

A. Fruth¹ · R. Prager¹ · A. Friedrich² · T. Kuczius² · P. Roggentin³ · H. Karch²
A. Ammon⁴ · J. Bockemühl³ · H. Tschäpe¹

¹ Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Wernigerode · ² Institut für Hygiene der Universität Münster, Münster · ³ Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritis-Erreger (NRZ) des RKI, Teil Hamburg, Abteilung Mikrobiologischer Verbraucherschutz, Hygiene Institut Hamburg · ⁴ Robert Koch-Institut, Berlin

Infektionen des Menschen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) in der Bundesrepublik Deutschland von 1998 bis 2001

Prävalenz und Typenspektrum

Zusammenfassung

In der Bundesrepublik Deutschland weisen die intestinalen Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) in den Jahren von 1998 bis 2001 eine außerordentlich große biologische Erregervielfalt auf. Es zeigt sich jedoch keine dramatische Zunahme ihrer klinischen und epidemiologischen Bedeutung. Während Infektionen mit dem Serovar O157:H7 weiter rückläufig sind, treten zunehmend andere EHEC-Erregergruppen wie O26:H11 und O103:H2 u.a. als Infektionsursachen auf. Diese große Erregervielfalt weist möglicherweise auf vielfältige Infektionsquellen und -wege hin. Da inzwischen weitere bakterielle Pathogenitätsfaktoren identifiziert wurden (besonders durch die Entschlüsselung des EHEC-Genoms), ist die Differenzierung von humanpathogenen und nicht humanpathogenen Stämmen weiterhin offen. Eine kontinuierliche Überwachung dieser Erregervielfalt und -dynamik, ihrer Ausbreitung und ihrer Infektionswege sowie -quellen bleibt eine wichtige Aufgabe des öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD).

Schlüsselwörter

Enterohämorrhagische *E. coli* · Virulenzspektrum · Inzidenz · Diagnostik

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC), auch als shigatoxinbildende (STEC) oder verotoxigenes *E. coli* (VTEC) bezeichnet, rufen beim Menschen verschiedenartige intestinale Erkrankungen unterschiedlichen Schweregrades mit zum Teil lebensbedrohlichen postinfektiösen Syndromen hervor. Hierzu zählen z. B. das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) oder die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) [1]. Die Bakterien gehören alle einem besonderen Pathovar von *E. coli* an – wobei die Shigatoxinbildung als Leitmerkmal gilt [2]. Sie stellen weltweit besonders in den Industriestaaten mit hochentwickelter Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie ein gesundheitliches und zunehmend auch volkswirtschaftliches Problem dar [3]. EHEC-Bakterien weisen ein breites Spektrum verschiedener *E. coli*-Serotypen und weiterer verschiedener Pathogenitätsfaktoren auf (Tabelle 1). Sie können mit den üblichen mikrobiologischen Methoden nicht von den apathogenen, normalen *E. coli*-Stämmen der gesunden Darmflora von Mensch und Tier unterschieden werden, was den Einsatz molekularbiologischer oder immunologischer Methoden zum Nachweis ihrer wichtigsten Virulenzfaktoren, der Shigatoxine, notwendig macht [3]. Diese außerordentliche Vielfalt der EHEC-Bakterien ist genetisch und phylogenetisch gesehen nicht überraschend, da sich die geni-

schon Determinanten für die zahlreichen Pathogenitätsfaktoren auf mobilen genetischen Elementen, wie Plasmiden, Bacteriophagen und Pathogenitätsinseln, befinden [4]. Obwohl für alle EHEC-Bakterien die Bildung von Shigatoxinen als obligatorisch anzusehen ist und die Erfassung dieser Toxine als erster Schritt der Diagnostik gilt, bleiben doch Charakterisierung der anderen Virulenzeigenschaften der Gruppe für die Erfassung ihrer Häufigkeit, ihrer epidemiologischen und klinischen Rolle und für die Bewertung des Risikos für die menschliche Gesundheit, weiterhin eine notwendige Aufgabe der medizinischen Diagnostik und der Forschung (Tabelle 1). Diese Analyse wird gegenwärtig aber nur durch einige Speziallabors der Universitäten und der Bundesländer sowie besonders durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger durchgeführt.

