallerkrankungen bei Kindern zulässt.

## 2.2 Verwendetes Material

Eine Zusammenfassung aller verwendeten Instrumente, Materialien und Chemikalien ist ersichtlich aus den Tabellen 2.1 bis 2.3.

**Tabelle 2.1: Apparaturen/Gerätschaften**

| <u>Gerät</u>                                      | <u>Hersteller</u>                                     |
|---|---|
| Centrifuge 5415 C                                 | Schuett Biotech GmbH; Goettingen                      |
| Incubator   | Memmert GmbH; Schwabach                               |
| MALDI TOF MS autoflex III Smartbeam               | Bruker Daltonic GmbH; Bremen                          |
| MSP 96 Target                                     | Bruker Daltonic GmbH; Bremen                          |
| Scientific Savant DNA 120 Speed VAC Concentrators | Thermo Fisher Scientific; Waltham, Massachusetts, USA |
| Eppendorf Pipettes                                | Eppendorf; Hamburg                                    |
| Vortex Reax 2000                                  | Heidolph Reax, Schwabach                              |

**Tabelle 2.2: Materialien**

| <u>Material</u>  | <u>Hersteller</u>                      |
|--|--|
| Columbia Blood Agar  | BioMérieux Deutschland GmbH; Nürtingen |
| Eppendorf cups 2.0 ml  | Eppendorf; Hamburg                     |
| Inoculationsloop   | Sarstedt AG&Co; Numbrecht              |
| MacConkey-Agar   | BioMérieux Deutschland GmbH; Nürtingen |
| Adjustable-volume-pipettes<br>(1–10 $\mu$ l, 2–100 $\mu$ l, 100–1,000 $\mu$ l) | Eppendorf; Hamburg                     |
| Tube Swab  | Oxoid Transportsystem, Basingstoke, UK |

**Tabelle 2.3: Chemikalien**

| <u>Substanz</u>                                      | <u>Hersteller</u> |
|--|-------------------|
| Acetonitril (AN)                                     | Roth; Karlsruhe   |
| Alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid ( $\alpha$ -HCCA) | Roth; Karlsruhe   |
| Aquadest   | Roth; Karlsruhe   |
| Ethanol  | Roth; Karlsruhe   |
| Formic Acid  | Roth; Karlsruhe   |
| Trifluoroacetic (TFA)                                | Roth; Karlsruhe   |

### 2.2.1 MacConkey-Agar

MacConkey-Agar wurde als Screeningmedium eingesetzt, um Gram-negative Bakterien nachzuweisen und zu isolieren. Ursprünglich wurde MacConkey-Agar nur dazu gebraucht, um zwischen *Salmonella Typhi* und Colibakterien zu unterscheiden (MacConkey, 1905). Später wurde das Medium modifiziert, um das Wachstum von Shigella- und Salmonella-Stämmen zu fördern. Eine Gallen-Salz-Lösung und Kristalviolett, die in MacConkey-Agar enthalten sind, hemmen das Wachstum von Gram-positiven Kokken und fördern die Anzucht von Gram-negativen Bakterien. Darüberhinaus ist -in Abhängigkeit metabolischer Eigenschaften- die Differenzierung in zwei Gruppen möglich: die erste Gruppe bilden die Laktose-positiven: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* und andere. Generell werden die laktose-positiven Enterobacteriaceae, die in der Lage sind, Laktose abzubauen, auch als intestinale fakultative Pathogene bezeichnet. Die zweite



Gruppe besteht aus den Laktose-negativen: Laktose-negative Enterobacteriaceae werden unterteilt in obligat pathogene Bakterien (Salmonellen, Shigella und Yersinien) und fakultativ pathogene Bakterien (z. B. *Morganella morganii*, Proteus, Providencia). Darüberhinaus sind Bakterien der Ordnung Pseudomonadales in der Regel Laktose negativ.

### **2.2.2 Columbia-Blutagar**

Columbia-Blutagar ist kein selektives Medium. Blutagar enthält gewöhnlich 5 bis 10 % Schafsblut, um Hämolyse durch Hämolysin-bildende Bakterien nachzuweisen.

### **2.2.3 Bestimmung der Isolate mittels MALDI-TOF MS**

MALDI TOF MS (Matrix- assisted laser desorption/ionization, time-of-flight, mass spectrometry) ist eine proteomische Methode für die rasche Bestimmung von Mikroorganismen (Bizzini et al. 2010) durch Erstellung des Profils der bakteriellen ribosomalen Proteine. Die seit vielen Jahren in der Mikrobiologie zur Routine gewordene Methode zur Identifizierung von Mikroorganismen durch MALDI-TOF beschleunigt somit die Laboranalyse und liefert genau Informationen auf Speziesebene mit sehr kurzen Durchlaufzeiten (Sanguinetti M. & Posteraro B, 2016).

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Probennahme**

Die folgenden Schritte wurden unabhängig vom Ort bei allen Kindern durchgeführt. Kinder (in der Altersgruppe der 0-5 jährigen), die für eine Probennahme in Fragen kamen, wurden mit ihren Eltern zusammen zu einem bestimmten Termin eingeladen. Das Forschungsteam erläuterte seine Absichten und erklärte den Forschungsgegenstand und das Ziel der Forschung. Denjenigen, die mit der Teilnahme einverstanden waren, wurde eine Einverständniserklärung zur Unterschrift ausgehändigt, die die Teilnahme der Kinder durch die Eltern erlaubt. Bei der Altersgruppe sechs bis vierzehn Jahre erläuterte das Forschungsteam den Kindern den Zweck und das Ziel der Forschung. Denjenigen Kindern,



die mit der Teilnahme einverstanden waren, wurde eine Einverständniserklärung zur Unterschrift ausgehändigt, die die Teilnahme der Kinder durch die Eltern erlaubt.

Für die eigentliche Probennahme kamen die Kinder in Gruppen zu zehn bis zwanzig zusammen. Jedes Kind wurde gebeten, einen Daumen auf den MacConkey-Agar zu drücken. Es wurde den Kindern nicht erlaubt, vorher die Hände zu waschen. Die Agarplatten wurden dann sofort in einer portablen Kühlbox verschlossen und aufbewahrt. Die Proben wurden zum Labor gebracht, um dort 48 Stunden inkubiert zu werden. Jeweils bis zu 5 Mikrobekolonien, die auf dem MacConkey-Agar wuchsen, wurden auf Blutagar für 24 Stunden rekultiviert. Die reisolierten Kolonien wurden dann zunächst in einer Abstrichröhre (Tube Swab, Oxid Transportsystem Basingstoke, UK) aufbewahrt, um sie später durch MALDI TOF MS zu identifizieren. Im Institut für Medizinische Mikrobiologie der UMG wurden die Bakterien aus Indonesien rekultiviert, um sie anschließend durch MALDI TOF MS zu identifizieren. Für die Identifikation wurde in den meisten Fällen die Schmiermethode eingesetzt; nur wenn diese nicht erfolgreich verlief, kam die Ameisensäure-Extraktion zum Einsatz.

### **2.3.2 Direkte Schmiermethode**

Für jeden getesteten Erregerstamm wurden zwei isolierte Kolonien auf die vorgesehene polierte Stahlplatte des MSP (main spectrum profile) 96 target ground steel (Bruker Daltonics) mit Öse übertragen und bei Raumtemperatur getrocknet. Ein Mikroliter einer Matrixlösung, bestehend aus HCCA wurde hinzugefügt und die Ko-Kristallisation mit jeder Probe erlaubt. Die mit den Bakterien versehene Stahlplatte wurde in das Gerät geschoben, um die MALDI TOF MS - Messungen vorzunehmen.

### **2.3.3 Ameisensäure-Extraktion**

Eine Bakterienkolonie wurde in ein Mikrozentrifugenröhrchen transferiert (hier wurde ein Eppendorf-Röhrchen verwendet, weil anderes Plastikmaterial die Ergebnisse der Messung beeinflussen könnte). 300µl destilliertes Wasser wurde hinzugegeben und mit den Bakterien verrührt. 900µl Ethanol wurde hinzugefügt, gemischt und anschließend für zwei Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abgegossen und dann erneut für zwei Minuten

zentrifugiert. Die Ethanolreste wurden vorsichtig entfernt. Die Substanz wurde danach mit einer Thermovakuumszentrifuge in drei Minuten zu Pellets getrocknet. 70%ige Ameisensäure (50µl) und 50µl Acetonitril wurden den Pellets hinzugefügt und die Mischung wurde verwirbelt und anschließend zwei Minuten lang zentrifugiert. 1µl der Überstandsflüssigkeit wurde auf der MALDI-Stahlplatte positioniert und bei Raumtemperatur getrocknet und überzogen mit 1µl HCCA-Matrix-Lösung (circa zehn Minuten später, damit eine Oxidierung vermieden wurde, die eine Massenverschiebung im Spektrum verursachen könnte). Die Matrix-belegte Probe wurde bei Raumtemperatur getrocknet. Die mit den Bakteriensuspensionen versehenen Stahlplatten wurde in das Gerät geschoben, als Gerät für die Messungen kam das Autoflex III Smartbeam vertical MALDI TOF MS (Bruker Daltonic) zur Anwendung. Die gemessenen Proteinspektren wurden mittels Biotyper 3.1.0 Software verarbeitet und mit den gespeicherten Daten der MALDI Biotyper Database verglichen, wobei zu diesem Zeitpunkt 4.619 Referenzen der Main spectra (MSP) zum Vergleich zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse lagen als Trefferprotokoll mit einer Skala zwischen 0 bis 3,0 vor; es wurde errechnet und das jeweils noch unbekannte Isolat durch einen Vergleich mit der Trefferliste des MSP bestimmt, die Informationen enthält über die wichtigsten Daten von Masse, Frequenz und Intensität. Die Ergebnisse wurden verwendet und dann als korrekte Identifikation akzeptiert, wenn ein Wert von  $\geq 2,0$  derselben Spezies erreicht wurde. Für die Proben mit einem Wert  $<2$  und  $\geq 1,7$  desselben Genus wurden die Spektrums- und die Clusteranalyse durchgeführt, jene Proben mit einem Wert  $<1,7$  wurden als nicht verlässliche Identifikationen verworfen. Mit dieser Methode war es möglich, die (>90% wissenschaftlich) relevanten Bakterien zu identifizieren.

### 3 Ergebnisse

In Göttingen wurden insgesamt 160 Kinder, in Medan 180 Kinder, sowie in Mentawai 171 Kinder, alters- und geschlechtsabhängig wie in Tabelle 3.1 unterteilt, untersucht.

**Tabelle 3.1:** Nachweis von Kindern mit Gram-negativen Bakterien in Göttingen, Medan und Mentawai (In Klammern: M für männlich, W für weiblich).

| Gruppen               | Göttingen       | Medan           | Mentawai        |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| I (<1 Jahr)           | 12 (6 M, 6 W)   | 20 (10 M, 10 W) | 14 (8 M, 6 W)   |
| II (1 - 4 Jahre)      | 77 (41 M, 36 W) | 80 (31 M, 49 W) | 77 (29 M, 48 W) |
| III (5 - 9 Jahre)     | 40 (17 M, 23 W) | 40 (18 M, 22 W) | 40 (23 M, 17 W) |
| IV (10 - 14 Jahre)    | 31 (7 M, 24 W)  | 40 (14 M, 26 W) | 40 (20 M, 20 W) |
| Gesamtzahl der Kinder | 160             | 180             | 171             |

#### 3.1 Deutschland (Göttingen)

Es wurden 160 Kinder in Göttingen untersucht, wobei 71 männlich und 89 weiblich waren. In 95 von 160 untersuchten Kindern (59,4%) wurden in den Hautabstrichen, die an den Händen genommen wurden, keine Gram-negativen Bakterien gefunden. 81 Bakterienisolate wurden bei 65 Göttinger Kindern identifiziert (1,25 Isolate pro positivem Kind). Die Analyse der Handabstriche von den Göttinger Kindern wurde zusammen mit Mr. Rexford Ohene Adu ausgeführt. Das Ergebnis wird in Tabelle 3.2 dargestellt.

**Tabelle 3.2:** Bakterienisolate bei Göttinger Kindern

|   |
|---|
| 81 Bakterienisolate wurden bei 65 Göttinger Kindern identifiziert   |
| 14 Isolate (17,3%) der Ordnung Enterobacteriales, aufgeteilt in:<br>Familie Enterobacteriaceae :<br>- <i>Enterobacter cloacae complex</i> : 2 Isolate<br>Familie Erwiniaceae :<br>- <i>Pantoea agglomerans</i> : 10 Isolate<br>Familie Yersiniaceae :<br>- <i>Serratia entomophila</i> : 1 Isolat<br>- <i>Serratia fonticola</i> : 1 Isolat |

## Fortsetzung der Tabelle 3.2: Bakterienisolate bei Göttinger Kindern

|  |             |
|--|-------------|
| 57 Isolate (70,4%) der Ordnung Pseudomonadales, aufgeteilt in:       |             |
| Familie Pseudomonadaceae (n=37)                                      |             |
| - <i>Pseudomonas abietaniphila</i>                                   | : 1 Isolat  |
| - <i>Pseudomonas chlororaphis</i>                                    | : 1 Isolat  |
| - <i>Pseudomonas corrugata</i>                                       | : 1 Isolat  |
| - <i>Pseudomonas fluorescens</i>                                     | : 5 Isolate |
| - <i>Pseudomonas graminiis</i>                                       | : 2 Isolate |
| - <i>Pseudomonas jensenii</i>  | : 2 Isolate |
| - <i>Pseudomonas koreensis</i>                                       | : 2 Isolate |
| - <i>Pseudomonas putida</i>  | : 8 Isolate |
| - <i>Pseudomonas species</i>   | : 4 Isolate |
| - <i>Pseudomonas stutzerii</i>                                       | : 7 Isolate |
| - <i>Pseudomonas umsongensis</i>                                     | : 2 Isolate |
| - <i>Pseudomonas viridiflava</i>                                     | : 1 Isolat  |
| Familie Moraxellaceae (n=20)   |             |
| - <i>Acinetobacter johnsonii</i>                                     | : 8 Isolate |
| - <i>Acinetobacter lwoffii</i>                                       | : 6 Isolate |
| - <i>Acinetobacter ursingii</i>                                      | : 2 Isolate |
| - <i>Moraxella catarrhalis</i>                                       | : 2 Isolate |
| - <i>Moraxella osloensis</i>   | : 2 Isolate |
| 10 Isolate (12,3%) anderer Gram-negativer Bakterien, aufgeteilt in : |             |
| - <i>Achromobacter piechaudi</i>                                     | : 1 Isolat  |
| - <i>Achromobacter spanius</i>                                       | : 1 Isolat  |
| - <i>Agrobacterium tumafaciens</i>                                   | : 3 Isolate |
| - <i>Neisseria mucosa</i>  | : 1 Isolat  |
| - <i>Sphingomonas aerolata</i>                                       | : 2 Isolate |
| - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                | : 1 Isolat  |
| - <i>Stenotrophomonas rhizophila</i>                                 | : 1 Isolat  |

**Tabelle 3.3:** Bakterienidentifikation bei Kindern in Göttingen

| Alter   | unter-<br>suchte<br>Kinder | Anzahl der Kinder                   |                                     |  |   |                         |
|---------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------------|
|         |                            | ohne Gram-<br>negative<br>Bakterien | mit Gram-<br>negativen<br>Bakterien | mit 1 Spezies  | mit 2 – 3 Spezies   | mit $\geq 4$<br>Spezies |
| <1      | 12                         | 10 (83,3%)                          | 2 (16,7%)                           | 2 (16,7%)<br><u>2 Isolate:</u><br>1 Acinetobacter<br>1 Agrobacterium   | 0   | 0                       |
| 1 - 4   | 77                         | 42 (54,6%)                          | 35 (45,4%)                          | 25 (32,4%)<br><u>25 Isolate:</u><br>14 Pseudomonas<br>4 Acinetobacter<br>3 Pantoea<br>3 Moraxella<br>1 Achromobacter           | 10 (13%)<br><u>21 Isolate:</u><br>7 Pseudomonas<br>4 Acinetobacter<br>4 Pantoea<br>2 Serratia<br>1 Enterobacter<br>1 Agrobacterium<br>1 Stenotrophomonas<br>1 Achromobacter | 0                       |
| 5 - 9   | 40                         | 20 (50%)                            | 20 (50%)                            | 15 (37,5%)<br><u>15 Isolate:</u><br>9 Pseudomonas<br>2 Acinetobacter<br>2 Sphingomonas<br>1 Enterobacter<br>1 Stenotrophomonas | 5 (12,5%)<br><u>10 Isolate:</u><br>5 Pseudomonas<br>3 Pantoea<br>1 Acinetobacter<br>1 Agrobacterium   | 0                       |
| 10 - 14 | 31                         | 23 (74,2%)                          | 8 (25,8%)                           | 8 (25,8%)<br><u>8 Isolate:</u><br>4 Acinetobacter<br>2 Pseudomonas<br>1 Neisseria<br>1 Moraxella                               | 0   | 0                       |
| Summe   | 160                        | 95 (59,4%)                          | 65 (40,6%)                          | 50 (31,2%)   | 15 (9,4%)   | 0                       |

Tabelle 3.3 spiegelt die Anzahl und die Prozentzahl der Bakterien, die altersgruppenabhängig in den Göttinger Proben gefunden wurden, wider (einige Kinder wiesen >1 unterschiedliche Gram-negative Bakterienspezies auf).

