

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene
Direktor/Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. U. B. Göbel

Prävalenz von *Clostridium perfringens* Enterotoxin A in
Stuhlproben von Patienten mit Antibiotika-assoziiertes Diarrhö

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Katharina Granzow
aus Northeim

Referent: Prof. Dr. med. O. Liesenfeld

Korreferent: Prof. Dr. Dr. T. Schneider

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin
Berlin, Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 09.05.2007

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Antibiotika-assoziierte Diarrhö	1
1.1.1 Geschichte	2
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Risikofaktoren	3
1.1.4 Diagnostik	4
1.1.5 Therapie und Prävention	5
1.2 Bedeutung von <i>Clostridium difficile</i> und <i>Clostridium perfringens</i> bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhö	5
1.2.1 <i>Clostridium difficile</i>	6
1.2.2 <i>Clostridium perfringens</i>	6
1.3 Stand der Forschung	8
1.4 Fragestellung	9
2 Material und Methodik	10
2.1 Patientenproben	10
2.2 Patientendaten	10
2.3 Geräte und Materialien	10
2.4 <i>Clostridium difficile</i> -Kultur	11
2.5 <i>Clostridium perfringens</i> -Kultur	12
2.6 <i>Clostridium difficile</i> -Toxinnachweis	14
2.7 <i>Clostridium perfringens</i> -Toxinnachweis	16
2.8 <i>Clostridium perfringens</i> Phospholipase C- und Enterotoxin A-Gennachweis	18
2.8.1 DNA-Extraktion aus <i>Clostridium perfringens</i> Reinkulturen	18
2.8.2 DNA-Extraktion aus Stuhlproben	19
2.8.3 PCR zum Nachweis von <i>Clostridium perfringens</i> Phospholipase C und Enterotoxin A	20
2.9 Statistik	23

3	Ergebnisse	24
3.1	Prävalenz von <i>Clostridium difficile</i> und <i>Clostridium perfringens</i> in Stuhlproben und Korrelation der Testergebnisse	24
3.2	Molekularbiologische Bestätigung des kulturellen Nachweises von <i>Clostridium perfringens</i> in der PCR	26
3.3	Stabilität des <i>Clostridium perfringens</i> Enterotoxin <i>in vitro</i>	28
3.4	Korrelation der <i>Clostridium perfringens</i> - und <i>Clostridium difficile</i> Nachweise mit vorangegangener Antibiotika-Therapie und antimikrobieller Substanzgruppe	29
3.5	Korrelation der <i>Clostridium perfringens</i> - und <i>Clostridium difficile</i> Nachweise mit verschiedenen Risikofaktoren	33
4	Diskussion	37
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis	44
7	Danksagung	54
8	Lebenslauf	55
9	Publikationsliste	57

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater

Herrn Professor Dr. med. Oliver Liesenfeld

für die freundliche Überlassung des interessanten Promotionsthemas und die Hilfe und Geduld bei der Lösung der Probleme, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben.

Ganz herzlich danke ich meinem Betreuer

Herrn Dr. Markus M. Heimesaat

für die vielfältige Unterstützung, für die wertvollen Anregungen sowie die engagierte Betreuung.

Ich danke den Mitarbeitern des Stuhllabors für ihre Unterstützung und die Hilfsbereitschaft in wissenschaftlichen und technischen Fragen.

Ganz herzlich danke ich all denen, die mich während der Durchführung und Ausarbeitung dieser Arbeit ermutigt und unterstützt haben, an dieser Stelle aber nicht namentlich erwähnt werden können.

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

9. Publikationsliste

Heimesaat MM, Granzow K, Leidinger H, Liesenfeld O: Prevalence of *Clostridium difficile* toxins A and B and *Clostridium perfringens* enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea. *Infection* 2005; 33:340-344

Erklärung

„Ich, Katharina Granzow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Prävalenz von *Clostridium perfringens* Enterotoxin A in Stuhlproben von Patienten mit Antibiotika-assoziiertes Diarrhö“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 11.01.2007