Seit 1994 wird kontinuierlich über das Vorkommen und das Typenspektrum von EHEC-Bakterien in der Bundesrepublik Deutschland berichtet [5, 6, 7] und die Aufmerksamkeit der diagnostischen Bereiche und des ÖGD auf diese neuarti-

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. Helmut Tschäpe
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode

A. Fruth · R. Prager · A. Friedrich
T. Kuczius P. Roggentin · H. Karch
A. Ammon · J. Bockemühl · H. Tschäpe

EHEC infections in humans in the Federal Republic of Germany, 1998–2001. Prevalence and types of pathogens

Abstract

Intestinal infections in Germany due to enterohemorrhagic *E. coli* bacteria (EHEC) between 1998 and 2001 reveal a large scale of biological diversity of their pathogens. However, no dramatic increase of their clinical importance and public health implications has been observed. As strains of serovar O157:H7 have continuously declined as causative agents, other serovars such as O26:H11 and O103:H2 have replaced them. The great diversity of the EHEC pathogens might point to a great number of various infection routes and sources. Since recently new pathogenic factors of EHEC bacteria have been detected (especially by the sequencing of the genome of EHEC), it is currently not possible to define a clear-cut difference between human pathogens and nonhuman pathogens. The enhanced surveillance of EHEC pathogens with respect to their biological diversity and dynamics, their epidemic spread, and their infection routes and sources remain an essential task of the public health authorities.

Keywords

Enterohemorrhagic *E. coli* ·
Virulence pattern · Incidence · Diagnostics

Originalien und Übersichtsarbeiten

gen Infektionserreger gelenkt [3]. Zwischen 1994 und 1997 wurde ein immer größeres EHEC-Erregerspektrum beschrieben und über ihre zunehmende Identifizierung in der klinischen Praxis berichtet [5, 6, 7]. Dieser Trend setzt sich, wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt wird, auch für die Jahre von 1998 bis 2001 fort. Besonders durch die Einbeziehung von Ergebnissen des nationalen epidemiologischen Forschungsnetzwerks [8] ist der Kenntnisstand über diese Erregergruppe wesentlich erweitert worden. Es lassen sich heute ausführlichere Antworten auf Fragen zum Mechanismus ihrer Pathogenität geben und pathogenetisch

wie epidemiologisch besonders wichtige Stämme definieren.

Inzidenz in den Jahren von 1998 bis 2001

Gemäß den im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IFSG) publizierten Falldefinitionen [9] werden alle *E.-coli*-Isolate von intestinalen Infektionen mit oder ohne Symptome als EHEC erfasst, die ein oder mehrere Shigatoxine produzieren können. Zur Identifizierung dieser Bakterien wurde ein dreistufiges diagnostisches Verfahren unter Einbeziehung der Laborpraxen, der Medizi-

Tabelle 1

Beispiele potenzieller Pathogenitätsfaktoren für EHEC-Bakterien (STEC, VTEC)

Eigenschaften	Funktionen	Gen	Genomische Lokalisierung	Diagnostik
Shigatoxin (stx)	rRNA-N-Glykosidase, Hemmung der Proteinsynthese, Zerstörung des kapillaren Endothels, Zytokininduktion	stx1, 1c, stx2, 2c, d, e, f	λ-Bakteriophagen	Shigatoxin-ELISA, stx-PCR
Intimin	Teil und Marker des Typ-III-Sekretionssystems	eaeA	PAI (LEE)	PCR
Esp A/B	Effektorprotein, Marker für das Typ-III-Sekretionssystem	espB	PAI (LEE)	PCR
EspP	Serinprotease	espP	Plasmid	PCR
KatP	Peroxidase/Katalase	katP	Plasmid	PCR
EtpD	Marker eines Typ-II-Sekretionssystems	etpD	Plasmid	PCR
Hämolysin (Hly)	Porin	EHEC-hlyA	Plasmid	Blutagar, PCR
EAST-1	Hitzestabiles Enterotoxin, Verlust von Wasser und Elektrolyten	astA	Transposon	PCR
Iha	Adhäsion	iha	PAI (TRACI)	PCR
EspI	Adhäsion, Serinprotease	iha, espI, btuB	PAI (LPA)	PCR
Sekretion	Typ-III-Sekretion	spa, inv, prg	PAI (ETT2)	PCR
HPI	Eisenversorgung	irpA	PAI (HPI)	PCR
LPS	Endotoxine (O157, O26, etc.), Stimulation von Interleukinen	rfbA, B, C	Chromosom	Serotypie, Antikörper-ELISA

LEE locus of enterocyte effacing (die in Klammern angegebenen Bezeichnungen beziehen sich auf die Integration der Insel in ein rRNA-Gen), d. h. eine Pathogenitätsinsel (PAI), die einen Typ-III-Sekretionsapparat und entsprechende Effektorproteine (z. B. EspB) kodiert; TRACI telluride resistance and adhesion conferring island, d. h. eine Pathogenitätsinsel, die Adhäsion und Telluridabbau kodiert; HPI high pathogenicity island, d. h. eine Pathogenitätsinsel, die ein Eisenaufnahmesystem kodiert; ETT2 Pathogenitätsinsel, die ein zweites Typ-III-Sekretionssystem kodiert; LPA locus of proteolysis activity, d. h. eine Pathogenitätsinsel, die ein Adhäsion und eine Protease kodiert; SFO157 sorbitol-fermentierender O157; nt nicht typisiert. Das Gen eaeA kann subtypisiert werden, die Bezeichnungen α, β, γ, ε etc. beziehen sich auf die charakterisierten Subtypen nach Oswald et al. [20]; die Bezeichnungen pheU, pheV, selC beziehen sich auf die entsprechenden tRNA-Loci, in die die Insel integriert ist.