**Tabelle 3.4:** Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern in Göttingen

| Alter (Jahre) | untersuchte Kinder | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Anzahl Isolate | Isolate pro positives Kind | Nach Ordnung klassifizierte Bakterienisolate |                          |                       |                                |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|----------------|----------------------------|--|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
|               |                    |                                     |                |                            | Ordnung Enterobacteriales                    | Ordnung Pseudomonadales  |                       | Andere Gram-negative Bakterien |
|               |                    |                                     |                |                            |  | Familie Pseudomonadaceae | Familie Moraxellaceae |                                |
| <1            | 12                 | 2 (16,7%)                           | 2              | 1,0                        | 0  | 0                        | 1 (8,3%)              | 1 (8,3%)                       |
| 1 - 4         | 77                 | 35 (45,4%)                          | 46             | 1,3                        | 10 (13%)                                     | 21 (27,3%)               | 11 (14,3%)            | 4 (5,2%)                       |
| 5 - 9         | 40                 | 20 (50%)                            | 25             | 1,3                        | 4 (10%)                                      | 14 (35%)                 | 3 (7,5%)              | 4 (10%)                        |
| 10 - 14       | 31                 | 8 (25,8%)                           | 8              | 1,0                        | 0  | 2 (6,5%)                 | 5 (16,1%)             | 1 (3,2%)                       |
| Summe         | 160                | 65 (40,6)                           | 81             | 1,2                        | 14 (8,8%)                                    | 37 (23,1%)               | 20 (12,5%)            | 10 (6,3%)                      |

Die meisten Kinder in Göttingen waren mit Bakterien der Ordnung Pseudomonadales kolonisiert (35,6%), gefolgt von Bakterien der Ordnung Enterobacteriales (8,8%), und anderen Gram-negativen Genera (6,3%) (siehe Tabelle 3.3).

In der Gruppe der Säuglinge ( $\leq$  ein Jahr) lag die Prozentzahl der Individuen ohne Identifikation Gram-negativer Bakterien bei 83,3%. Dies zeigt, dass diese Gruppe keinem schlechten Hygieneumfeld ausgesetzt ist bzw. dass die Eltern sehr auf Hygiene bei ihren Babies zu achten scheinen. Die Bakterien, die bei zwei Kindern dieser Gruppe gefunden wurden, waren einmal *Acinetobacter spp.* aus der Familie Moraxellaceae und einmal eine andere Gram-negative Bakterienart.

In der Gruppe ein bis vier Jahre alter Kinder war die Rate derjenigen, bei denen keine Gram-negativen Bakterien gefunden wurden, deutlich niedriger (54,6%) als in der Säuglingsgruppe, was darauf hindeutet, dass diese Kinder offenbar häufiger in Kontakt mit verschiedensten Mikroben kommen. Die Bakterien der Familie Pseudomonadaceae kamen bei ihnen am häufigsten vor (27,3%).

Ein ähnlicher Befund ergab sich bei der Altersgruppe fünf bis neun Jahre: dort wurden nur in 50% (20 Kinder) keine Gram-negativen Bakterien gefunden. Auch hier waren Bakterien der Familie Pseudomonadaceae am häufigsten. Bei den zehn- bis vierzehnjährigen

Kindern konnten bei 74,2% keinerlei Gram-negative Bakterien identifiziert werden. Überwiegend gefunden wurden dort Bakterien der Familie Moraxellaceae (16,1%).

**Tabelle 3.5:** Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Göttinger Kindern

| Alter (Jahre) | untersuchte Kinder | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Anzahl (%) unterschiedliche Bakterien |               |           |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-----------|
|               |                    |                                     | 1 Spezies                             | 2 – 3 Spezies | 4 Spezies |
| <1            | 12                 | 2 (16,7%)                           | 2 (100%)                              | 0             | 0         |
| 1 – 4         | 77                 | 35 (45,4%)                          | 25 (71,4%)                            | 10 (28,6%)    | 0         |
| 5 – 9         | 40                 | 20 (50%)                            | 15 (75%)                              | 5 (25%)       | 0         |
| 10 – 14       | 31                 | 8 (25,8%)                           | 8 (100%)                              | 0             | 0         |
| Summe         | 160                | 65                                  | 50 (76,9%)                            | 15 (23,1%)    | 0         |

Insgesamt kann festgestellt werden, dass bei Kindern  $\leq 1$  Jahr nur eine gram-negative Bakterienspezies an den Handabstrichen identifiziert werden konnte, während bei der Gruppe der Ein- bis Vierjährigen sowie der Fünf- bis Neunjährigen bis zu drei verschiedene Spezies gefunden wurden. Nur 15 von 65 Kindern (23,1%) mit Gram-negativen Bakterienkolonien zeigten eine Mischkolonisierung von mindestens zwei verschiedenen relevanten Bakterien-Spezies (s. Tabelle 3.5), wobei Jungs häufiger mit  $\geq 2$  unterschiedliche Bakterienspezies besiedelt waren (Tabelle 3.6).

**Tabelle 3.6:** Zahl der Bakterienisolate in Abhängigkeit vom Geschlecht

| Kinder      | Anzahl Bakterienisolate | Isolate pro positives Kind | Ordnung Enterobacteriales | Ordnung Pseudomonadales  |                       | Andere Gram-negative Bakterien |
|-------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
|             |                         |                            |                           | Familie Pseudomonadaceae | Familie Moraxellaceae |                                |
| 31 weiblich | 35                      | 1,1                        | 4                         | 16                       | 10                    | 5                              |
| 34 männlich | 46                      | 1,4                        | 10                        | 21                       | 10                    | 5                              |
| 65 Kinder   | 81                      | 1,2                        | 14                        | 37                       | 20                    | 10                             |

**Tabelle 3.7:** Anzahl der stationären Patienten mit infektiöser Darmkrankheit in Deutschland 2009-2014 (Quelle: Statistisches Bundesamt, Destatis)

| Zahl der Patienten/<br>Jahre  | 2009       | 2010       | 2011       | 2012       | 2013       | 2014       |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Zahl der Patienten mit infektiöser Darmkrankheit (<15 Jahre)            | 57.893     | 60.326     | 58.977     | 54.968     | 52.718     | 48.243     |
| Zahl der Patienten mit infektiöser Darmkrankheit (unter 1 bis 90 Jahre) | 231.603    | 267.034    | 282.199    | 266.713    | 266.532    | 259.185    |
| Zahl der gesamten stationäre Patienten                                  | 18.231.569 | 18.489.998 | 18.797.989 | 19.082.231 | 19.249.313 | 19.632.724 |
| % der Diarrhö-Patienten   | 1,27 %     | 1,44 %     | 1,50 %     | 1,39 %     | 1,38 %     | 1,32 %     |

**Tabelle 3.8:** Anzahl der Krankenhauspatienten mit infektiösen Darmkrankheiten in Deutschland 2011 (Quelle: Statistisches Bundesamt, Destatis)

| ICD-10 Hauptdiagnose |   | 2011    |
|----------------------|---|---------|
| ICD 10-A00-A09       | Infektiöse Darmkrankheiten                                    | 282.199 |
| ICD 10-A00           | Cholera   | 2       |
| ICD 10-A01           | Typhus abdominalis und Paratyphus                             | 187     |
| ICD 10-A02           | Sonstige Salmonelleninfektionen                               | 7.073   |
| ICD 10-A03           | Shigellose (Bakterielle Ruhr)                                 | 75      |
| ICD 10-A04           | Sonstige bakterielle Darminfektionen                          | 45.837  |
| ICD 10-A05           | Sonstige bakteriell bedingte Lebensmittelvergiftungen         | 1.021   |
| ICD 10-A06           | Amöbiasis   | 157     |
| ICD 10-A07           | Sonstige Darmkrankheiten durch Protozoon                      | 464     |
| ICD 10-A08           | Virusbedingt und sonstiger näher bezeichneten Darminfektionen | 68.038  |
| ICD 10-A09           | Sonstige Gastroenteritis und Kolitis infektiösen Ursprungs    | 159.345 |



**Tabelle 3.9:** Geschlechtsabhängige Verteilung der Krankenhauspatienten mit infektiösen Darmkrankheiten in Deutschland im Jahr 2011

| Alter                                      | Zahl der männlichen Patienten | Zahl der weiblichen Patienten |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| <1 Jahr                                    | 10.591                        | 9.066                         |
| 1 bis unter 5 Jahre                        | 24.131                        | 21.029                        |
| 5 bis unter 10 Jahre                       | 8.983                         | 8.044                         |
| 10 bis unter 15 Jahre                      | 7.123                         | 6.694                         |
| 15 bis unter 18 Jahre                      | 3.196                         | 4.792                         |
| 18 bis unter 20 Jahre                      | 2.256                         | 3049                          |
| 20 bis unter 90 Jahre                      | 68.465                        | 104.780                       |
| Summe der infektiösen Darmpatienten        | 282.199                       |                               |
| Summe der stationären Krankenhauspatienten | 18.797.989                    |                               |

Der Prozentsatz der stationären Krankenhauspatienten mit infektiösen Darmkrankheiten in Deutschland lag zwischen 1-2% in den Jahren 2009 bis 2014 (s. Tabelle 3.7). Die Patienten hatten eine mittlere Krankenhausverweildauer von 4 bis 5 Tagen gehabt (Quelle: Statistisches Bundesamt, Destatis). Die höchste Zahl der Patienten mit infektiösen Darmkrankheiten lag bei der Altersgruppe ein bis unter fünf Jahre. Mit zunehmendem Alter sank diese Patientenzahl ab. So betrug z.B. die Gesamtzahl der Patienten mit infektiösen Darmkrankheiten in Deutschland 2011 282.199 Patienten - von insgesamt 18.797.989, ein Prozentsatz von 1,5%. Von diesen 282.199 Patienten waren 95.661 unter 15 Jahren, ein Prozentsatz von 33,9%.

### 3.2 Indonesien (Medan)

Es wurden 180 Kinder (73 männlich, 107 weiblich) in Medan untersucht. Bei 83 (40 männlich, 43 weiblich) von 180 untersuchten Kindern (46,1%) konnten keine Gram-negativen Bakterien in den Handabstrichproben gefunden werden.

154 Isolate wurden bei 97 (33 männlich, 64 weiblich) Kindern (1,6 Isolate pro positives Kind) in Medan wie folgt in Tabelle 3.10 dargestellt.

**Tabelle 3.10:** Bakterienisolate bei Kindern in Medan

|   |              |
|---|--------------|
| 154 Bakterienisolate wurden bei 97 Kindern in Medan identifiziert |              |
| 61 Isolate (39,6%) der Ordnung Enterobacteriales, aufgeteilt in:  |              |
| Familie Enterobacteriaceae (n=47)                                 |              |
| - <i>Enterobacter cloacae complex</i>                             | : 33 Isolate |
| - <i>Klebsiella oxytoca</i>                                       | : 1 Isolat   |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                    | : 9 Isolate  |
| - <i>Leclercia adecarboxylata</i>                                 | : 4 Isolate  |
| Familie Erwiniaceae (n=2)   |              |
| - <i>Pantoea calida</i>   | : 1 Isolat   |
| - <i>Pantoea eucrina</i>  | : 1 Isolat   |
| Familie Yersiniaceae (n=4)  |              |
| - <i>Rahnella aquatilis</i>                                       | : 4 Isolate  |
| Familie Morganellaceae (n=8)                                      |              |
| - <i>Morganella morganii</i>                                      | : 2 Isolate  |
| - <i>Proteus vulgaris complex</i>                                 | : 6 Isolate  |
| 81 Isolate (52,6%) der Ordnung Pseudomonadales, aufgeteilt in :   |              |
| Familie Pseudomonadaceae (n=73)                                   |              |
| - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                   | : 1 Isolat   |
| - <i>Pseudomonas putida</i>                                       | : 8 Isolate  |
| - <i>Pseudomonas stutzerii</i>                                    | : 64 Isolate |
| Familie Moraxellaceae (n=8)                                       |              |
| - <i>Acinetobacter baumannii complex</i>                          | : 5 Isolate  |
| - <i>Acinetobacter junii</i>                                      | : 1 Isolat   |
| - <i>Acinetobacter schindleri</i>                                 | : 1 Isolat   |
| - <i>Acinetobacter species</i>                                    | : 1 Isolat   |

Fortsetzung der Tabelle 3.10: Bakterienisolate bei Kindern in Medan

12 Isolate (7,8%) anderer Gram-negativer Bakterien, aufgeteilt in :

-*Aeromonas caviae* : 1 Isolat

-*Agrobacterium tumefaciens* : 1 Isolat

-*Comamonas testosteroni* : 1 Isolat

-*Ochrobactrum anthropi* : 2 Isolate

-*Stenotrophomonas maltophilia* : 6 Isolate

-*Sphingomonas aerolata* : 1 Isolat

Die Verteilung der Isolate wird in Tabelle 3.11 dargestellt.

**Tabelle 3.11:** Bakterienidentifikation bei Kindern in Medan

| Alter   | unter-<br>suchte<br>Kinder | Anzahl der Kinder                      |                                     |   |   |  |
|---------|----------------------------|--|-------------------------------------|---|---|--|
|         |                            | ohne<br>Gram-<br>negative<br>Bakterien | mit Gram-<br>negativen<br>Bakterien | mit 1 Spezies   | mit 2 – 3 Spezies   | mit ≥4 Spezies   |
| <1      | 20                         | 11 (55%)                               | 9 (45%)                             | 4<br>4 Isolate:<br>3 Pseudomonas<br>1 Enterobacter  | 5<br>11 Isolate:<br>5 Enterobacter<br>5 Pseudomonas<br>1 Klebsiella   | 0  |
| 1 - 4   | 80                         | 30 (37,5%)                             | 50 (62,5%)                          | 17 (21,2%)<br>17 Isolate:<br>9 Pseudomonas<br>3 Enterobacter<br>3 Klebsiella<br>1 Proteus<br>1 Ochrobactrum                   | 32 (40%)<br>71 Isolate:<br>28 Pseudomonas<br>17 Enterobacter<br>5 Klebsiella<br>5 Stenotrophomonas<br>4 Proteus<br>3 Acinetobacter<br>3 Leclercia<br>2 Morganella<br>1 Aeromonas<br>1 Comamonas<br>1 Rahnella<br>1 Ochrobactrum | 1 (1,3%)<br>4 Isolate:<br>1 Acinetobacter<br>1 Enterobacter<br>1 Klebsiella<br>1 Pseudomonas |
| 5 - 9   | 40                         | 15 (37,5%)                             | 25 (62,5%)                          | 20 (50,0%)<br>20 Isolate:<br>14 Pseudomonas<br>2 Enterobacter<br>1 Proteus<br>1 Rahnella<br>1 Sphingomonas<br>1 Acinetobacter | 5 (12,5%)<br>12 Isolate:<br>5 Pseudomonas<br>3 Enterobacter<br>1 Acinetobacter<br>1 Leclercia<br>1 Pantoea<br>1 Rahnella  | 0  |
| 10 - 14 | 40                         | 27 (67,5%)                             | 13 (32,5%)                          | 12 (30,0%)<br>12 Isolate:<br>2 Acinetobacter<br>7 Pseudomonas<br>1 Enterobacter<br>1 Pantoea<br>1 Agrobacterium               | 1 (2,5%)<br>3 Isolate:<br>1 Pseudomonas<br>1 Rahnella<br>1 Stenotrophomonas   | 0  |
| Summe   | 180                        | 83 (46,1%)                             | 97 (53,9%)                          | 53 (29,5%)  | 43 (23,9%)  | 1 (0,5%)   |

**Tabel 3.12:** Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern in Medan

| Alter (Jahre) | untersuchte Kinder | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Anzahl Bakterien-isolate | Isolate pro positives Kind | Nach Ordnung klassifizierte Bakterienisolate |                         |          |                                |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-------------------------|----------|--------------------------------|
|               |                    |                                     |                          |                            | Ordnung Enterobacteriales                    | Ordnung Pseudomonadales |          | Andere Gram-negative Bakterien |
| <1            | 20                 | 9 (45%)                             | 15                       | 1,7                        | 7 (35%)                                      | 8 (40%)                 | 0        | 0                              |
| 1 - 4         | 80                 | 50 (62,5%)                          | 92                       | 1,8                        | 41 (51,3%)                                   | 38 (47,5%)              | 4 (5%)   | 9 (11,2%)                      |
| 5 - 9         | 40                 | 25 (62,5%)                          | 32                       | 1,3                        | 10 (25%)                                     | 19 (47,5%)              | 2 (5%)   | 1 (2,5%)                       |
| 10 - 14       | 40                 | 13 (32,5%)                          | 15                       | 1,2                        | 3 (7,5%)                                     | 8 (20%)                 | 2 (5%)   | 2 (5%)                         |
| Summe         | 180                | 97 (53,9%)                          | 154                      | 1,6                        | 61 (33,9%)                                   | 73 (40,6%)              | 8 (4,4%) | 12 (6,7%)                      |

Die meisten Kinder in Medan waren mit Bakterien der Ordnung Pseudomonadales (45%), gefolgt von Enterobacteriales (33,9%) und anderen Gram-negativen Bakterien (6,7%) besiedelt. Die Analyse der altersgruppenabhängigen Verteilung bakterieller Kolonisationen zeigte, dass in der Altersgruppe der Ein- bis Vierjährigen wie in der Gruppe der Fünf- bis Neunjährigen nur 37,5% nicht von Gram-negativen Bakterien befallen waren, was darauf schliessen lässt, dass die meisten Kinder in diesen Gruppen häufig mit gram-negativen Bakterien in Kontakt geraten. Im Gegensatz dazu wiesen Kinder der Altersgruppe zehn bis vierzehn Jahre seltener Gram-negative Bakterien auf (bei 67,5% wurden keine derartigen Spezies festgestellt).

**Tabelle 3.13:** Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Kindern in Medan

| Alter (Jahre) | untersuchte Kinder | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Anzahl (%) unterschiedliche Bakterien |               |           |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-----------|
|               |                    |                                     | 1 Spezies                             | 2 – 3 Spezies | 4 Spezies |
| <1            | 20                 | 9 (45%)                             | 4 (44,4%)                             | 5 (55,6%)     | 0         |
| 1 - 4         | 80                 | 50 (62,5%)                          | 17 (34%)                              | 32 (64%)      | 1 (2%)    |
| 5 - 9         | 40                 | 25 (62,5%)                          | 20 (80%)                              | 5 (20%)       | 0         |
| 10 - 14       | 40                 | 13 (32,5%)                          | 12 (92,3%)                            | 1 (7,7%)      | 0         |
| Summe         | 180                | 97 (53,9%)                          | 53 (54,6%)                            | 43 (44,3%)    | 1 (1,1%)  |

Die niedrigste Kolonisationsrate mit Gram-negativen Bakterien wurde bei den Kindern <1 Jahr (45%) und zwischen zehn und vierzehn Jahren (32,5%) festgestellt (Tabelle 3.13). Auffallend ist, dass im Vergleich mit Medan in Göttingen in den beiden mittleren untersuchten Altersgruppen mit 45,4% und 50% weniger Kinder Gram-negative Bakterienkolonien an den Händen aufwiesen. Darüberhinaus zeigte insbesondere die Altersgruppe 1-4 Jahre mit 1,8 Isolate pro „positivem“ Kind in Medan einen höheren Grad an Mischkolonisation als die identische Altersgruppe aus Göttingen (1,3 pro positives Kind, Tabelle 3.4 & 3.12).

**Tabelle 3.14:** Geschlechtsabhängige Verteilung der gefundenen Bakterienisolate in Medan

| Kinder      | Anzahl Bakterienisolate | Isolate pro positives Kind | Ordnung Enterobacteriales | Ordnung Pseudomonadales  |                        | Andere Gram-negative Bakterien |
|-------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
|             |                         |                            |                           | Familie Pseudomonadaceae | Familie Moraaxellaceae |                                |
| 64 weiblich | 97                      | 1,5                        | 38                        | 45                       | 5                      | 9                              |
| 33 männlich | 57                      | 1,7                        | 23                        | 28                       | 3                      | 3                              |
| 97 Kinder   | 154                     | 1,6                        | 61                        | 73                       | 8                      | 12                             |

Bei der Analyse der geschlechterabhängigen Verteilung der Bakterienkolonisationen ergaben sich als vorherrschende Spezies bei den weiblichen wie bei den männlichen Probanden in Medan Pseudomonadales, gefolgt von Enterobacteriales. Wie auch in Göttingen waren die Jungen im Vergleich zu den Mädchen häufiger mit mehr als einem Isolat kolonisiert.

### 3.2.1 Diarrhö in Medan

Diarrhö war 2011 in Medan der sechsthäufigste Grund für eine Hospitalisation (Tabelle 3.15). Atemwegserkrankungen waren dabei die am häufigsten vorkommenden Diagnosen, die zur Einweisung führten. Die Zahl der Diarrhö-Patienten 2011 in Medan betrug (nach Angaben des Health Department of Medan) 27.416 Patienten und damit annähernd etwa 4,7% aller Patienten in Medan.

Die Tabelle 3.15 erfasst dabei jedoch nur die Zahl der Diarrhö-Patienten, die von den kommunalen Gesundheitszentren (Puskesmas) in Medan registriert wurden; die Summe der Diarrhö-Patienten der Medaner Krankenhäuser sind hierhin nicht enthalten.

**Tabelle 3.15:** Die zehn häufigsten medizinischen Befunde, die 2011 zu einer Einweisung in Medan führten<sup>1)</sup>

| Die zehn häufigsten Erkrankungen in Medan 2011 | Total   | Prozent |
|--|---------|---------|
| 1. Akute Infektion des oberen Atemtrakts       | 287.500 | 45,59   |
| 2. Bluthochdruck                               | 59.825  | 10,32   |
| 3. Erkrankung des Musculoskeletal Systems      | 58.153  | 10,03   |
| 4. Andere Erkrankung des oberen Atemtrakts     | 36.248  | 6,25    |
| 5. Hautinfektion                               | 28.678  | 4,95    |
| 6. Diarrhö                                     | 27.416  | 4,73    |
| 7. Erkrankung der Zahnpulpa                    | 23.940  | 4,13    |
| 8. Allergische Hauterkrankung                  | 21.714  | 3,74    |
| 9. Tonsillitis                                 | 18.625  | 3,21    |
| 10. Gingivitis und Periodontitis               | 17.662  | 3,05    |
| Summe Patienten                                | 579.761 | 100 %   |

**Tabelle 3.16:** Anzahl der Patienten mit Diarrhöe in Medan (2009-2013, Quelle : Health Department of Medan)

| Jahre                          | 2009    | 2010    | 2011    | 2012    | 2013    |
|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Summe aller Patienten in Medan | 788.119 | 705.019 | 579.761 | 568.431 | 562.716 |
| Summe der Diarrhö-Patienten    | 36.448  | 36.889  | 27.416  | 29.913  | 31.232  |
| Anteil der Diarrhö-Patienten   | 4,6 %   | 5,2 %   | 4,7 %   | 5,3 %   | 5,6 %   |

<sup>1</sup> Diese Information verdanke ich Herrn Dr. Iman Surya (Leiter des Gesundheitsamts in Medan, Nord Sumatra), der mich am 28.03.2016 per schriftlicher Mitteilung darauf hingewiesen hat.

Tabelle 3.16 zeigt, dass die Zahl der Patienten mit Diarrhö im Zeitraum 2009 bis 2010 geringfügig um 0,61% (441 Patienten) anstieg. Leider konnte hier während des Zeitraums der Untersuchung keine altersgruppenspezifische Untersuchung vorgefunden werden. Das Pirngadi Hospital ist das größte staatliche Krankenhaus in Medan und wurde daher für diese Untersuchung ausgewählt, um Daten zu sammeln und mikrobiologische Stuhlproben zu nehmen. Die Zahl der Diarrhö-Patienten im Krankenhaus sowie aller Patienten, die im Pirngadi Krankenhaus in Medan eingewiesen und behandelt wurden, sind in Tabelle 3.17 aufgeführt (die Daten wurden im Pirngadi Hospital gesammelt; [RSUD Dr. Pirngadi Medan]).

**Tabelle 3.17:** Diarrhö bei stationären Patienten im Pirngadi Krankenhaus

|  | 2011   | 2012   | 2013   | 2014   |
|--|--------|--------|--------|--------|
| Zahl der Diarrhö-Patienten (<15 Jahre)   | 366    | 336    | 326    | 359    |
| Zahl der Diarrhö-Patienten (insgesamt)   | 874    | 944    | 880    | 902    |
| Zahl der stationären Patienten insgesamt | 26.060 | 25.713 | 28.137 | 24.896 |
| Prozentsatz der Diarrhö-Patienten (%)    | 3,35   | 3,67   | 3,12   | 3,62   |

Etwa 3-4% aller stationär behandelten Patienten in Pirngadi zwischen 2011 und 2014 waren Diarrhö-Patienten. Circa 30-40% dieser Diarrhö-Patienten waren Kinder unter 15 Jahren. So betrug z. B. die Gesamtzahl der Diarrhö-Patienten im Pirngadi Hospital Medan 2011 874 Patienten - von insgesamt 26.060, ein Prozentsatz von 3,3%. Von diesen 874 Patienten waren 366 unter 15 Jahren, ein Prozentsatz von 41,7%.

Da die meisten Diarrhö-Erkrankungen auf eine Person beschränkt sind oder eine virale Ursache haben und die Hälfte davon weniger als einen Tag andauert, sind mikrobiologische Untersuchungen gewöhnlich unnötig bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten von Diarrhö im Krankenhaus erscheinen. Ausnahmen hiervon sind Patienten, die dehydriert oder febril sind oder wenn Blut oder Eiter im Stuhl auftreten. Die Charakteristik der Krankheit, die epidemiologischen Verhältnisse und die Bedingungen der öffentlichen Gesundheitspflege können dabei helfen zu bestimmen, ob und ggf. welche Untersuchungen der Fäkalien notwendig sind. Stuhlprobensammlungen zwecks



Bestimmung der Mikroorganismen, die im Pirngadi Hospital Medan vorgenommen wurden, sind ersichtlich in Tabelle 3.18.

**Tabelle 3.18:** Ergebnisse der Stuhlproben zwischen 2011 und 2014 im Pirngadi

Krankenhaus

| Zahl der untersuchten Stuhlproben | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|
| Proteus                           | 14   | 17   | 7    | 0    |
| Escherichia coli                  | 6    | 8    | 11   | 7    |
| Klebsiella                        | 3    | 9    | 10   | 0    |
| Enterobacter                      | 2    | 4    | 1    | 5    |
| Pseudomonas                       | 0    | 0    | 2    | 0    |
| Citrobacter                       | 0    | 0    | 0    | 10   |
| Staphylococcus                    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Vibrio                            | 0    | 0    | 0    | 1    |
| Keine Bakterien                   | 2    | 2    | 4    | 4    |
| Summe der Bakterien               | 25   | 38   | 31   | 23   |

Bei diesen im Pirngadi Krankenhaus nachgewiesenen Bakterien handelte es sich i. d. R. um Bestandteile des normalen Darmmikrobioms.

### **3.3 Indonesien (Mentawai)**

Es wurden 171 Kinder (80 männlich, 91 weiblich) in Mentawai untersucht. Bei 57 (24 männlich, 33 weiblich) der untersuchten Kinder (33,3%) in Mentawai fanden sich keine Gram-negativen Bakterien. Bei 114 (56 männlich, 58 weiblich) der untersuchten waren 233 unterschiedliche Gram-negativen Bakterien-Isolate nachgewiesen.

Folgende Bakterien wurden in Tabelle 3.19 dargestellt.

**Tabelle 3.19:** Bakterienisolate bei Kindern in Mentawai

|   |              |
|---|--------------|
| 233 Bakterienisolate wurden bei 114 Kindern in Mentawai identifiziert |              |
| 97 Isolate (41,6%) der Ordnung Enterobacteriales, aufgeteilt in:      |              |
| Familie Enterobacteriaceae (n=55)                                     |              |
| - <i>Enterobacter aerogens</i>  | : 1 Isolat   |
| - <i>Enterobacter cloacae complex</i>                                 | : 37 Isolate |
| - <i>Escherichia coli</i>   | : 2 Isolate  |
| - <i>Escherichia hermannii</i>  | : 1 Isolat   |
| - <i>Klebsiella oxytoca</i>   | : 1 Isolat   |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | : 12 Isolate |
| - <i>Leclercia adecarboxylata</i>                                     | : 1 Isolat   |
| Familie Erwiniaceae (n=3)   |              |
| - <i>Pantoea eucrina</i>  | : 2 Isolate  |
| - <i>Pantoea dispersa</i>   | : 1 Isolat   |
| Familie Yersiniaceae (n=12)   |              |
| - <i>Rahnella aquatilis</i>   | : 8 Isolate  |
| - <i>Raoultella ornithinolytica</i>                                   | : 1 Isolat   |
| - <i>Serratia marcescens</i>  | : 3 Isolate  |
| Familie Morganellaceae (n=27)   |              |
| - <i>Morganella morganii</i>  | : 1 Isolat   |
| - <i>Proteus mirabilis</i>  | : 2 Isolate  |
| - <i>Proteus vulgaris complex</i>                                     | : 17 Isolate |
| - <i>Providencia rettgeri</i>   | : 7 Isolate  |
| 91 Isolate (39,1%) der Ordnung Pseudomonadales, aufgeteilt in:        |              |
| Familie Pseudomonadaceae (n=64), aufgeteilt in:                       |              |
| - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                       | : 1 Isolat   |
| - <i>Pseudomonas alcaligenes</i>                                      | : 1 Isolat   |
| - <i>Pseudomonas geniculata</i>                                       | : 1 Isolat   |
| - <i>Pseudomonas luteola</i>  | : 1 Isolat   |
| - <i>Pseudomonas mendocina</i>  | : 6 Isolate  |
| - <i>Pseudomonas monteilii</i>  | : 3 Isolate  |
| - <i>Pseudomonas putida</i>   | : 8 Isolate  |
| - <i>Pseudomonas stutzerii</i>  | : 43 Isolate |
| Familie Moraxellaceae (n=27), aufgeteilt in:                          |              |
| - <i>Acinetobacter baumannii complex</i>                              | : 16 Isolate |
| - <i>Acinetobacter baylyi</i>   | : 4 Isolate  |
| - <i>Acinetobacter gemeri</i>   | : 2 Isolate  |
| - <i>Acinetobacter junii</i>  | : 2 Isolate  |
| - <i>Acinetobacter schindleri</i>                                     | : 1 Isolat   |
| - <i>Acinetobacter species</i>  | : 1 Isolat   |
| - <i>Acinetobacter ursingii</i>                                       | : 1 Isolat   |

Fortsetzung der Tabelle 3.19: Bakterienisolate bei Kindern in Mentawai

|  |             |
|--|-------------|
| 45 Isolate (19,3%) anderer Gram-negativen Genera, aufgeilt in: |             |
| - <i>Achromobacter xylooxidans</i>                             | : 1 Isolat  |
| - <i>Aeromonas caviae</i>                                      | : 5 Isolate |
| - <i>Brevundimonas diminuta</i>                                | : 2 Isolate |
| - <i>Comamonas aquatica</i>                                    | : 4 Isolate |
| - <i>Comamonas testosteronii</i>                               | : 4 Isolate |
| - <i>Delftia acidovorans</i>                                   | : 4 Isolate |
| - <i>Myroides odoratimimus</i>                                 | : 9 Isolate |
| - <i>Ochrobactrum intermedium</i>                              | : 1 Isolat  |
| - <i>Psychrobacter species</i>                                 | : 1 Isolat  |
| - <i>Rhizobium rhizogens</i>                                   | : 1 Isolat  |
| - <i>Sphingobacterium dajajeonense</i>                         | : 1 Isolat  |
| - <i>Sphingobacterium multivorum</i>                           | : 2 Isolate |
| - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                          | : 7 Isolate |
| - <i>Stenotrophomonas rhizophilia</i>                          | : 1 Isolate |
| - <i>Vibrio cholerae</i>                                       | : 1 Isolat  |
| - <i>Wautersiella falsenii</i>                                 | : 1 Isolat  |

Die Verteilung der Isolate wird in Tabelle 3.20 dargestellt.