Tabelle 2

Virulenzspektrum einiger EHEC-Serotypen (STEC, VTEC) der Jahre 1998 bis 2001

Serovar	Stx1	Stx2	EaeA	LEE	Ehly	KatP	EspP	Etp	AstA	Plasmid in Md	HPI	ETT2	LPA
O5:H ⁻	+	+	-	-	+	+	+	-	-	50	-	-	+
O8:H ⁻	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
O8:H32	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
O26:H11	+	-	+(β)	+(pheU)	+	+	+	-	-	60	+	+	-
O26:H11	-	+	+(β)	+(pheU)	+	-	-	+	-	70	+	+	-
O26:H11	-	+	+(β)	+(pheU)	+	+	+	-	-	60	+	+	-
O26:H11	+	+	+(β)	+(pheU)	+	-	+	-	-	60	+	+	-
O91:H14/H ⁻	+	-	-	-	+	-	+	-	+	70	-	-	+
O91:H8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	+
O103:H2	+	-	ε	+(pheV)	+	+	-	+	-	50	-	+	-
O111:H ⁻	-	+	γ	+	+	-	-	-	-	70	-	-	-
O112:H2	+	+	-	-	+	+	+	-	-	85,70,	-	+	+
O113:H4	+	+	-	-	+	-	-	-	+	70	nt	-	+
O118:H16	+	-	+(β)	+(pheU)	+	+	+	-	-	60	+	+	-
O119:H26	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
O121:H19	-	+	ε	+	+	-	+	+	-	60	-	-	-
O128:H2	+	+	-	-	+	-	-	-	-	60	+	+	+
O136:H ⁻	-	+	+	+	+	-	+	+	-	50	nt	-	-
O145:H ⁻	-	+	γ	+(selC)	+	-	+	-	-	60	-	+	-
O146:H21	+	-	-	-	+	-	-	-	-	70	-	+	+
O146:H28	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
O150:H ⁻	+	-	+	+	+	-	+	-	+	60	-	+	-
O157:H7	-	+	γ	+(selC)	+	+	+	+	-	60	-	+	-
O157:H7	+	+	γ	+(selC)	+	+	+	+	-	60	-	+	-
SFO157:H ⁻	-	+	γ	+(selC)	+	-	+	+	-	70	-	+	-

Abkürzungen s. Tabelle 1.

naluntersuchungsämter und des NRZ angewandt [10], bei dem kommerzielle, akkreditierte ELISA-Kits eingesetzt wurden. In der dritten Stufe der EHEC-Diagnostik, die vorläufig nur vom NRZ und einigen Speziallabors der Universitäten und der Länder, aber auch im Rahmen eines epidemiologischen Forschungsnetzwerkes [8] durchgeführt werden konnte, sind solche vorgeprüften klinischen Proben bzw. die Isolate zur weiteren molekularbiologischen Charakterisierung (Pathogenitätsspektrum, Serovar, Genotyp, ggf. Lysotyp) untersucht und analysiert worden.

„Der beobachtete Anstieg von EHEC-Infektionen beruht wahrscheinlich auf einer verbesserten Infektionserfassung und Diagnostik.“

Insgesamt wurden in den Jahren von 1998 bis 2001 über 5000 EHEC-Stämme auf Virulenzeigenschaften, Antibiotikaresistenz, Plasmidprofil, Serotypie und Genotypie untersucht. Im Vergleich zu den Vorjahren lässt sich eine deutliche

Zunahme der nachgewiesenen Serotypen und innerhalb dieser wiederum ein zunehmend breiteres Spektrum von Virulenzeigenschaften feststellen. So wurden z. B. für das Jahr 2001 66 verschiedene Serovare mit der Fähigkeit zur Shiga-toxinbildung nachgewiesen, wobei allerdings die häufigsten Typen zwischen 1998 und 2001 immer auf die Serovare O157:H7/H⁻, O26:H11/H⁻, O103:H2, O91:H14 und O111:H⁻ beschränkt waren (Abb. 1). Von besonderer klinischer Bedeutung scheinen bei den EHEC-Bakterien vor allem solche Virulenzkombinationen zu sein, bei denen die Toxinbildungsfähigkeit und die Pathogenitätsinsel LEE gemeinsam vorkommen [1] (Tabelle 2). Vergleicht man aber die Häufigkeit, mit der LEE-positive und LEE-negative EHEC-Stämme in verschiedenen Altersgruppen auftreten, fällt auf, dass sich LEE-positive Stämme vorwiegend im Kindesalter und LEE-negative Stämme vorwiegend im Erwachsenenalter finden (Tabelle 3). Allerdings sind die Fallzahlen bei den Erwachsenen noch sehr gering, so dass man diese Beobachtung vorläufig vorsichtig interpretieren muss. Es bleibt daher zu analysieren, ob

die LEE-negativen EHEC-Bakterien, die Gastroenteritiden im Erwachsenenalter auslösen, nicht andere Pathogenitätsmerkmale mit einer diesbezüglich besonderen Präferenz aufweisen (vgl. Diskussion).