**Tabelle 3.20:** Bakterienidentifikation bei Kindern in Mentawai

| Alter | unter-<br>suchte<br>Kinder | Anzahl der Kinder                      |  |  |   |   |
|-------|----------------------------|--|--|--|---|---|
|       |                            | ohne<br>Gram-<br>negative<br>Bakterien | mit<br>Gram-<br>negativen<br>Bakterien | mit 1 Spezies  | mit 2 - 3 Spezies   | mit $\geq 4$ Spezies  |
| <1    | 14                         | 7<br>(50%)                             | 7<br>(50%)                             | 7<br>7 Isolate:<br>2 Enterobacter<br>2 Rahnella<br>1 Acinetobacter<br>1 Klebsiella<br>1 Serratia   | 0   | 0   |
| 1 - 4 | 77                         | 25<br>(32,5%)                          | 52<br>(67,5%)                          | 20 (26%)<br>20 Isolate:<br>6 Pseudomonas<br>4 Acinetobacter<br>3 Proteus<br>2 Klebsiella<br>1 Enterobacter<br>1 Rahnella<br>1 Myroides<br>1 Providencia<br>1 Achromobacter | 25 (32,4%)<br>57 Isolate:<br>14 Enterobacter<br>13 Pseudomonas<br>7 Acinetobacter<br>3 Rahnella<br>3 Proteus<br>2 Klebsiella<br>2 Comamonas<br>2 Stenotrophomonas<br>2 Pantoea<br>1 Escherichia<br>1 Brevundimonas<br>1 Ochrobactrum<br>1 Providencia<br>1 Morganella<br>1 Sphingobacterium<br>1 Serratia<br>1 Raoultella<br>1 Myroides | 7 (9,1%)<br>30 Isolate:<br>6 Pseudomonas<br>7 Acinetobacter<br>5 Enterobacter<br>4 Aeromonas<br>3 Klebsiella<br>2 Stenotrophomonas<br>1 Myroides<br>1 Comamonas<br>1 Wautersiella |
| 5 - 9 | 40                         | 12<br>(30%)                            | 28<br>(70%)                            | 12 (30%)<br>12 Isolate:<br>8 Pseudomonas<br>2 Proteus<br>1 Enterobacter<br>1 Acinetobacter   | 13 (32,5%)<br>31 Isolate:<br>10 Pseudomonas<br>6 Enterobacter<br>4 Proteus<br>3 Acinetobacter<br>1 Providencia<br>1 Stenotrophomonas<br>1 E.coli<br>1 Klebsiella<br>1 Comamonas<br>1 Vibrio cholerae<br>1 Rahnella<br>1 Myroides  | 3 (7,5%)<br>12 Isolate:<br>2 Pseudomonas<br>2 Enterobacter<br>1 E.coli<br>1 Pantoea<br>1 Klebsiella<br>2 Stenotrophomonas<br>1 Proteus<br>1 Acinetobacter<br>1 Aeromonas          |

Fortsetzung der Tabelle 3.20: Bakterienidentifikation bei Kindern in Medan

| Alter   | unter-<br>suchte<br>Kinder | Anzahl der Kinder                      |  |  |  |   |
|---------|----------------------------|--|--|--|--|---|
|         |                            | ohne<br>Gram-<br>negative<br>Bakterien | mit<br>Gram-<br>negativen<br>Bakterien | mit 1 Spezies  | mit 2 - 3 Spezies  | mit $\geq 4$ Spezies  |
| 10 - 14 | 40                         | 13<br>(32,5%)                          | 27<br>(67,5%)                          | 9 (22,5%)<br><u>9 Isolate:</u><br>6 Pseudomonas<br>1 Enterobacter<br>1 Acinetobacter<br>1 Myroides | 12 (30%)<br><u>28 Isolate:</u><br>7 Pseudomonas<br>4 Proteus<br>3 Delftia<br>2 Myroides<br>2 Enterobacter<br>2 Klebsiella<br>2 Comamonas<br>2 Sphingobacterium<br>2 Providencia<br>1 Psychobacter<br>1 Rhizobium | 6 (15%)<br><u>27 Isolate:</u><br>6 Pseudomonas<br>4 Enterobacter<br>2 Acinetobacter<br>2 Proteus<br>2 Myroides<br>2 Providencia<br>2 Comamonas<br>1 Klebsiella<br>1 Rahnella<br>1 Leclercia<br>1 Serratia<br>1 Stenotrophomonas<br>1 Delftia<br>1 Brevundimonas |
| Summe   | 171                        | 57<br>(33,3%)                          | 114<br>(66,7%)                         | 48<br>(28,1%)  | 50<br>(29,3%)  | 16<br>(9,3%)  |

Tabelle 3.21: Nach Ordnung klassifizierte Bakterienidentifikation bei Kindern in Mentawai

| Alter   | unter-<br>suchte<br>Kinder | Kinder<br>mit Gram-<br>negative<br>Bakterien | Anzahl<br>Isolate | Isolate<br>pro<br>positives<br>Kind | Nach Ordnung klassifizierte<br>Bakterienisolate |                                  |                               |  |
|---------|----------------------------|--|-------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------|--|
|         |                            |  |                   |                                     | Ordnung<br>Entero-<br>bacteriales               | Ordnung<br>Pseudomonadales       |                               | Andere<br>Gram-<br>negative<br>Bakterien |
|         |                            |  |                   |                                     |   | Familie<br>Pseudo-<br>monadaceae | Familie<br>Moraxella-<br>ceae |  |
| <1      | 14                         | 7<br>(50%)                                   | 7                 | 1,0                                 | 6 (42,8%)                                       | 0                                | 1 (7,1%)                      | 0  |
| 1 - 4   | 77                         | 52<br>(67,5%)                                | 107               | 2,1                                 | 45<br>(58,4%)                                   | 25<br>(32,5%)                    | 18<br>(23,4%)                 | 19<br>(24,7%)                            |
| 5 - 9   | 40                         | 28<br>(70%)                                  | 55                | 2,0                                 | 23<br>(57,5%)                                   | 20<br>(50,0%)                    | 5<br>(12,5%)                  | 7<br>(17,5%)                             |
| 10 - 14 | 40                         | 27<br>(67,5%)                                | 64                | 2,4                                 | 23<br>(57,5%)                                   | 19<br>(47,5%)                    | 3<br>(7,5%)                   | 19<br>(47,5%)                            |
| Summe   | 171                        | 114<br>(66,7%)                               | 233               | 2,0                                 | 97<br>(56,7%)                                   | 64<br>(37,4%)                    | 27<br>(15,7%)                 | 45<br>(26,3%)                            |

Die zahlenmäßig am stärksten vorkommenden Mikroben aus den Proben aus Mentawai waren von der Ordnung Enterobacteriales (56,7%), gefolgt von Pseudomonadales (53,1%) (Tabelle 3.21) und anderen Genera (26,3%) Gram-negativer Bakterien. Von den 171 untersuchten Kindern wurden bei zwei fünfjährigen Jungen an den Händen Isolate von *Escherichia coli* gefunden. Ein Isolat von *Vibrio cholerae* wurde ebenfalls in der Hand-Probe eines fünfjährigen Jungen entdeckt, des weiteren 5 Isolate von *Aeromonas caviae* (drei an den Händen dreier einjähriger Kinder, ein Isolat bei einem dreijährigen Kind und ein weiteres bei einem Sechsjährigen). Diese *Escherichia coli*, *Aeromonas caviae* und *Vibrio cholerae* sind Bakterienarten, die typischerweise Diarrhö verursachen.

**Tabelle 3.22:** Anzahl und Häufigkeit von Mischkolonisation bei Kindern aus Mentawai

| Alter (Jahre) | untersuchte Kinder | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Anzahl (%) unterschiedliche Bakterien |               |            |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------|------------|
|               |                    |                                     | 1 Spezies                             | 2 - 3 Spezies | ≥4 Spezies |
| <1            | 14                 | 7 (50%)                             | 7 (100%)                              | 0             | 0          |
| 1 - 4         | 77                 | 52 (67,5%)                          | 20 (38,4%)                            | 25 (48,1%)    | 7 (13,5%)  |
| 5 - 9         | 40                 | 28 (70%)                            | 12 (42,8%)                            | 13 (46,4%)    | 3 (10,8%)  |
| 10 - 14       | 40                 | 27 (67,5%)                          | 9 (33,3%)                             | 12 (44,4%)    | 6 (22,2%)  |
| Summe         | 171                | 114 (66,7%)                         | 48 (42,1%)                            | 43 (43,8%)    | 16 (14,1%) |

Nur 7 (50%) von 14 Kindern unter einem Jahr und nur 13 (32,5%) von 40 Kindern zwischen zehn und vierzehn Jahren waren nicht von Gram-negativen Bakterien kolonisiert. Dies lässt auf eine mangelhafte Hygiene bei Babies und älteren Schulkindern in Mentawai schließen. Die Entdeckung von ≥4 bakteriellen Spezies bei 16 von 171 untersuchten Kindern ist ein noch deutlicheres Zeichen für die schlechten hygienischen Verhältnisse in Mentawai (Tabelle 3.22).

**Tabelle 3.23:** Geschlechtsabhängige Verteilung der gefundenen Bakterienisolate in Mentawai

| Kinder      | Anzahl Bakterienisolate | Isolate pro positives Kind | Ordnung Enterobacteriales | Ordnung Pseudomonadales  |                        | Andere Gram-negative Bakterien |
|-------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
|             |                         |                            |                           | Familie Pseudomonadaceae | Familie Moraaxellaceae |                                |
| 58 weiblich | 118                     | 2,0                        | 48                        | 32                       | 18                     | 20                             |
| 56 männlich | 115                     | 2,1                        | 49                        | 32                       | 9                      | 25                             |
| 114 Kinder  | 233                     | 2,0                        | 97                        | 64                       | 27                     | 45                             |

Die Analyse der bakteriellen Kolonisationen in Abhängigkeit vom Geschlecht ergab, dass die in Mentawai am häufigsten vorkommenden Spezies bei weiblichen wie männlichen Kindern gleichermaßen Enterobacteriales waren, gefolgt von Pseudomonadales. Wie auch in Göttingen und Medan konnte auch in Mentawai bei männlichen Kindern eine etwas höhere Zahl gram-negativer Bakterien an den Händen nachgewiesen werden.

Die statistischen Daten (Tabelle 3.24) des Sikabalan Health Centers (Puskesmas Sikabalan) zeigen die Patienten mit Diarrhoe in Policoman Dorf von 2006 bis 2010.

**Tabelle 3.24:** Anzahl und Prozentsatz von Diarrhö-Patienten während der Jahre 2006 bis 2010 in Policoman Village (Quelle: Sikabalan Health Center, 2010)

| Alter/Jahre     | 2006     | 2007     | 2008        | 2009        | 2010        |
|-----------------|----------|----------|-------------|-------------|-------------|
| <1              | 2 (5%)   | 1 (5%)   | 6 (9,09%)   | 5 (14,7%)   | 8 (16,33%)  |
| 1 - 4           | 16 (40%) | 11 (55%) | 24 (36,36%) | 14 (41,18%) | 17 (34,69%) |
| >5              | 22 (55%) | 8 (40%)  | 36 (54,55%) | 15 (44,12%) | 24 (48,98%) |
| Summe Patienten | 40       | 20       | 66          | 34          | 49          |

### 3.4 Vergleich der drei Forschungsgebiete (Göttingen - Medan - Mentawai)

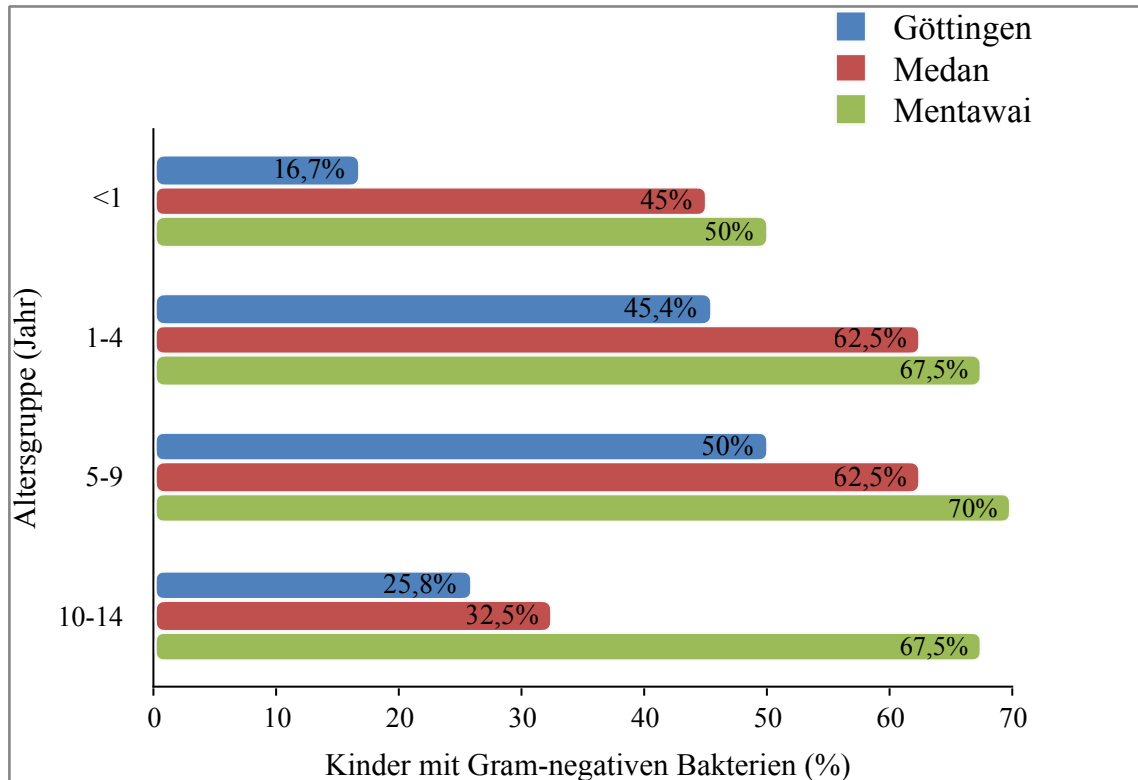
In **Göttingen** wurden bei 65 von 160 untersuchten Kindern (40,6%) insgesamt 81 Isolate Gram-negativer Bakterien gefunden, 95 Kinder (59,4 %) wiesen keinen solchen Befall auf. Im Vergleich dazu konnten in **Medan** bei 97 von 180 untersuchten Kindern (53,9%) entsprechende Isolate gefunden werden, während 83 Kindern (46,1%) keinen Befall aufwiesen. Im Gegensatz hierzu waren in **Mentawai** nur 57 von 171 untersuchten Kindern (33,3%) nicht von Gram-negativen Bakterien kolonisiert. 233 Isolate Gram-negativer Bakterien wurden dort bei 114 von 171 untersuchten Kindern (66,7%) identifiziert. Diese Daten zeigen, dass die Handkolonisierung mit gram-negativen Bakterien sehr stark vom Hygienestatus abhängig ist.

**Tabelle 3.25:** Göttingen - Medan - Mentawai

| Alter/<br>Jahre | Kinder mit<br>gram-negativen<br>Bakterien (%) | Entero-<br>bacteriales<br>(%) | Pseudo-<br>monadales<br>(%) | Andere<br>gram-<br>negative<br>Bakterien<br>(%) | Mischinfektion<br>(%) bei<br>Kindern mit<br>gram-negativen<br>Bakterien | Gram-<br>negative<br>Bakterien-<br>isolate pro<br>positives<br>Kind |
|-----------------|---|-------------------------------|-----------------------------|---|---|---|
| <1              | Göttingen: 16,7                               | 0                             | 8,3                         | 8,3   | 0   | 1,0   |
|                 | Medan: 45,0                                   | 35,0                          | 40,0                        | 0   | 55,6  | 1,7   |
|                 | Mentawai: 50,0                                | 42,8                          | 7,1                         | 0   | 0   | 1,0   |
| 1 - 4           | Göttingen: 45,4                               | 13,0                          | 41,6                        | 5,2   | 28,6  | 1,3   |
|                 | Medan: 62,5                                   | 51,3                          | 52,5                        | 11,2  | 66,0  | 1,8   |
|                 | Mentawai: 67,5                                | 58,4                          | 55,9                        | 24,7  | 61,6  | 2,1   |
| 5 - 9           | Göttingen: 50,0                               | 10,0                          | 42,5                        | 10,0  | 25,0  | 1,3   |
|                 | Medan: 62,5                                   | 25,0                          | 52,5                        | 2,5   | 20,0  | 1,3   |
|                 | Mentawai: 70,0                                | 57,5                          | 62,5                        | 17,5  | 57,2  | 2,0   |
| 10 - 14         | Göttingen: 25,8                               | 0                             | 22,6                        | 3,2   | 0   | 1,0   |
|                 | Medan: 32,5                                   | 7,5                           | 25,0                        | 5,0   | 7,7   | 1,2   |
|                 | Mentawai: 67,5                                | 57,5                          | 55,0                        | 47,5  | 66,6  | 2,4   |
| Aller<br>Kinder | Göttingen: 40,6                               | 8,8//17,3                     | 35,6//70,4                  | 6,3//12,3                                       | 23,1  | 1,2   |
|                 | Medan: 53,9                                   | 33,9//39,6                    | 44,9//52,6                  | 6,7//7,8  | 45,4  | 1,6   |
|                 | Mentawai: 66,7                                | 56,7//41,6                    | 53,1//39,1                  | 26,3//19,3                                      | 57,9  | 2,0   |



Im Ergebnis aller Kinder bezieht sich bei den drei Bakterienklassifikationen (Enterobacteriales, Pseudomonadales, andere Gram-negative Bakterien) der Prozentwert vor // auf die Gesamtzahl aller untersuchten Kinder und der Prozentwert nach // nur auf die Zahl der Kinder mit positiven Erregernachweis.



**Abb. 9:** Prozentsatz (%) der untersuchten Kinder mit Gram-negativen Bakterien

In den drei untersuchten Orten wurde bei jeder Altersgruppe der höchste Prozentsatz der Kinder mit gram-negativen Bakterien in Mentawai aufgefunden, gefolgt von Medan und Göttingen (s. Abbildung 9). Die Enterobacteriales waren in jeder Altersgruppe bei Kindern in Mentawai am häufigsten zu finden. Während Pseudomonadales (70,4%; basiert auf der Gesamtzahl der gefundenen Bakterienisolate) am häufigsten in Göttingen nachweisbar war, wurden hingegen Enterobacteriales im Vergleich zu den indonesischen Studienorten am wenigsten in Göttingen nachgewiesen.

Der höchste Prozentsatz der anderen gram-negativen Bakterien lag bei Kindern in Mentawai in der Altersgruppe 10-14 Jahre, gefolgt von den 1-4-jährigen und 5-9-jährigen. Mischinfektion bzw. -kolonisationen wurden in der Gruppe <1 Jahr am häufigsten in Medan nachgewiesen (55,6%). In den Altersgruppen 5-9 und 10-14 Jahre wurden am häufigsten mehr als eine Gram-negative Bakterienspezies bei Kindern in Mentawai

nachgewiesen (s. Tabelle 3.25). Während sich bei Säuglingen in Mentawai nur ein Gram-negatives Bakterienisolat pro positives Kind zeigte, waren die Hände älterer Bakterien-positiver Kinder in Mentawai grundsätzlich von mindestens zwei unterschiedlichen Bakterienisolaten kolonisiert. Zusammenfassend war die Prävalenz Gram-negativer Bakterien an den Händen von Kindern in Mentawai am höchsten, gefolgt von Medan und Göttingen.

**Tabelle 3.26:** Kinder mit Gram-negativen Bakterien in unterschiedlichen Altersgruppen

| Ort/Alter        | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Totale Zahl der Isolate |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>Göttingen</b> |                                     |                         |
| <1 Jahr          | 2                                   | 2                       |
| 1 - 4 Jahre      | 35                                  | 46                      |
| 5 - 9 Jahre      | 20                                  | 25                      |
| 10 - 14 Jahre    | 8                                   | 8                       |
| Summe            | 65                                  | 81                      |
| <b>Medan</b>     |                                     |                         |
| <1 Jahr          | 9                                   | 15                      |
| 1 - 4 Jahre      | 50                                  | 92                      |
| 5 - 9 Jahre      | 25                                  | 32                      |
| 10 - 14 Jahre    | 13                                  | 15                      |
| Summe            | 97                                  | 154                     |
| <b>Mentawai</b>  |                                     |                         |
| <1 Jahr          | 7                                   | 7                       |
| 1 - 4 Jahre      | 52                                  | 107                     |
| 5 - 9 Jahre      | 28                                  | 55                      |
| 10 - 14 Jahre    | 27                                  | 64                      |
| Summe            | 114                                 | 233                     |

### 3.5 Statistische Auswertungen

**Tabelle 3.27:** p-Werte in unterschiedlichen Altersgruppen

| Alter/Jahre | Göttingen vs Medan | Göttingen vs Mentawai | Medan vs Mentawai |
|-------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| <1          | p=0,63             | p=1                   | p=0,45            |
| 1 - 4       | p=0,23             | p=0,10                | p=0,646           |
| 5 - 9       | p=1                | p=0,21                | p=0,22            |
| 10 - 14     | p=0,82             | p=0,10                | p=0,10            |

Eine Auswertung der Untersuchungen zu den Bakterien in den unterschiedlichen Altersgruppen in Göttingen, Medan und Mentawai zeigte keine statistische Unterschiede. Diese Zahlen zeigen allerdings nur Tendenzen, da eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen in keinem der Vergleiche festgestellt wurde. Ein Grund hierfür könnte durchaus in der geringen Zahl der untersuchten Kinder in der jeweiligen Gruppe sein.

**Tabelle 3.28:** Anzahl der Kinder mit Anzahl der gefundenen Bakterienisolate in Göttingen - Medan - Mentawai

| Orte      | Kinder mit Gram-negativen Bakterien | Totale Zahl der Isolate |                           |                                |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
|           |                                     | Ordnung Pseudomonadales | Ordnung Enterobacteriales | Andere Gram-negative Bakterien |
| Göttingen | 65                                  | 57                      | 14                        | 10                             |
| Medan     | 97                                  | 81                      | 61                        | 12                             |
| Mentawai  | 114                                 | 91                      | 97                        | 45                             |

**Tabelle 3.29:** p-Werte in den drei Bakterienklassifikationen

| Bakterienklassifikationen      | Göttingen vs Medan | Göttingen vs Mentawai | Medan vs Mentawai |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Pseudomonadales                | p=0,83             | p=0,68                | p=0,82            |
| Enterobacteriales              | p=0,001            | p=0,00001             | p=0,15            |
| andere Gram-negative Bakterien | p=0,63             | p=0,01                | p=0,0006          |

Hier konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz des Nachweises der Ordnung Enterobacteriales zwischen Mentawai und Göttingen sowie zwischen Medan und Göttingen statistisch hoch signifikant war ( $p < 0,05$ ), jedoch aber nicht zwischen Medan und Mentawai, da  $p > 0,05$  (p-Berechnung mit VassarStats).

**Tabelle 3.30:** Nachweis der häufigsten Gram-negativen Bakterien an den drei Studienorten

| Orte      | Isolate | häufigste Ordnung  | häufigst Familie   | häufigste Spezies  |
|-----------|---------|--|--|--|
| Göttingen | 81      | 1. Pseudomonadales<br>57 (70,4%)<br>2. Enterobacteriales<br>14 (17,3%) | 1. Pseudomonadaceae<br>37 (45,7%)<br>2. Moraxellaceae<br>20 (24,7%)      | 1. Pantoea agglomerata<br>10 (12,3%)<br>2. Pseudomonas putida /<br>Acinetobacter johnsonii jeweils 8<br>(9,9%) |
| Medan     | 154     | 1. Pseudomonadales<br>81 (52,6%)<br>2. Enterobacteriales<br>61 (39,6%) | 1. Pseudomonadaceae<br>73 (47,4%)<br>2. Enterobacteriaceae<br>47 (30,5%) | 1. Pseudomonas stutzerii<br>64 (41,6%)<br>2. Enterobacter cloacae<br>comp. 33 (21,4%)                          |
| Mentawai  | 233     | 1. Enterobacteriales<br>97 (41,6%)<br>2. Pseudomonadales<br>91 (39,1%) | 1. Pseudomonadaceae<br>64 (27,5%)<br>2. Enterobacteriaceae<br>56 (24%)   | 1. Pseudomonas stutzerii<br>43 (18,5%)<br>2. Enterobacter cloacae<br>comp. 37 (15,9%)                          |

Bei der häufigsten Ordnung nachgewiesener Bakterien fällt auf, dass in Mentawai *Enterobacteriales* am häufigsten nachgewiesen wurden (41,6% im Vergleich zu Göttingen 17,3%). Auch in Medan war die Nachweiskrate von Enterobacteriales hoch, aber hier konnten auch relativ viele Pseudomonadales isoliert werden. Nimmt man die bakteriellen Familienzuordnungen zum Vergleich, so bestand kein großer Unterschied zwischen den drei Studienorten, bis auf die Tatsache, dass in Göttingen die Familie der Pseudomonadaceae am häufigsten vorkommt, gefolgt von den Moraxellaceae. Bei Betrachtung der Speziesebene fällt auf, dass in Göttingen *Pantoea agglomerans* in relativ geringer Prozentzahl und in den beiden indonesischen Studienorten jeweils *Pseudomonas stutzerii* am häufigsten zu finden ist. Insgesamt aber scheint die Ordnung der Enterobacteriales in Indonesien mit ca. 40% im Vergleich zu Deutschland am auffälligsten zu sein. Dabei spielt *Enterobacter cloacae complex* mit 16-21% eine bedeutende Rolle.

In der von tropischem Klima beherrschten Stadt Medan war *Pseudomonas stutzeri* mit großem Abstand am häufigsten aufzufinden (64 von 154 Isolate, 41,6%), gefolgt von *Enterobacter cloacae complex* (33 Isolate, 21,4%). Das Ausmaß ihrer Häufigkeit und Menge begünstigt nosokomiale Infektionen. Es besteht daher theoretisch ein höheres Risiko für diese Kinder, eine Infektion zu erleiden, als für Kinder in Göttingen.

In der tropisch-ruralen Region von Mentawai ist die Situation hinsichtlich der Prävalenz gram-negativer Bakterien ähnlich wie im urbanen Medan. *Pseudomonas stutzerii* wurde mit 18,5% sehr viel seltener nachgewiesen als in Medan. Aber auch hier wurde *Enterobacter cloacae complex* mit 15,9% häufig in Abstrichen der Kinderhände angezüchtet, gefolgt von 17 Isolaten von *Proteus vulgaris complex* der Familie Morganellaceae und 12 Isolaten von *Klebsiella pneumoniae* der Familie Enterobacteriaceae. Somit wurden in der Summe bei 38,6% der Kinder Enterobacteriales nachgewiesen, was zeigt, dass die Handhygiene dieser Kinder die schlechteste aller Untersuchten ist.

16 Isolate von *Acinetobacter* (entspr. 19,8%) wurden gefunden bei den Kindern in Göttingen, 8 Isolate von *Acinetobacter* (entspr. 5,2%) bei den Kindern in Medan, und 27 Isolate von *Acinetobacter* (11,6%) wurden in Mentawai nachgewiesen.

## 4 Diskussion

Die Anzahl von Durchfallerkrankungen, die stationär behandelt werden mussten, lag in Deutschland 2011 bei 1,5%; die entsprechende Zahl in einem Lehrkrankenhaus in Indonesien (Medan, Pirngadi Krankenhaus) lag bei 3,3% (s. Tabelle 3.17). Davon lag der Prozentsatz der Patienten unter 15 Jahren mit infektiösen Darmkrankheiten bei 33,9% in Deutschland vs. 41,7% in Indonesien (s. Tabelle 3.9 vgl. Tabelle 3.17). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der hygienischen Situation in den jeweiligen Studienorten.

Die Ziele der Studie, wie auf Seite 1 geschildert, sind erstens die Erfassung der Gram-negativen Bakterienflora an den Händen von gesunden Kindern aus urbanen und ländlichen Gebieten in Deutschland und Indonesien. Zweitens soll festgestellt werden, ob die identifizierten Bakteriengattungen relevant sein könnten für Durchfallerkrankungen bei Kindern in unterschiedlichen Altersgruppen. Die Ziele der Studie wurden erreicht. Die Kinder waren unterteilt in Gruppen mit Kindern unter einem Jahr, ein bis vier Jahre, fünf bis neun Jahre und zehn bis vierzehn Jahre und wurden verglichen zwischen den urbanen Gebieten Göttingen (Deutschland) und Medan (Indonesien) sowie einem ländlichen Gebiet in Indonesien (Mentawai).

Die große Anzahl unterschiedlicher Bakterien auf den Händen der Kinder machte es sinnvoll, diese nach Ordnungen zu klassifizieren: 1. Enterobacteriales, 2. Pseudomonadales, und 3. andere Gram-negative Bakterien. Es sollte festgestellt werden, ob klassische Durchfallerreger, vor allem *E. coli* und andere obligat Gram-negative Durchfallerreger wie *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* und *Vibrio cholerae* in tropischen Regionen (Medan und Mentawai) häufiger nachweisbar sein würden als in der nicht-tropischen Region (Göttingen).

Bei den Händeuntersuchungen von Kindern aus Göttingen wurden mit 40,6% am seltensten Gram-negative Bakterien nachgewiesen, gefolgt von Medan (53,9%) und Mentawai (66,7%). Diese Zahlen lassen darauf schliessen, dass in Göttingen der Hygienestandard deutlich besser ist als bei Kindern in Medan und Mentawai. Auch die Häufigkeit von Mischkolonisation kann ein Indikator für schlechte Hygiene in Medan und

Mentawai sein. Der Nachweis von *E. coli* aus der Ordnung Enterobacteriales wird allgemein als Fäkalindikator bei Trinkwasseruntersuchungen angesehen. In der Tat wurde in unserer vergleichenden Studie *E. coli* nur bei Kindern in Mentawai nachgewiesen. 66 (57,9%) von 114 Bakterien-positiven Kindern in Mentawai wiesen bei unserer Abstrichsichtung die höchste Variabilität ( $\geq 2$ ) an bakteriellen Spezies an ihren Händen auf. Im Vergleich dazu hatten 44 (45,4%) von 97 Kindern in Medan  $\geq 2$  verschiedene Bakterien-Spezies (Misch-Kolonisation) an den Händen. Hingegen wurden bei der entsprechenden Untersuchung in Göttingen nur bei 15 (23,1%) von 65 Kindern  $\geq 2$  bakterielle Spezies identifiziert. Bei 16,7% der Kinder im Alter unter einem Jahr in Göttingen fanden sich Gram-negative Bakterien. Im Gegensatz dazu waren es bei den Medaner Säuglingen 45% und in Mentawai konnte bei 50% dieser Altersgruppe die höchste Prozentzahl Gram-negativer Bakterien nachgewiesen werden; so dass dort die kindesbezogene Hygiene immer noch zu gering ist und die Aufmerksamkeit der Eltern bei diesem Thema unbedingt erhöht werden sollte. Bei Kindern im Alter von ein bis neun Jahren zeigte sich hinsichtlich des Nachweises Gram-negativer Bakterien kein großer Unterschied zwischen Göttingen, Medan und Mentawai.

Bei den Schulkindern im Alter zwischen zehn und vierzehn Jahren wurden in Göttingen bei 25,8% Gram-negative Bakterien nachgewiesen. Ähnlich war es in Medan: 32,5% dieser Altersgruppe wiesen Gram-negativen Bakterienbefall auf. In Mentawai hingegen konnten bei 67,5% dieser Altersgruppe Gram-negative Bakterien gefunden werden.

Die in dieser Studie erarbeiteten Daten lassen insgesamt vermuten, dass Eltern in Göttingen der hygienischen Situation ihrer Kinder mehr Beachtung schenken, was durch Baker et al. (2011) bestätigt wird: das Bildungsniveau und der Grad an Hygiene bestimmen den Grad des allgemeinen Gesundheitszustands in der jeweiligen Bevölkerung. In Göttingen war, wie in Medan, der Prozentsatz von Kindern der Altersgruppe 10-14 Jahre ohne Nachweis einer Gram-negativen Bakterien-Kolonisation höher als bei den Altersgruppen 1-4 und 5-9 Jahre: 74,2% der untersuchten Zehn- bis Vierzehnjährigen in Göttingen und 67,5% der entsprechenden Kinder in Medan wiesen keinerlei Gram-negative Bakterienbesiedlung auf. Dagegen waren nur 54,6% der Göttinger und 37,5% der Kinder aus Medan im Alter von ein bis vier Jahren ohne entsprechende Kolonisation; bei

den Fünf- bis Neunjährigen waren es in Göttingen 50% und 37,5% in Medan. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass die Kinder in diesen beiden Städten über die grundlegenden Hygienemaßnahmen und -verhaltensweisen im Laufe der Zeit auch in der Schule unterrichtet wurden.

Die hohe Rate von Untersuchten ohne Nachweis Gram-negativer Bakterien in der Gruppe der Zehn- bis Vierzehnjährigen in Göttingen und Medan macht deutlich, dass die Kinder offenbar ein recht gutes Verhalten bei der Handhygiene aufweisen. Plausibelster Grund hierfür scheint die Tatsache zu sein, dass sie eine Schule besuchen und als Prä-Adoleszente bereits ein gutes Verständnis für Sauberkeit und Hygiene auch für den eigenen Körper erworben haben.

Im Gegensatz dazu erweist sich die Situation in Mentawai als deutlich schlechter: der Prozentsatz von Kindern der untersuchten Altersgruppen ohne Nachweis einer Gram-negativen Bakterienkolonisation ergab bei der Gruppe der Zehn- bis Vierzehnjährigen 32,5%, bei den Fünf- bis Neunjährigen 30% und bei den Ein- bis Vierjährigen ebenfalls 32,5%. Dieses Ergebnis ist sicherlich den Lebensbedingungen in Mentawai geschuldet; nicht jeder Haushalt dort kann sich ausreichend gutes Trinkwasser leisten, es fehlt an sauberem (geschweige denn fließendem) Wasser und an wassergespülten Toiletten. Die höchste Anzahl unterschiedlicher gram-negativer Bakterienisolate bei Kindern in Göttingen, Medan und zum Teil auch Mentawai wurde in den Altersgruppen 1-4 und 5-9 gefunden. Diesen Ergebnis bestätigt die These von Mills (2013), wonach sich ein- bis zehnjährige Kinder in einer Verhaltensphase mehr explorativen Charakters befinden: sie wollen ständig Neues erkunden und Neues selbst versuchen und sind sehr auf Entdeckungen aus. Dieses Verhalten korrespondiert mit ihren wachsenden Fähigkeiten von Imagination und Phantasie beim Spiel wie bei der Entwicklung zunehmender Autonomie und Selbstkontrolle ihrer motorischen Fähigkeiten, aber auch bei der Nahrungsaufnahme und der Exkretion.

Potenzielle Diarrhö-Erreger wurden nur in Indonesien nachgewiesen. Ein Isolat von *Aeromonas caviae*, das wässrige Diarrhea verursachen kann (Senderovich et al. 2012), wurde in Medan gefunden, während fünf dieser Isolate in Mentawai nachgewiesen werden konnten.



*Aeromonas* ist ein Gram-negatives Bakterium, das man gewöhnlich in wasserreichen tropischen und subtropischen Gebieten findet (insbesondere in Gewässern mit toten Fischen). Durch die Kontamination des Wassers kann es sowohl den tierischen als auch den menschlichen Darm infizieren, sich aber auch extra-intestinal vermehren (Janda und Abbott, 2010). Vier Isolate von *Comamonas aquatica* und vier Isolate von *Comamonas testosteroni* fanden sich in Mentawai, jedoch nur ein Isolat von *Comamonas testosteroni* in Medan. *Comamonas* lebt sowohl in aquatischer Umgebung, in Klärschlamm etwa, als auch terrestrial (Liu et al. 2017).