Der Anstieg in der Zahl der beobachteten EHEC-Infektionen zwischen 1998 und 2001 ist wahrscheinlich auf den Einsatz verbesserter Methoden der Infektionserfassung sowie der Diagnostik zurückzuführen. Er deutet eher nicht auf einen epidemiologischen Trend hin (siehe weiter unten).

Subtypen der isolierten Erreger

Die große Erregervielfalt, die im Hinblick auf das Virulenz- und Serotypenspektrum der EHEC-Bakterien beobachtet wurde (Abb. 1, Tabellen 1, 2), setzt sich auch auf der klonalen, d. h. populationsgenetischen und molekularepidemiologischen Ebene (Genotypen, Lysotypen, etc.) fort. Trotz der zahlreichen publizierten Methoden zur molekularen Subdifferenzierung von EHEC für epidemiologische Fragestellungen erwies sich nur die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) [11,

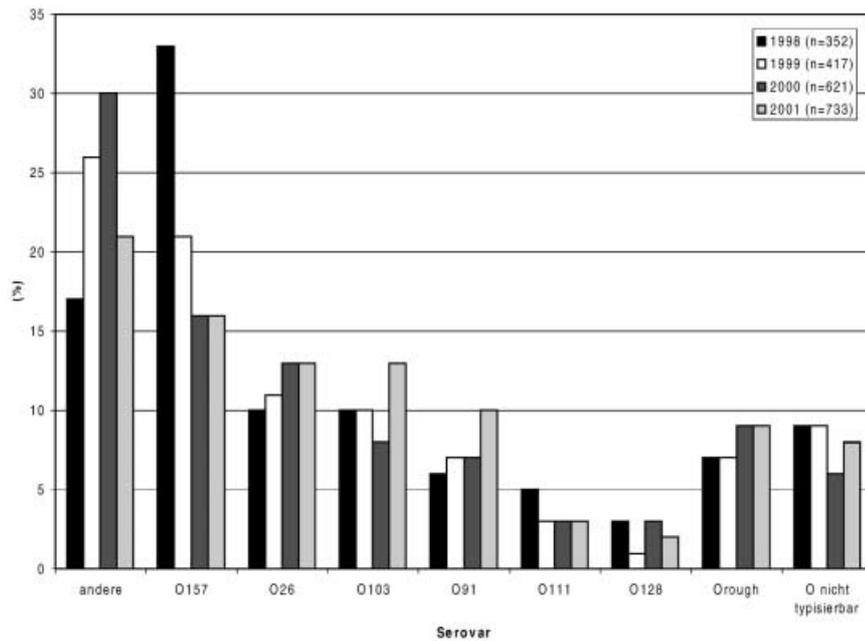


Abb. 1 ▲ Vorkommen der sechs wichtigsten EHEC-Serogruppen der Jahre 1998 bis 2001 (unter „andere“ sind EHEC-Serogruppen zusammengestellt, die in Tabelle 3 aufgeführt sind)

12] in Kombination mit dem P-Genprofil [13] als aussagekräftig und für internationale Netzwerke geeignet. Mit diesen genetischen Fingerprint-Methoden lassen sich international vergleichbare Daten generieren, die in Datenbanken gespeichert werden und somit zeitliche und geographisch auseinanderliegende Überwachungen erleichtern. Damit ist eine Basis für die Aufklärung von Infektionswegen und -quellen geschaffen [12]. Für die Bundesrepublik Deutschland befindet sich im Rahmen des German PulseNet [8] eine Fingerprint-Datenbank im Aufbau (Abb. 2). Aber auch die Subdifferenzierung der Shigatoxindeterminanten, der *stx*-Gene, kann für epidemiologische Zwecke und ganz besonders auch für klinische Zwecke zur Einschätzung der Gefährlichkeit von EHEC-Infektionen verwendet werden (Tabelle 4). So sind EHEC-Bakterien in den Kombinationen mit dem Shigatoxin *stx2* oder *stx2c* sehr viel häufiger bei schweren klinischen Fällen, insbesondere beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), anzutreffen, als die Determinanten *stx1* und *stx1c*, die häufig bei Fällen von Gastroenteritis auftreten ([14]; Tabelle 5).