Myroides wurden weder in Göttingen noch in Medan angezeigt, hingegen neun Isolate von Myroides in Mentawai. Diese Bakterien können ebenfalls in wasserreichen Gegenden z.B. in Süßwasserfischen angetroffen werden (Maull et al. 2013). Der Befund von vielen Spezies von *Comamonas* und Myroides in Mentawai ist offensichtlich dem Verhalten der Kinder geschuldet: sie spielen gewöhnlich ohne Schuhwerk auf dem Boden oder im Matsch und schwimmen und spielen im Fluss, fangen Fische im Meer, paddeln mit dem Kanu, um Dinge zu den Ansiedlungen zu transportieren, und dergleichen mehr.

Zwischen 2001 und 2003 waren *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella spp.* und *Campylobacter jejuni* die am häufigsten mit akuten Diarrhö-Erkrankungen in Zusammenhang stehenden Pathogene in Nord-Jakarta (Agtini et al. 2005). *Vibrio cholerae* ist ein Gram-negatives Bakterium, durch deren Enterotoxin-Bildung es zu einer massiven Elektrolyt- und Wasser-Sekretion im Darmlumen mit resultierenden wässrigen Diarrhöen kommt (Lutz et al. 2013). Es wird normalerweise oral übertragen durch verunreinigte Lebensmittel oder Wasser aufgrund schlechter sanitärer Bedingungen (Morris 2011). Ein Isolat von *Vibrio cholerae* fand sich in Mentawai, keines jedoch in Medan oder Göttingen; dies läßt es geraten erscheinen, dass die Handhygiene in Mentawai verbessert werden sollte. Zum Untersuchungszeitpunkt gab es keinen nennenswerten Durchfallausbruch in Mentawai.

Bei Patienten mit akuten Ausbrüchen von blutiger oder langanhaltender Diarrhö mit systematischem Unwohlsein und Fieber sollten Fäkaluntersuchungen bezüglich *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* und *Campylobacter* veranlasst werden; außerdem sind (besonders bei blutigem Stuhl) Untersuchungen auf Shiga toxin-produzierende *E. coli*-

Bakterien anzuraten (Murphy 2008, Majowicz et al. 2010). Salmonellen können v. a. durch verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel übertragen werden. Typhöse Salmonellen können über die Blutbahn verschiedene menschliche Organe befallen, was zu einer schweren Allgemeininfektion mit Bakteriämie führen kann. In unserer Studie konnten jedoch weder bei den Kindern in Göttingen und Medan noch in Mentawai Salmonellen oder andere obligat darmpathogenen Enterobacteriales wie z. B. Salmonellen oder Yersinien gefunden werden.

*Escherichia coli* ist ein zoonotisches Pathogen, welches bei Menschen Erkrankungen von Diarrhöe bis zu hämolytisch-urämischen Syndromen auslösen kann. *E. coli* wird weltweit in Verbindung gebracht mit durch Trinkwasser übertragene Krankheitsausbrüche mit hohen Sterberaten.

Durch unsere Studie konnten zwei Isolate von *E. coli* in Mentawai entdeckt werden, jedoch keine in Medan oder Göttingen; dies indiziert wiederum, dass die Hygiene-Standards in Mentawai deutlich angehoben werden müssten. Leider wurden die *E. coli* nicht weiter differenziert.

Campylobacter gehört ebenfalls zu den Gram-negativen Bakterien, deren Übertragung über fäkal-orale Transmission z. B. durch Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln oder Wasser erfolgt und eine blutige Diarrhöe sowie dysentrische Syndrome verursachen kann (Silva et al. 2011).

Neben bakteriellen Erregern stellt v. a. das Rotavirus eine der Hauptursachen von akuter Gastroenteritis bei Kindern in Europa dar (Guarino et al. 2014). Fieber und wiederkehrendes Erbrechen sind die üblichen Symptome einer Rotavirusinfektion, die als die Hauptursache für schwere dehydrierende Diarrhöe angesehen wird. Studienbedingt waren jedoch weder Campylobacter noch Rotaviren Gegenstand unserer Untersuchung.

Nach der Tabelle 3.18 waren Enterobacteriales, und zwar Proteus, *Escherichia coli*, Klebsiella und Enterobacter, die am häufigsten bei Stuhlproben aufgefundenen Bakterien im Pirngadi Hospital in Medan. Nur zwei Fälle von Pseudomonas fanden sich in den dortigen Stuhlproben zwischen 2011 und 2014. Auch wenn es sich bei diesen Bakterienarten nicht um Erreger einer Diarrhea handelt, so bestätigten diese Ergebnisse doch unsere eigene Studie, bei der vor allem Isolate der Familie Pseudomonadaceae und

Enterobacteriaceae bei Kindern in Medan nachgewiesen wurden, nicht aber obligat darmpathogene Bakterien wie z. B. Salmonellen, Shigellen und Yersinien.

Vishwanath et al. 2019 hatten unter Verwendung von Blut- und MacConkey-Agar die Hände von 200 ländlichen Schulkindern zwischen 7-15 Jahren in Kelambakkam, Indien untersucht. Mehr als 95% der Kinder wiesen kommensale Bakterien wie CoNS (koagulase-negative *Staphylokokken*) und aerobe Sporenbildner auf. Andere isolierte Bakterien waren *Acinetobacter spp.* (36,5%), *Pseudomonas* (4%), *Klebsiella* (3,5%), *Enterococcus* (2%), *E. coli* (2%), *Flavobacterium* (1,7%), und *Enterobacter* (0,75%).

Es wurde festgestellt, dass die männlichen Kinder im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung häufiger und mehr Bakterien an ihren Händen hatten. *Pseudomonas*, *Klebsiella* und *Enterococcus* waren an den Händen von Kindern im Alter von 7-10 Jahren vorherrschend, während *Acinetobacter*, *E. coli* und *Flavobacterium* im Alter von 11-15 Jahren etwas häufiger lagen. Kommensal-Bakterien wie aerober Sporenbildner und CoNS waren bei weiblichen Kindern signifikant häufiger ( $p=0,32$ ), während *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *E. coli* und *Flavobacterium* vergleichsweise häufiger bei männlichen Kindern gefunden wurden ( $p<0,05$ ). Die nachgewiesenen Bakterien in Indien sind denen unserer Studie ähnlich, jedoch sind die Prävalenzraten vor allem von *Pseudomonas* und *Enterobacter* in unseren Studienorten höher. *Pseudomonas* wurde vor allem in Göttingen (45,6%) und Medan (47,4%) und etwas weniger häufig in Mentawai (27,5%) nachgewiesen.

*Enterobacter spp.* wurde vor allem in Medan (21,4%) und Mentawai (16,3%) und seltener in Göttingen (2,5%) von den Handabstrichen angezüchtet. Auch *Acinetobacter spp.* wurde in Göttingen (16/81; 19,8%), in Medan (8/154; 5,2%) und in Mentawai (27/233; 11,6%) nachgewiesen. Auf Enterokokken wurde in unseren Studien nicht getestet. *E. coli* wurde lediglich in Mentawai (2/233; 0,8%) nachgewiesen!!

*Klebsiella spp.* war nur in Medan (10/154; 6,5%) und in Mentawai (13/233; 5,6%) nachweisbar. Diese Bakterien (*Pseudomonas*, *Klebsiella* und *Acinetobacter*) können als opportunistische Krankheitserreger auftreten und u. a. nosokomiale Infektionen, z. B. Pneumonie verursachen. Salmonellen, Shigella, Yersinien und *Campylobacter* wurden sowohl in dieser Studie als auch in unserer Arbeit nicht aufgefunden.

Der Vergleich der Studien weist darauf hin, dass in Medan und Mentawai noch schlechtere Handhygiene praktiziert wird als in Indien (Kelambakkam).

Geschätzt annähernd 20% oder 51 Millionen Menschen der indonesischen Bevölkerung defäkieren in offenem Gelände wie etwa in Feldern, Gebüsch und an Stränden (Hirai et al. 2016). Die Regierung Indonesiens förderte mit ihrem nationalen Gesundheitsfürsorgeprogramm das Händewaschen mit Seife mit dem Ziel, bis 2019 in 20.000 Dörfern die Praxis der Stuhlentleerung in offenem Gelände zu beenden (Hirai et al. 2016); die fünf Säulen dieses Projekts schließen ein: Eliminierung der Praxis offener Stuhlentleerung, Zunahme der Praxis des Händewaschens mit Seife, Verbesserung der Versorgung der Haushalte mit Wasser und Verbesserung des Schmutzwasser- und Müll-Managements.

Der Nutzen des Händewaschens mit Seife besteht vor allem in der Reduzierung von Diarrhö-Erkrankungen (Bartram und Cairncross 2010). Im November 2012 starteten der United National Children's Fund (UNICEF) und die indonesische Regierung ein Vier-Jahres-Projekt zur Förderung der sanitären und hygienischen Bedingungen in den östlichen Provinzen Indonesiens, um die schon eingeleiteten Maßnahmen des nationalen Sanitär- und Hygieneprogramms auszuweiten und zu verstärken (Hirai et al. 2016).

Das Ergebnis der UNICEF und Partnern in 450 Schulen dreier indonesischer Provinzen durchgeführten WASH Intervention (Hände Waschen Programm) lässt sich wie folgt zusammenfassen: Schüler, die Hygienekenntnisse und -praktiken von ihren Lehrern vermittelt bekamen, entleerten ihren Stuhl deutlich seltener in der freien Natur, teilten ihre Kenntnisse häufig ihren Eltern mit und waren öfter bereit, sich die Hände zu waschen (Karon et al. 2017). In der Tabelle 4.1 werden die Durchfallausbrüche in Indonesien von 2010 bis 2017 zusammengefasst.

**Tabelle 4.1:** Zusammenfassung Durchfallausbrüche in Indonesien 2010-2017

| Jahre | Anzahl der Provinzen | Anzahl der Durchfallausbrüche | Anzahl des Patienten | Anzahl der Todesfälle | Sterblichkeitsrate |
|-------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|
| 2010  | 11                   | 33                            | 4.204                | 73                    | 1,74               |
| 2011  | 15                   | 19                            | 3.003                | 12                    | 0,40               |
| 2012  | 17                   | 34                            | 1.625                | 25                    | 1,54               |
| 2013  | 6                    | 8                             | 633                  | 7                     | 1,11               |
| 2014  | 5                    | 6                             | 2.549                | 29                    | 1,14               |
| 2015  | 13                   | 21                            | 1.213                | 30                    | 2,47               |
| 2016  | 3                    | 3                             | 198                  | 6                     | 3,03               |
| 2017  | 12                   | 21                            | 1.725                | 34                    | 1,97               |

Im Jahr 2017 lag der Einsatz von ORT (Oral Rehydration Therapie) auf nationaler Ebene für alle Altersgruppen immer noch unter dem Zielwert von 88,72%. Er wurde deshalb nicht erreicht, weil die Dienstleister der Gesundheit-Unterzentren und Kader keine ORT gemäß des Regierung Standards bereitgestellt haben, und zwar bis zu 6 Packungen pro Durchfall-Patient. Darüber hinaus wissen viele Menschen nicht, welche Vorteile ORT als Flüssigkeit hat, die jedem Durchfallkranken verabreicht werden muss, um Dehydratation zu verhindern. Die Verwendung von Zink ist empfehlenswert, da Zink ein Mikronährstoff ist, der dazu dient, die Dauer und den Schweregrad von Durchfall zu verringern, die Häufigkeit des Stuhlgangs zu verringern, das Stuhlvolumen zu verringern und das Wiederauftreten von Durchfall in den folgenden drei Monaten zu verringern. Die Verwendung von Zink über einen 10-Tages-Zeitraum ist eine der Durchfalltherapien für Kleinkinder. Im Jahr 2017 lag die Abdeckung der Zinkabgabe an Durchfall-Säuglinge bei 86,17%. Die ungleichmäßige Verteilung von ORT und Zink könnten der mögliche Grund für höhere Durchfallausbruchszahlen im Jahr 2016 und 2017 sein (Quelle: Profil Kesehatan Indonesia 2017).

Knee et al. (2018) hatten den Stuhl von 759 Kindern im Alter von 1 bis 48 Monaten in 17 Stadtvierteln von Maputo, Mozambique unabhängig von Durchfallsymptomen, zum Nachweis von 15 häufigen enteropathogenen Erregern mittels Multiplex-RT-PCR untersucht. Bei den meisten Kindern (86%, 95% Konfidenzintervall (CI): 84-89%) wurden im Stuhl  $\geq 1$  enterische Krankheitserreger festgestellt. Die Prävalenz einer enterischen Infektion war positiv mit dem Alter assoziiert und reichte von 71% (95% CI: 64-77%) bei Kindern zwischen 1 und 11 Monaten bis zu 96% (95% CI: 93-98%) bei Kindern zwischen 24 und 48 Monaten. Knee et al. (2018) fanden eine hohe Prävalenz von enterischen Infektionen, vor allem bei Kindern ohne Durchfall, und schwache Assoziationen zwischen bakteriellen und Protozoeninfektionen und Umweltrisikofaktoren, einschließlich WASH-Interventionen (Hände-Waschen Programm). Es wurde dabei auch festgestellt, dass schlechte Hygienebedingungen wie Kot oder verschmutzte Windeln in der Umgebung mit einem höheren Risiko für Protozoeninfektionen verbunden sind. Bestimmte hygienisch positive Latrinenverhältnisse, einschliesslich der Fallochabdeckungen und stabiler Latrinenwände, und das Vorhandensein eines Wasserhahns auf dem Gelände waren mit einem geringeren Risiko für bakterielle Infektionen und Infektionen mit Protozoen verbunden. Auch das Stillen war mit einem verringerten Infektionsrisiko verbunden.

Die Studie von Knee et al. ähnelt insofern unserem Studienergebnis, als dass an drei Studienorten Kinder  $< 1$  Jahr den niedrigsten Prozentsatz gram-negativer Bakterien im Vergleich zu den Kindern der anderen Altersgruppe aufwiesen. Die Prävalenz des altersabhängigen Nachweises der Gram-negativen Bakterien in Göttingen, Medan sowie in Mentawai ist überwiegend positiv mit dem Alter assoziiert (s. Abbildung 9). Eine Ausnahme bildete nur die Altersgruppe 10-14 Jahre in Mentawai (s. Abbildung 9). Die hygienische Situation in Mentawai ist derjenigen in Maputo ähnlich, da sich nicht jeder Haushalt zu diesem Zeitpunkt eine saubere Toilette und Duschen sowie Zugang zu sauberem Wasser leisten konnte. Ein Zehntel der Häuser in Policoman Dorf mussten sich gemeinschaftlich die Brunnen teilen; eine ständige Stromversorgung müsste noch gewährleistet werden.

Shah et al. (2017) hatten zwischen August 2011 und Dezember 2013 insgesamt 1.060 Stuhlproben von 722 Kindern im Kiambu County Hospital in einem Vorort und von 338 Kindern im Mbit District Hospital in einem ländlichem Gebiet von West Kenia entnommen. Diarrhö-auslösende *E. coli*-Stämme wurden an diesen beiden Studienorten in Kenia am häufigsten (32,8% / 44,1%) nachgewiesen gefolgt von Rotaviren (29,6% / 11,2%). In beiden Studiengebieten hatten männliche Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Rotavirus-Infektion als weibliche Patienten. Diese Beobachtung deckt sich auch mit unseren Ergebnissen, denn auch bei unseren Studienpopulationen wurde eine größere Zahl unterschiedlicher Bakterien bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Kindern festgestellt. Wie auch in der kenianischen Studie konnten wir ebenfalls eine höhere Prävalenz von Enterobacteriales in einer ländlichen Region verglichen mit urbanen Regionen nachweisen; so wurden in Mentawai signifikant häufiger Enterobacteriales angezüchtet als in Medan und Göttingen (41,6% vs. 39,6% vs 17,3%, Mentawai vs Göttingen  $p=0,00001$  sowie Medan vs Göttingen  $p=0,001$ ). Aber zwischen Medan und Mentawai wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,15$ ). Diese Tatsache könnte dadurch erklärt werden, dass die Standardhygiene in Medan und Mentawai ähnlich ist und noch relativ gering im Vergleich zu Göttingen.

Potenzielle bakterielle Durchfallerreger in Kenia wurden ebenfalls bei untersuchten Kindern in Mentawai nachgewiesen, nämlich *Providencia rettgeri* ( $n=7$ ), *Aeromonas caviae* ( $n=5$ ), *E. coli* ( $n=2$ ) und *Vibrio cholerae* ( $n=1$ ). In Medan hingegen wurde nur 1 Isolat von *Aeromonas caviae* gefunden. Der Distrikt Kiambu ist überwiegend städtisch geprägt, Mbit dagegen vorwiegend ländlich mit höherer Hygienesituation zwischen beiden Orten. Die Hygienesituation in Mbit ist derjenigen in Mentawai ähnlich, dies könnte der plausibelste Grund für die ähnlichen bakteriellen Befunde in beiden Orten sein. Über zwei Drittel der Haushalte in Kiambu haben Zugang zu verbesserten Wasserquellen (75%), und 80% der Haushalte haben einen Anschluss an eine Kanalisation, eine Klärgrube oder eine Senkgrube. Im Bezirk Mbit hat weniger als die Hälfte der Haushalte eine verbesserte Wasserversorgung (27,8%) und nur 41,5% der Haushalte haben einen Anschluss an eine Kanalisation, eine Klärgrube oder eine Senkgrube. Daher ist eine offene Defäkation sehr häufig.

Saeed et al. (2015) hatten Stuhlproben von Kindern unter 5 Jahren mit Durchfall in Khartoum (Hauptstadt von Sudan) mittels Kultur und PCR untersucht. In den 437 analysierten Proben konnte in 48% *E. coli*, 22% Rotavirus, 2% Shigella, 4% Salmonella, 2% Campylobacter, 11% *Giardia intestinalis* und 5% *Entamoeba histolytica* nachgewiesen werden. Die Mehrzahl der positiven Proben (84%) wurde bei Kindern über 2 Jahren gefunden, insbesondere bei der Altersgruppe von 4 bis 5 Jahren. Die Prävalenz von Durchfall bei Kindern über 2 Jahren war signifikant höher ( $p < 0,01$ ). In dieser Studie war EAEC, die am häufigsten nachgewiesene Art von *E. coli* bei Kindern und lag in 43% der Fälle vor, was darauf hindeutet, dass es die Hauptursache für Durchfall in Khartoum ist. Auffällig ist, dass die anderen obligaten pathogenen Erreger wie Salmonella, Shigella und Campylobacter nur in geringer Anzahl nachgewiesen wurden.

In unserer Studien wurden Salmonella, Shigella und Campylobacter nicht nachgewiesen. Mandomando et al. (2007) hatten Stuhlproben von 529 Kindern mit Durchfall in einem ländlichem Gebiet im Süden Mosambiks untersucht. Daraus wurden mit 22,6% diarrhögene *E. coli* am häufigsten nachgewiesen. Hingegen konnten Campylobacter, Shigella und *Vibrio spp.* und Rotavirus nur selten nachgewiesen werden.

Vu Nguyen et al. (2006) hatten Stuhlproben von 587 Kindern unter fünf Jahren mit Durchfall und 249 altersentsprechend gesunde Kontrollpersonen mittels ELISA, Immunseparation und PCR in Hanoi, Vietnam untersucht. Von den Durchfallkranken waren 40,9% <12 Monate alt. Rotaviren der Gruppe A, und DEC, *Shigella spp.* und enterotoxigenic *Bacteroides fragiles* (ETBF) wurden mit Prävalenzen von 46,7%, 22,5%, 4,7%, 7,3% nachgewiesen. In der Kontrollgruppe wurden Rotaviren der Gruppe A (3,6%), DEC (12%) und ETBF (2,4%) in sehr viel geringer Prävalenz gefunden. Shigella wurde in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen. Verschiedene epidemiologische Faktoren, die auch in der Studie von Vu Nguyen beachtet wurden, u. a. die Hygienesituation (kein Händewaschen der Mütter vor Fütterung der Kinder, fehlendes Leitungswasser sowie Latrinen), Alter (<25 Jahre) und niedriges Bildungsniveau der Mütter, sowie geringes Familieneinkommen konnten als Ursache dafür gefunden werden, dass Kinder <12 Monate signifikant häufiger Durchfall hatten.



Iturriza-Gómara et al. (2019) hatte Stuhlproben von 684 Kindern mit Diarrhö im Alter von <5 Jahren und 527 altersentsprechende symptomatische Kontrollpersonen für vier Jahre nach Einführung des Rotavirus-Impfstoffs in Malawi gesammelt und unter Verwendung von PCR auf 29 Pathogene getestet. In 71% der Fälle und in 48% der Kontrollen wurden drei oder mehr Krankheitserreger nachgewiesen. Mit Durchfall assoziierte Krankheitserreger waren Rotavirus (in 34,7% der Fälle und 1,5% der Kontrollen), enterisches Adenovirus (in 29,1% bzw. 2,7%), *Cryptosporidium* (in 27,8% bzw. 8,2%), ST-ETEC (21,2% bzw. 8,5%), typische EPEC (18,0% bzw. 8,3%) und *Shigella/EIEC* (in 15,8% bzw. 5,7%), *Campylobacter* (16,5% bzw. 19,4%), LT-ETEC (9,9% bzw. 13,5%). Demgegenüber wurden *Vibrio cholerae* (1,3% bzw. 0%), *Salmonella typhi* (1,2% bzw. 0,4%), und *Salmonella typhimurium* (2,3% bzw. 0,4%) nur selten nachgewiesen. *Aeromonas* konnte in 27/684 (3,9%) bzw. 10/527 (1,9%) der Studienteilnehmer nachgewiesen werden. Ähnlich wie in Malawi wurde in unserer Studie nur 1 Isolat von *Aeromonas* bei einer Gruppe von 180 Kindern in Medan (0,6%) bzw. bei 5/171 (3%) Kindern in Mentawai nachgewiesen.

Zu ganz anderen Ergebnissen kam eine Studie von Gasparinho et al. (2016). In Stuhlproben von 344 Kindern unter 5 Jahren mit Durchfall in Angola wurden erstaunlicherweise neben Viren vor allem Parasiten in höher Prävalenz nachgewiesen. Es wurde *Cryptosporidium spp.* (30,0%), Rotavirus (25,1%), *Giardia lamblia* (21,6%), DEC (6,3%), *Ascaris lumbricoides* (4,1%), Adenovirus (3,8%), *Strongyloides stercoralis* (3,5%), Astrovirus (2,6%), *Hymenolepis nana* (1,7%), *Entamoeba histolytica/dispar* (0,9%), *Taenia spp.* (0,6%), *Trichuris trichiura* (0,3%) und *Entamoeba histolytica* (0,3%) gefunden. Parasiten waren nicht im Fokus unserer Studie, weil sie nur in seltenen Fällen über kontaminierte Hände übertragen werden.

Händewaschen ist eine effiziente Möglichkeit, sich vor Diarrhö zu schützen (Ejemot-Nwadiaro et al. 2015). Nach Bartram und Cairncross (2010) besteht für Menschen ohne oder mit erschwertem Zugang zu sauberem Wasser sowie schlechten allgemeinen sanitären und hygienischen Bedingungen in ressourcenbeschränkten Regionen tropischer und subtropischer Länder ein hohes Risiko, an Diarrhöe oder an anderen Verdauungsstörungen zu erkranken. Abgesehen von den vier häufigsten Krankheitserregern (Rotavirus,

Cryptosporidium, ST-EPEC und Shigella) waren *Aeromonas*, *Vibrio cholerae* O1 und *Campylobacter jejuni* wichtige Pathogene, die bei Kindern (9.439 Durchfallkranken und 13.129 Kontrollkinder) unter 5 Jahren in Ländern in Sub-Saharan-Afrika und Südasien moderate bis schwere Diarrhöe verursachten (Kotloff et al. 2013). Tatsächlich wurden trotz mangelhaftem, erschwertem oder nicht vorhandenem Zugang zu sauberem Wasser und der stark verbesserungswürdigen sanitären und hygienischen Situation in Mentawai in unserer Studie lediglich zwei Isolate von *E. coli*, ein Isolat von *Vibrio cholerae*, sowie fünf Isolate von *Aeromonas caviae* gefunden, während in Medan sogar nur ein Isolat *Aeromonas caviae* nachgewiesen wurde. Shigella und Campylobacter konnten bei unserer Untersuchung nicht gefunden werden.

Unsere Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass die Prävalenz von Enterobacteriales auf den Händen als guter Indikator des allgemeinen hygienischen Zustands innerhalb eines Untersuchungsgebietes dienen kann. So fanden sich 14 Isolate (17,3%) von Enterobacteriales in Göttingen, während in Medan 61 Isolate (39,6%) und in Mentawai sogar 97 Isolate (41,6%).

Die o. g. Studien in Kenia, Sudan, Vietnam und Malawi weisen in Stuhlproben Untersuchungen von durchfallkranken Kindern, vor allem diarrheagenische *E. coli* und Rotaviren nach, während nur eine sehr geringe Anzahl der anderen obligaten darmpathogenen Bakterien zu finden waren, z. B. Salmonella, Shigella, Yersinien, Campylobacter und *Vibrio cholerae*.

Dieses Ergebnis lässt im Zusammenhang mit den Ergebnissen unserer Studie darauf schließen, dass das Handscreening als Untersuchungsmethode nicht ausreicht, um hinreichend das Risiko von Durchfallerkrankungen einzuschätzen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung von diarrhö-verursachenden Erregern in den drei verschiedenen Regionen lassen jedoch den Schluss zu, dass das Handscreening eine gute Möglichkeit darstellt, um den jeweiligen Hygienezustand zu messen, nicht jedoch dafür geeignet ist, ein Durchfallrisiko vorherzusagen.

#### **4.1. Perspektivischer Ausblick auf weiterführende Maßnahmen und Untersuchungen**

Nach dieser Untersuchung steht fest, dass die Hände von Kindern in Mentawai deutlich mehr gram-negative Bakterienarten aufweisen als die von Kindern im urbanen Medan und Göttingen.

Das Vorhandensein von *Vibrio cholera*, *Aeromonas caviae* und *Escherichia coli* darf als Hinweis gelten für eine deutlich schlechtere Wasserqualität in Mentawai. Unsere Untersuchung wurde am Ende der Trockenzeit (von August bis Oktober 2011) in Indonesien (Medan und Mentawai) durchgeführt. Eine vergleichende Studie während der Regenzeit wäre für die Zukunft empfehlenswert. Den lokalen Autoritäten in Mentawai könnte mit der Veröffentlichung der vorliegenden Ergebnissen deutlich gemacht werden, dass die Versorgung der Bevölkerung mit frischem, nicht kontaminiertem Wasser aus vorhandenen Quellen von großer Bedeutung für die Prävention ist, ebenso wie die Initiierung von Programmen für Kinder und deren Familien zur Verbesserung der Sauberkeit und Hygiene, insbesondere aber auch allgemein gesundheitsfördernde Bildungsprogramme in den Schulen.

## 5 Zusammenfassung

Die anfängliche Hypothese dieser Doktorarbeit besagte, dass in tropischen Ländern die bakterielle Flora an den Händen von Kindern deren Umgebung bei Spiel und Sport widerspiegelt und Rückschlüsse auf Risiken von Diarrhöen bei diesen Kindern zulassen. Dabei erwartete die Hypothese, dass Enterobacteriales und damit auch deren obligat intestinal pathogene Vertreter wie etwa *Salmonella*, *Shigella* und *Yersinia* signifikant häufiger an den Händen von Kindern in tropischen Regionen nachweisbar sei.

Als Fallbeispiele für die tropischen Gebiete wurden Medan und Mentawai in Indonesien ausgewählt, während für die nicht-tropischen Regionen Göttingen in Deutschland als komparativer Erhebungsort für die Datensammlung ausgesucht wurde. Die Daten aus Göttingen wurden in Zusammenarbeit mit Mr. Rexford Ohene Adu ermittelt.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass der erste Teil der Hypothese (Enterobacteriales häufiger in den Tropen) richtig ist, während obligat pathogene Darmbakterien – mit Ausnahme eines Falls mit *Vibrio cholerae* in Mentawai – weder in Göttingen noch in Indonesien nachweisbar waren. Dies führte uns im Ergebnis zu dem Resultat, dass die anfänglich zugrunde gelegte zweite Hypothese als falsch anzusehen ist, da in keiner der beiden indonesischen Untersuchungen derartige Bakterien in hoher Anzahl gefunden werden konnten. Allerdings wurden in Medan in einem Fall und in Mentawai in sieben Fällen mit *Aeromonas* und *E. coli* Bakterien nachgewiesen, die unter Umständen Diarrhö verursachen können und deswegen als fakultative Pathogene bezeichnet werden können.

Enterobacteriales waren an den Händen von Kindern in Göttingen mit 9% am seltensten nachweisbar, während sie in den beiden tropischen Regionen Medan und Mentawai bei 34-57% aller Kinder nachweisbar waren. Da die hohe Prävalenz des Nachweises von Enterobacteriales in Mentawai mit dem dort bestehenden niedrigen Hygienestandard korreliert, kann der Nachweis von Enterobacteriales als guter Indikator für mangelnde Hygiene angesehen werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Gruppe Kinder <1 Jahr: In Göttingen, Medan and Mentawai gab es keine Diarrhö-  
verursachenden Bakterienfunde. Dies lässt darauf schließen, dass die Mütter bzw. Eltern  
aller drei Untersuchungsgebiete effizient für die hygienischen Lebensbedingungen ihrer  
Kinder Sorge tragen.
2. Gruppe der ein- bis vierjährigen Kinder: Es gab keine Diarrhö-  
verursachenden Bakterienfunde in Göttingen und Mentawai, jedoch wurde bei einem Kind in Medan  
*Aeromonas caviae* nachgewiesen. Dieser Erreger kann typischerweise auch Diarrhö  
verursachen. Dies deutet darauf hin, dass das hiervon betroffene Kind in Kontakt mit  
verunreinigtem kontaminiertem Wasser kam. Es handelt sich zwar um nur eine sehr  
geringe Zahl, sollte aber in Anbetracht der realen Auswirkungen auf die Population  
dennoch Beachtung finden.
3. Gruppe der Fünf- bis Neunjährigen: Weder in Göttingen noch in Medan fanden sich  
Diarrhö-  
verursachende Bakterien, aber vier Kinder dieser Altersgruppe aus Mentawai  
hatten *Aeromonas caviae*, *Escherichia coli* und *Vibrio cholerae* an ihren Händen.  
Insbesondere der Nachweis des obligat pathogenen Bakteriums *Vibrio cholerae* sollte  
Anlass dafür sein, intensive Aufklärungs- und Hygienekampagnen in Mentawai zu  
initiieren.
4. Gruppe der Zehn- bis Vierzehnjährigen: kein Fund Diarrhö-  
verursachender Bakterien in  
Göttingen, Medan und Mentawai. Dies lässt den Schluss zu, dass in den von uns  
untersuchten Gebieten schon früh beginnende schulische Aufklärung bei den Kindern zu  
besseren hygienischen Standards in ihrem täglichen Leben führen kann.

## 6 Anhang

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
GÖTTINGEN

Ethikkommission der Med. Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Herrn  
Prof. Dr. med. Uwe Groß  
Abt. Medizinische Mikrobiologie

- Im Hause -

Medizinische Fakultät  
Ethikkommission  
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller  
**Referentin**  
Regierungsrätin Doris Wettschreck  
0551 / 39-8644 **Telefon**

37099 Göttingen **Briefpost**  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
**Adresse**  
0551 / 39-6629 **Telefon**  
0551 / 39-9536 **Fax**  
ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**  
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

20.06.2011we – gö Datum

**Antragsnummer:** 29/3/11 (bitte stets angeben)

**Studientitel:** A comparative study on the residential microbial flora of outpatients and microbial genesis of diarrhoea in children in Ghana, Indonesia and Germany

**Antragsteller:** Prof. Dr. med. Uwe Groß, Abt. Medizinische Mikrobiologie, UMG  
Doktoranden: Rexford Ohene Adu, Debi Simanjuntak

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Groß, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens vom 30.05.2011.

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung vorgelegt:

- Anschreiben nebst Erläuterungen vom 30.05.2011
- Verschwiegenheitserklärungen von Debi Simanjuntak und Rexford Ohene Adu
- Geänderter Prüfplan mit geänderten Informationsschriften und geänderter Einverständniserklärung vom 27.05.2011

Nach Ergänzung der vorliegenden Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

*Wir möchten Sie nochmals darauf hinweisen, dass diese Studie auch durch lokale Ethik-Kommissionen in den beiden Ländern beurteilt werden sollte.*

Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfern verbleibt.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallsergebnisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfern, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. J. Brockmüller  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

□

**Abbildung A1:** Die ethische Zulässigkeitsbestätigung der Universität Medizin Göttingen, Deutschland

**HEALTH RESEARCH ETHICAL COMMITTEE  
Of North Sumatera**

**c/o MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**  
Jl. Dr. Mansur No. 5 Medan, 20155 – INDONESIA  
Tel: +62-61-8211045; 8210555 Fax: +62-61-8216264, E-mail: komet\_fkusu@yahoo.com

**PERSETUJUAN KOMISI ETIK TENTANG  
PELAKSANAAN PENELITIAN BIDANG KESEHATAN  
Nomor: 229/KOMET/FK USU/2011**

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian usulan penelitian yang berjudul:

**“Studi Banding Flora Mikroba Pada Pasien Ambulans (Pasien Rawat Jalan)  
dan Asal usul Mikroba Pada Penyakit Diare Pada Anak-Anak di Ghana,  
Indonesia dan Jerman ”**

Yang menggunakan manusia ~~dan hewan~~ sebagai subjek penelitian dengan ketua Pelaksana/Peneliti Utama: **Debi Frina Simanjuntak**  
Dari Institusi : **Universitätsmedizin Gottingen (UMG) Jerman**

Dapat disetujui pelaksanaannya selama tidak bertentangan dengan nilai-nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian biomedik.