Aus den bisherigen Daten zur laborgestützten epidemiologischen Erfassung von EHEC-Klonen lässt sich entnehmen, dass viele Klone gleichzeitig in der epidemiologischen Landschaft vorkommen und im Gegensatz zu den

Salmonellen keine zeitliche und räumliche epidemische Dominanz einzelner EHEC-Klone vorliegt. So kommt z. B. der klonale Typ 4-2 von *E. coli* O157:H7 [12] seit 1992 in der Bundesrepublik Deutschland vor. Auch im Jahre 2001 war er nachzuweisen. Er tritt aber gleichzeitig in derselben Häufigkeit mit anderen klonalen Typen (z. B. der klonalen Typen 1-1, 5-17, 3-2) auf (Abb. 3).

Klinische Bedeutung

Vergleicht man das Vorkommen bestimmter Erregertypen bei Gastroenteritis und bei HUS, zeigten sich bei letzterem hinsichtlich des Virulenzspektrums von EHEC-Erregern gewisse Häufungen. Das betrifft vor allem die Anwesenheit der Pathogenitätsinsel LEE, aber auch die verschiedenen Shigatoxin-Genotypen zeigen eine interessante Korrelation zum klinischen Bild der Infektion ([14]; Tabelle 5). Vor allem durch die erst kürzlich begonnenen umfassenden genomischen Analysen (Genomics) von EHEC-Bakterien sind bereits weitere Pathogenitätsfaktoren identifiziert worden bzw. noch zu erwarten [16]. Ihre Bedeutung ist noch zu ermitteln. Daher ist es gegenwärtig nicht möglich, eine Unterscheidung zwischen humanpathogenen bzw. apathogenen Erregervarianten zu treffen.

Epidemiologische Aspekte

Wie in den Jahren zuvor – und wie von anderen Autoren berichtet – treten EHEC-Infektionen besonders häufig im Frühsommer und Herbst sowie im frühen Kindesalter (bis zu einem Jahr) auf. Besonders deutlich wird diese Tatsache durch eine bevölkerungsbezogene Auswertung der NRZ-Daten (Abb. 4). Auch die altersbezogene Auswertung des Vorkommens bestimmter Virulenzspektr

Tabelle 3

Häufigkeit (in %) von Infektionen bei Erwachsenen und Kindern durch EHEC-Bakterien mit und ohne LEE-Pathogenitätsinsel (als Marker *eaeA*)

Alter	<i>stx1</i> , <i>eaeA</i> ^a % (absolute Zahlen)	<i>stx2</i> , <i>eaeA</i> ^b % (absolute Zahlen)	<i>stx1/stx2</i> , <i>eaeA</i> ^c % (absolute Zahlen)	<i>stx1</i> ^d % (absolute Zahlen)	<i>stx2</i> ^e % (absolute Zahlen)	<i>stx1</i> / <i>stx2</i> ^f % (absolute Zahlen)
0–5	50 (249)	20 (97)	12 (58)	7 (37)	5 (25)	6 (31)
6–9	30 (20)	12 (8)	19 (12)	22 (14)	10 (7)	7 (5)
10–14	30 (12)	15 (6)	2 (1)	30 (12)	10 (4)	13 (5)
15–19	10 (3)	7 (2)	10 (3)	33 (10)	10 (3)	30 (9)
20–29	10 (6)	7 (4)	3 (2)	47 (27)	10 (6)	24 (14)
30–39	21 (16)	9 (7)	3 (2)	32 (25)	9 (7)	25 (19)
40–49	7 (3)	9 (4)	2 (1)	34 (14)	23 (10)	25 (11)
50–59	11 (3)	0	3 (1)	37 (10)	8 (2)	41 (11)
>60	9 (8)	7 (6)	11 (10)	34 (29)	17 (14)	22 (18)

^aNachgewiesene Serotypen: O25:H4, O26:H/H11, O69:H, O102:H6, O103:H2, O111:H, O118:H16, O119:H26, O145:H-, O150:H, O156:H25, O177:H11/H45, ^bnachgewiesene Serotypen: O26:H/11, O121:H19, O145:H-, O157:H/7, ^cnachgewiesene Serotypen: O6:H, O26:H/11, O111:H, O157:H/7, ^dnachgewiesene Serotypen: O115:H10, O86:H, O8:H19, O91:H/H14, O156:H, O179:H8, O4:Hnt, ^enachgewiesene Serotypen: O118:H, O8:H, O163:H19, O40:H8, O91:H21, ^fnachgewiesene Serotypen: O60:H, O76:H19, O112:H2, O113:H40, 123:H10, O128:H/H2, O146:H21, O166:H2, O178:H19, O181:H49. Abkürzungen s. Tabelle 1.

zeigt die bereits erwähnte besondere Bedeutung der Pathogenitätsinsel LEE für Infektionen im Kindesalter (Tabelle 3).