Medan, 16 Agustus 2011  
Komisi Etik Penelitian Bidang Kesehatan  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

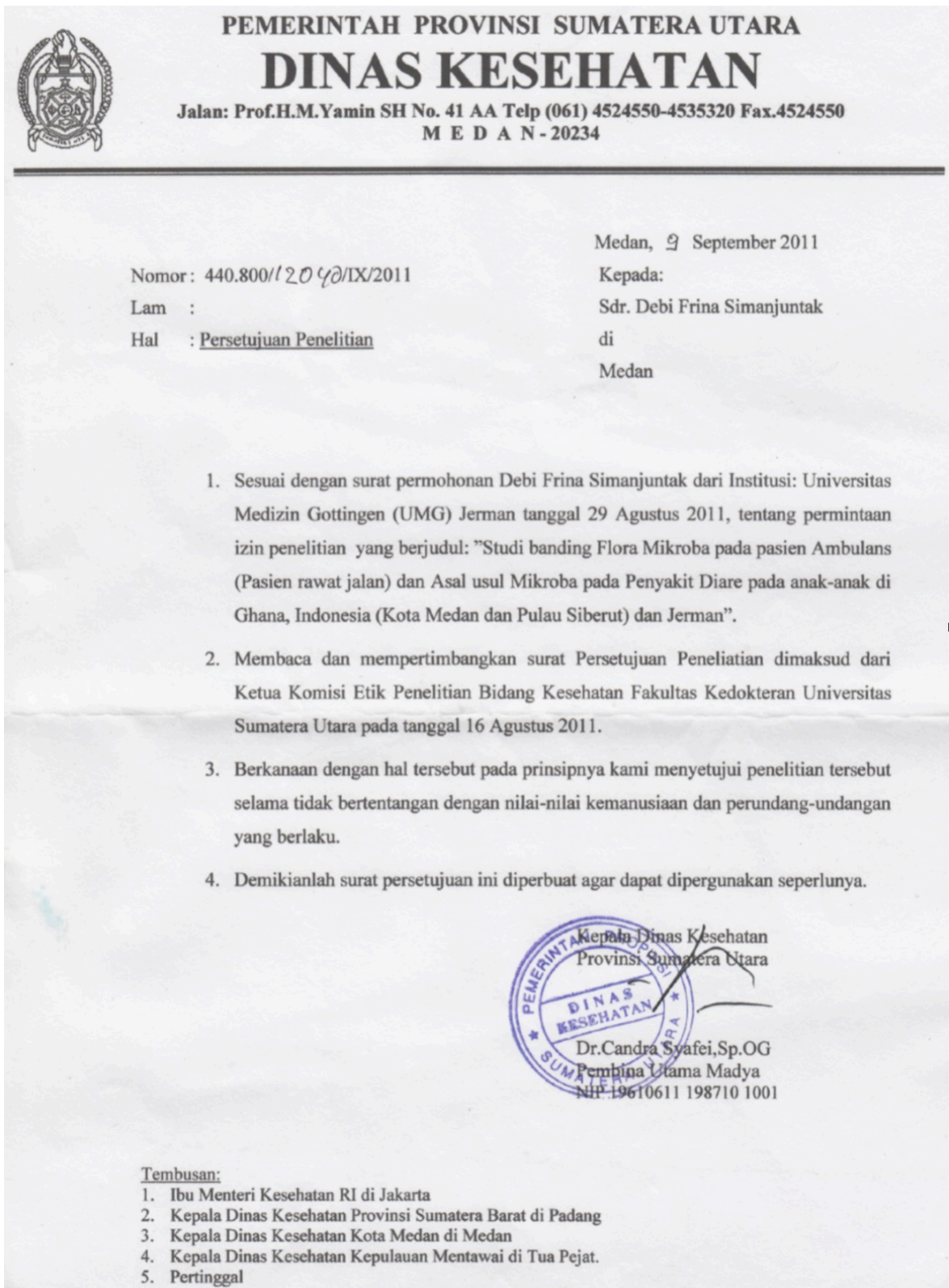
Ketua,



Prof. dr. Sutomo Kasiman, SpPD. SpJP(K)

**Abbildung A2:** Die ethische Zulässigkeitsbestätigung der Nord-Sumatra Universität in Medan, Indonesien





**Abbildung A3:** Die ethische Zulässigkeitsbestätigung des Gesundheitsamts der Provinz Nord-Sumatra (für Medan und Mentawai)



## 7 Literaturverzeichnis

Agtini MD, Soeharno R, Lesmana M, Punjabi NH, Simanjuntak C, Wangsasaputra F, Nurdin D, Pulungsih SP, Rofiq A, Santoso H et al. (2005): The burden of diarrhoea, shigellosis, and cholera in North Jakarta, Indonesia: findings from 24 months surveillance. *BMC Infect Dis* 5, 89

Badan Pusat Statistik Kabupaten Kepulauan Mentawai: Kepulauan Mentawai in Figures 2012. <https://mentawaikab.bps.go.id/publication/2012/11/21/2bb0353db4cebf88dbaf05d2/kabupaten-; abgerufen am 08.01.2022>

Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Utara: Statistik Daerah Provinsi Sumatera Utara 2012. <https://sumut.bps.go.id/publication/2013/10/31/db28c6646f97cc0d5523b936/statistik-daerah-provinsi-sumatera-utara-2012.html; abgerufen am 08.01.2022>

Badowski N, Castro CM, Montgomery M, Pickering AJ, Mamuya S, Davis J (2011): Understanding Household Behavioral Risk Factors for Diarrheal Disease in Dar es Salaam: A Photovoice Community Assessment. *J Environ Public Health* 2011, 130467

Baker DP, Leon J, Smith Greenaway EG, Collins J, Movit M (2011): The Education Effect on Population Health: A Reassessment. *Popul Dev Rev* 37, 307–332

Bartram J, Cairncross S (2010): Hygiene, sanitation, and water: forgotten foundations of health. *PLoS Med* 7, e1000367

Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'hom G (2010): Performance of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Bacterial Strains Routinely Isolated in a Clinical Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol* 48, 1549–1554

Blatchford P (1996): “We Did More Than”: Changes in Pupils' Perceptions of Breaktime (Recess) from 7 to 16 Years. *J Res Child Educ* 11, 14–24

Blatchford P, Baines E, Pellegrini A (2003): The social context of school playground games: Sex and ethnic differences, and changes over time after entry to junior school. *Br J Dev Psychol* 21, 481–505

Crosby SC, Spiller NC, Tietz KE, Cooper JR, Fraboni PJ (2019): Temporal and spatial variability of instream indicator bacteria (*Escherichia coli*) and implications for water quality monitoring. *Environ Monit Assess* 191, 745

Ejemot-Nwadiaro, RI, Ehiri JE, Arikpo D, Meremikwu MM, Critchley JA (2015): Hand washing promotion for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD004265

Gasparinho C, Mirante MC, Centeno-Lima S, Istrate C, Mayer AC, Tavira L, Nery SV, Brito M (2016): Etiology of Diarrhea in Children Younger Than 5 Years Attending the Bengo General Hospital in Angola. *Pediatr Infect Dis J* 35, e28-34

Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H (2014): European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59, 132–152

Hirai M, Graham JP, Mattson KD, Kelsey A, Mukherji S, Cronin AA (2016): Exploring Determinants of Handwashing with Soap in Indonesia: A Quantitative Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 13, 9

Holmes RM, Procaccino JK (2009): Preschool children's outdoor play area preferences. *Early Child Dev Care* 179, 1103–1112

Iturriza-Gómara M, Jere KC, Hungerford D, Bar-Zeev N, Shioda K, Kanjerwa O, Houpt ER, Operario D, Wachepa R, Pollock L et al. (2019): Etiology of Diarrhea Among Hospitalized Children in Blantyre, Malawi, Following Rotavirus Vaccine Introduction: A Case-Control Study. *J Infect Dis* 220, 213-218

Janda JM, Abbott SL (2010): The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clin Microbiol Rev* 23, 35–73

- Kapembo ML, Al Salah DMM, Thevenon F, Laffite A, Bokolo MK, Mulaji CK, Mpiana PT, Poté J (2019): Prevalence of water-related diseases and groundwater (drinking-water) contamination in the suburban municipality of Mont Ngafula, Kinshasa (Democratic Republic of the Congo). *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 54, 840–850
- Karon AJ, Cronin AA, Cronk R, Hendrawan R (2017): Improving water, sanitation, and hygiene in schools in Indonesia: A cross-sectional assessment on sustaining infrastructural and behavioral interventions. *Int J Hyg Environ Health* 220, 539–550
- Kirylo JD, Thirumurthy V, Patte MM (2010): Issue in Education: Can You Imagine a World without Recess?. *Child Educ* 87, 62–63
- Knee J, Sumner T, Adriano Z, Berendes D, Bruijn ED, Schmidt WP, Nalá R, Cumming O, Brown J (2018): Risk factors for childhood enteric infection in urban Maputo, Mozambique: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis* 12, e0006956
- Korajkic A, Wanjugi P, Brooks L, Cao Y, Harwood VJ (2019): Persistence and Decay of Fecal Microbiota in Aquatic Habitats. *Microbiol Mol Biol Rev* 83, 4
- Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, Wu Y, Sow SO, Sur D, Breiman RF et al. (2013): Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case- control study. *The Lancet* 382, 209–222
- Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P (2006): Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci* 28, 359–370
- Landesamt für Statistik Niedersachsen: Bevölkerung nach Alter, Geschlecht und Familienstand 2011 (Basis Zensus 2011). [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/NIHeft\\_derivate\\_00003807/AI3\\_2011\\_pdfa.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/NIHeft_derivate_00003807/AI3_2011_pdfa.pdf); abgerufen am 09.01.2022

- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Sudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M et al. (2012): Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 379, 2151–2161
- Liu T, Mao Y, Shi Y, Quan X (2017): Start-up and bacterial community compositions of partial nitrification in moving bed biofilm reactor. *Appl Microbiol Biotechnol* 101, 2563–2574
- Lutz C, Erken M, Noorian P, Sun S, McDougald D (2013): Environmental reservoirs and mechanisms of persistence of *Vibrio cholerae*. *Front Microbiol* 4, 375
- MacConkey A (1905): Lactose-Fermenting Bacteria in Faeces. *J Hyg (Lond)* 5, 333–379
- Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, Jones TF, Fazil A, Hoekstra RM (2010): The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 50, 882–889
- Mandomando IM, Macete EV, Ruiz J, Sanz S, Abacassamo F, Vallès X, Sacarlal J, Navia MM, Vila J, Alonso PL et al. (2007): Etiology of diarrhea in children younger than 5 years of age admitted in a rural hospital of southern Mozambique. *Am J Trop Med Hyg* 76, 522–527
- Mauil KD, Hickey ME, Lee JL (2013): The Study and Identification of Bacterial Spoilage Species Isolated from Catfish during Refrigerated Storage. *J Food Process Technol* 1, 11
- Mills CM (2013): Knowing when to doubt: developing a critical stance when learning from others. *Dev Psychol* 49, 404–418
- Morris JG (2011): Cholera - Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. *Emerg Infect Dis* 17, 2099–2104
- Murphy MS (2008): Management of bloody diarrhoea in children in primary care. *BMJ* 336, 1010–1015

- Newitt S, MacGregor V, Robbins V, Bayliss L, Chattaway MA, Dallman T, Ready D, Aird H, Puleston R, Hawker J (2016): Two Linked Enteroinvasive Escherichia coli Outbreaks, Nottingham, UK, June 2014. *Emerg Infect Dis* 22, 1178–1184
- Pellegrini AD (1992): Preference for outdoor play during early adolescence. *J Adolesc* 15, 241–254
- Pemerintah Kota Medan. <http://www.pemkomedan.go.id/file/lakip2012.pdf>; abgerufen am 21.11.2014
- Profil Kesehatan Indonesia 2017, [https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Data-dan-Informasi\\_Profil-Kesehatan-Indonesia-2017.pdf](https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Data-dan-Informasi_Profil-Kesehatan-Indonesia-2017.pdf); abgerufen am 31.01.2021
- Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán CF, Neville T, Bos R, Neira M (2017): Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J Public Health* 39, 464–475
- Pusat Data dan Informasi Kesehatan Kabupaten Kepulauan Mentawai Provinsi Sumatera Barat. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/kunjungan-kerja/old/Mentawai%20-%2018%20Nov%2012.pdf>; abgerufen am 11.10.2017
- Resta-Lenert S (2004): Diarrhea, infectious. *Encyclopedia of Gastroenterology*, 576-584
- Ruan X, Sack DA, Zhang W (2015): Genetic Fusions of a CFA/I/II/IV MEFA (Multiepitope Fusion Antigen) and a Toxoid Fusion of Heat-Stable Toxin (STa) and Heat-Labile Toxin (LT) of Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) Retain Broad Anti-CFA and Antitoxin Antigenicity. *PLoS ONE* 10, e0121623
- Saeed A, Abd H, Sandstrom G (2015): Microbial aetiology of acute diarrhoea in children under five years of age in Khartoum, Sudan. *J Med Microbiol* 64, 432–437
- Sanguinetti M, Posteraro B (2016): Mass spectrometry applications in microbiology beyond microbe identification: progress and potential. *Expert Rev Proteomics* 13, 965–977

- Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Ksiazczyk M, Bugla-Ploskonska, Choroszy-Krol I (2019): Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathog* 11, 10
- Senderovich Y, Ken-Dror S, Vainblat I, Blau D, Izhaki I, Halpern M (2012): A molecular study on the prevalence and virulence potential of *Aeromonas* spp. recovered from patients suffering from diarrhea in Israel. *PLoS ONE* 7, e30070
- Shah M, Odoyo E, Wandera E, Kathiiko C, Bundi M, Miringu G, Guyo S, Komoto S, Nyangao J, Karama M et al. (2017): Burden of Rotavirus and Enteric Bacterial Pathogens among Children under 5 Years of Age Hospitalized with Diarrhea in Suburban and Rural Areas in Kenya. *Jpn J Infect Dis* 70, 442–447
- Shakoor S, Zaidi AK, Hasan R (2012): Tropical bacterial gastrointestinal infections. *Infect Dis Clin North Am* 26, 437–453
- Silva J, Leite D, Fernandes M, Mena C, Gibbs PA, Teixeira P (2011): *Campylobacter* spp. as a Foodborne Pathogen: A Review. *Front Microbiol* 2, 200
- Statistisches Bundesamt, Destatis. [www-genesis.destatis.de](http://www-genesis.destatis.de); abgerufen am 20.02.2021
- Van Giau V, Nguyen TT, Nguyen TKO, Le TTH, Nguyen TD (2016): A novel multiplex PCR method for the detection of virulence-associated genes of *Escherichia coli* O157:H7 in food. *3 Biotech* 6, 5
- VassarStats: Website for Statistical Computation, Richard Lowry 1998-2021, [vassarstats.net](http://vassarstats.net); abgerufen am 24.01.2021
- Vishwanath R, Selvabai AP, Shanmugam P (2019): Detection of bacterial pathogens in the hands of rural school children across different age groups and emphasizing the importance of hand wash. *J Prev Med Hyg* 60, E103-108
- Vu Nguyen T, Le Van P, Le Huy C, Nguyen Gia K, Weintraub A (2006): Etiology and epidemiology of diarrhea in children in Hanoi, Vietnam. *Int J Infect Dis* 10, 298–308

---

Widiyanto AF, Yuniarno S, Kuswanto (2015): Polusi Air Tanah Akibat Limbah Industri dan Limbah Rumah Tangga. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 10, 246

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Uwe Groß und meinen Supervisoren, Frau Ortrud Zimmermann (Diplombiologe) und Dr. Oliver Bader, meinen tiefempfundenen Dank aussprechen für Ihre Hilfe und Unterstützung bei allen praktischen wie theoretischen Aspekten meiner Arbeit. Ich möchte mich besonders für ihre jederzeitige Verlässlichkeit und Zuverlässigkeit als Mentoren und Supervisoren meiner Doktorarbeit bedanken.

Ich bin darüber hinaus Frau Dr. Lia Kusumawati Iswara SpMK-K, Ph.D und Frau Raridah S.Si überaus dankbar für die Erlaubnis der Nutzung ihrer Laboreinrichtung und für ihre Ermutigungen, Unterstützung und Führung, die sehr dazu beitrugen, meine Arbeit zum Abschluss zu bringen. Größter Dank gebührt auch den anderen Mitgliedern des Mikrobiologischen Instituts in Göttingen, des Microbiology Institute Medical Faculty University of North Sumatra und des German Primate Center in Padang/ Policoman, die mir die Gelegenheit gaben, mit ihnen zu arbeiten.

Schließlich möchte ich mich noch bei den folgenden Instituten für ihre Kooperationsbereitschaft und Unterstützung bedanken: Health Research Ethical Committee of North Sumatra, North Sumatra Department of Health, West Sumatra Department of Health, Mentawai Department of Health, Pirngadi Hospital Medan, und Bogor Agricultural University.



**Lebenslauf**

Mein Name ist Debi Frina Simanjuntak. Ich wurde am 02.04.1989 in Medan, Indonesien geboren. Ich bin ledig und arbeite in Olpe seit 01.12.2019. Im Sommer 2014 habe ich in der Regelstudienzeit erfolgreich das zweite Staatsexamen abgelegt. Meine Doktorarbeit habe ich 2011 unter Prof. Dr. U. Gross in der Mikrobiologie angefangen.

Von Februar 2015 bis Januar 2017 (Helios Siegburg) sowie Februar 2017 bis März 2019 (Klinikum Vest Recklinghausen) war ich als Assistenzärztin in der Gefäßchirurgie tätig. Um die Phlebologie zu vertiefen, hatte ich für 6 Monate bis einschließlich Oktober 2019 in der Artemed-Klinik Bad Oeyenhausen gearbeitet. Im Dezember 2019 bin ich nach Olpe umgezogen, um meine Facharztausbildung in der Gefäßchirurgie abzuschließen.