„EHEC-Infektionen treten besonders häufig bei Kleinkindern im Frühsommer und Herbst auf.“

In den Jahren von 1998 bis 2001 wurden Ausbrüche, sieht man von wenigen diffusen ab (vgl. [17]), nur selten beobachtet (z.B. [12]; Tabelle 6). Die bereits erwähnte klonale Vielfalt bleibt über die Jahre von 1998 bis 2001 hinweg bestehen, wobei die zeitliche und räumliche Stabilität einzelner Klone gegeben ist (Abb. 3). Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass EHEC-Infektionen durch Lebensmittel übertragen werden (z.B. durch Rohwurst, Rohmilch [1, 2, 3]), sind doch Mensch-zu-Mensch-Infektionsketten sehr häufig [1, 3]. In einer bundesweiten Fallkontrollstudie wird derzeit untersucht, welche Infektionswege in Deutschland besonders häufig vorkommen [18].

Diskussion

Als Reservoir der EHEC-Bakterien gelten im Allgemeinen landwirtschaftlich genutzte Tiere, insbesondere Rinder und

Tabelle 4
Spektrum und aktuelle Nomenklatur der Shigatoxin-Varianten von E. coli

Bezeichnung	Synonym	Gen	Rezeptor
Shigatoxin 1 (Stx 1)	Verotoxin 1 (VT1)	stx ₁	Globotriaosylceramid (Gb3)
Stx1c	VT1c	stx _{1c}	Unbekannt
Stx2	VT2	stx ₂	Gb3
Stx2c	VT2c	stx _{2c}	Gb3
Stx2d	VT2d	stx _{2d}	Unbekannt
Stx2e	VT2e	stx _{2e}	Globotetraosylceramide (Gb4)
Stx2f	VT2f	stx _{2f}	Unbekannt

Kälber, über deren Ausscheidungen auch die Umwelt kontaminiert werden kann. EHEC-Bakterien werden über kontaminiertes Fleisch und Fleischprodukte, über kontaminierte Milch und Milchprodukte, durch kontaminiertes Gemüse, Wasser und kontaminierte Obstsaft, durch direkten Tierkontakt und über fäkal-orale Infektionsketten von Mensch zu Mensch, besonders in Gemeinschaftseinrichtungen, verbreitet [1, 3].

Betrachtet man die früher publizierten Daten zu EHEC-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland [5, 6, 7], lässt sich für den Zeitraum von 1998 bis 2001 feststellen, dass weiterhin ein immer größer werdendes Spektrum von Erregertypen zu registrieren ist, was auf einen unendlich großen Erregerpool hinweist (Abb. 1, Tabelle 2). Es gibt gute Gründe,

davon auszugehen, dass sich diese Erregervielfalt aus der gesunden Darmflora entwickelt, und dass sich die stetig wachsende „Artenfülle“ und Varianzbreite von EHEC-Bakterien durch den horizontalen Gentransfer erklärt [4]. Auch die Tatsache, dass die Shigatoxinbildung der EHEC-Erreger stets mit der Freisetzung ihrer shigatoxinbildenden Bakteriophagen einhergeht (was auch ein methodisches Problem darstellen kann), führt zu einer Ausbreitung dieses Pathogenitätsmoduls innerhalb der sie umgebenden E.-coli-Flora. Das könnte auch erklären, warum heute öfter shigatoxinbildende E.-coli-Varianten erfasst werden, die zum Teil weniger pathogen sind (vgl. Tabelle 2, 3. Zeile, E. coli O8:H32 stx2).

Wie Abb. 1 zeigt, ist die Rangliste der EHEC-Varianten praktisch seit Jahren sehr ähnlich, wenn auch innerhalb der Serotypen Schwankungen in ihrer Inzidenz auftreten. Während Stämme des Serotyps O157:H7 eher rückläufig sind, scheinen Stämme der Serovare O26:H11 und O103:H2 auf dem Vormarsch zu sein. Sie sind allerdings durch die klinisch weniger virulente Variante stx1 ausgezeichnet (Tabelle 2). Von großer klinischer und epidemiologischer Bedeutung wäre es deshalb, wenn stx2-Abkömmlinge dieser Serovare nachgewiesen werden (stx2 besitzt bekanntlich eine hohe Virulenz (Tabelle 5)). Entsprechende Varianten konnten bereits bei O26:H11 beobachtet werden [19].

„Auch EHEC-Stämme mit unvollständigem Virulenzmuster führen zu Durchfallerkrankungen.“

Eine derartige Erregerdynamik erfordert eine serogruppenunabhängige bakteriologische Primärdiagnostik, die mit molekularen oder immunologischen Tech-

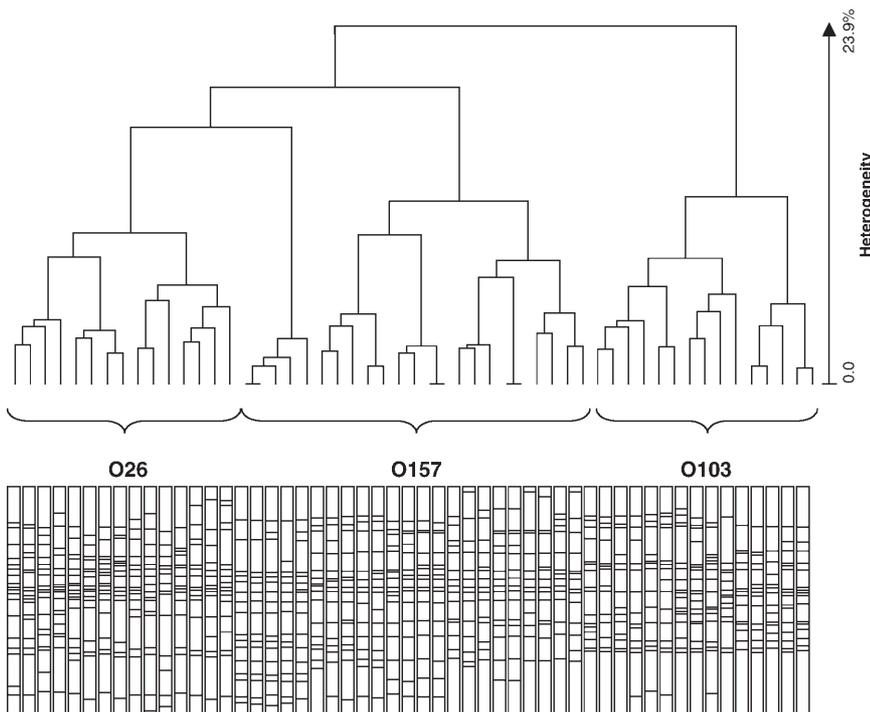


Abb. 2 ▲ Datenbankeinträge (PFGE-Fingerprints) des German PulseNet einiger EHEC-Bakterien und Vergleich von Stämmen der Serotypen O157:H7, O103:H2 und O26:H11

Tabelle 5

Shigatoxin-Genotypen (stx-Genotypen) bei EHEC-Isolaten von Patienten mit Durchfallerkrankungen oder mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) [14]

stx Genotyp	HUS		Durchfall	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
stx ₁	12	4	105	37
stx _{1c}	0	0	12	4
stx ₂	179	58	48	17
stx ₁ +stx ₂	29	8	11	4
stx _{2c}	11	4	19	7
stx ₁ +stx _{2c}	6	2	15	5
stx ₂ +stx _{2c}	73	24	17	6
stx ₁ +stx ₂ +stx _{2c}	1	0,3	4	1
stx _{2d}	0	0	15	5
stx ₁ +stx _{2d}	0	0	4	1
stx _{1c} +stx _{2d}	0	0	23	8
stx _{2e}	0	0	12	5
stx _{2f} ^a	0	0	0	0
Gesamt	311	100	285	100

^astx_{2f} kommt bei Tauben vor und wurde beim Menschen bisher noch nicht nachgewiesen.

niken zunächst auf den Nachweis der Shigatoxinbildung zielen muss [3]. Allerdings ist die Serotypie (ebenso wie auch die anderen Verfahren zur Subdifferenzierung und Klonalität) für epidemiologische Ermittlungen nach wie vor unerlässlich. Deshalb muss für die Primärdiagnostik, die vorwiegend vom niedergelassenen Laborbereich wahrgenommen wird, eine schnelle und für die Routine adäquate, kostengünstige und vor allem verlässliche Methodik zur Erfassung von EHEC-Bakterien in klinischen Proben angeboten werden [10]. Dabei reicht es nicht, nur die Shigatoxinogenität nachzuweisen. Erforderlich ist im Sinne der Falldefinitionen auch die Erregerisolierung [9]. Das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger in Wernigerode und Hamburg steht dann zur weiteren Subtypisierung zur Verfügung.

Die häufig vorgeschlagene Unterscheidung von humanpathogenen (auch als „EHEC im engeren Sinne“ bezeichnet) und apathogenen („verbraucherfreundlichen“) Stämmen (auch manchmal als „STEC, VTEC“ bezeichnet) ist aus humanmedizinischer Sicht abzulehnen. Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, führen auch Stämme mit unvollständigem Virulenzmuster (z. B. Fehlen der Pathogenitätsinsel LEE) zu sporadischen Durchfallerkrankungen des Menschen, besonders im Erwachsenenalter. Auch hat die Sequenzanalyse des EHEC-Ge-

noms bereits jetzt zur Identifizierung weiterer potenzieller Virulenzfaktoren geführt, deren Bedeutung für die Erkrankungen des Menschen noch zu sichern ist (vgl. Tabelle 1). Dem trägt schließlich auch das Infektionsschutzgesetz Rechnung, das eine Meldung für EHEC-Fälle vorsieht und diese gemäß der Falldefinitionen als shigatoxinbildende *E. coli* definiert [9].

Die Variabilität der EHEC-Bakterien und die genetische Mobilität ihrer Virulenzfaktoren führen zur kontinuierlichen Entstehung neuer Erregertypen und Klone mit modulartiger Kombination dieser Faktoren [4]. Hierdurch sind die Bakterien in der Lage, sich schnell den verschiedenen Umweltbedingungen anzupassen. Das Auftreten von EHEC-Infektionen erfordert somit auch zukünftig eine vollständige mikrobiologische Diagnostik und eine unverzügliche Meldung an das zuständige Gesundheitsamt. Nur so können Ausbrüche schnell erfasst und sofort geeignete antiepidemische Maßnahmen eingeleitet werden. Beides ist zur Gewährleistung der Lebensmittelsicherheit und zum Schutz unserer Bevölkerung wichtig.

Danksagungen. Diese Untersuchungen wurden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Verbundprojekt, Forschungsnetzwerk „Emerging food borne pathogens in Germany“ Förderkennzeichen 01K19901 und durch den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Für die exzellente technische Hilfe bei der Durchführung der Arbeiten danken wir den MTA Dagmar Busse, Gerlinde Bartel, Sieglinde Schidlo, Karin Siebert, Ute Siewert, Evelyn Skiebe, Wiebke Streckel, Maria Stöckel, Ute Strutz und Christel Rackwitz.

Tabelle 6

Auftreten von Gruppenerkrankungen^a durch EHEC im Jahr 2001

Monat	Ort (Bundesland)	Einrichtung	Serovar	Virulenzfaktoren
Januar	Halle/S. (ST)	Kindertagesstätte ^b	SF0157:H-	Stx2, LEE, Hly
April	Meißen (S)	Kindereinrichtung	074:H6	Stx2
Juli	Magdeburg (ST)	Kindertagesstätte	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
Juli	Halle/S. (ST)	Kindertagesstätte	026:H11	Stx1, LEE, Hly
Juli	Rostock (MV)	Kindertagesstätte	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
Juli	Meschede (NRW)	Kindergruppe ^c	0157:H7	Stx2, LEE, Hly
August	Warstein (NRW)	Kindergruppe	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
August	Erfurt (TH)	Kindergarten	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
August	Görlitz (S)	Kindertagesstätte	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
September	Rostock (MV)	Kindertagesstätte	0145:H-	Stx2, LEE, Hly
September	Erfurt (TH)	Gruppenerkrankung ^d	0157:H7	Stx1, Stx2 LEE, Hly
Oktober	Stuttgart (BW)	Kindergarten	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
November	Halberstadt (ST)	Kindergarten	0103:H2	Stx1, LEE, Hly
November	Bad Oldesloe (SL)	Kindergarten	0145:H-	Stx2, LEE, Hly
Dezember	Halle (ST)	Kindertagesstätte	0103:H2	Stx1, LEE, Hly

^aMindestens 3 Personen, ^bHUS-Fälle, Ursache für den Indexfall blieb unbekannt (Mensch-zu-Mensch-Infektkette), ^cBesuch auf dem Bauernhof, Rohmilchverzehr, ^dBesuch auf dem Bauernhof. Abkürzungen s. Tabelle 1.

Literatur

1. Paton JC, Paton AW (1989) Pathogenesis and diagnosis of shiga toxin producing-*E. coli* infections. *Clin Microbiol Rev* 11:450–479
2. Levine MM (1987) *Escherichia coli* that cause diarrhoea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J Inf. Dis* 155:377–389
3. Karch H (1996) Control of EHEC infection: the need for a network involving microbial laboratories and clinical and public Health institutions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:276–280
4. Brunder W, Karch H (2000) Genome plasticity in Enterobacteriaceae. *IJMM* 290:153–165
5. Bockemühl J, Karch H (1996) Zur aktuellen Bedeutung der enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) in Deutschland (1994–1995). *Bundesgesundhbl* 39:290–296
6. Bockemühl JJ, Karch H, Tschäpe H (1997) Infektionen des Menschen durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) in Deutschland 1996. *Bundesgesundhbl* 40:194–197
7. Bockemühl J, Karch H, Tschäpe H (1998) Zur Situation der Infektionen des Menschen durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) in Deutschland 1997. *Bundesgesundhbl* 41:2–5
8. Robert Koch-Institut (2000) Forschungsnetzwerk Lebensmittelbedingte Infektionen in Deutschland (gefördert durch das BMBF, FKZ: 01KI9901). *Epidemiol Bull* 1:3–5
9. Robert Koch-Institut (2000) Das neue Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsbl* 43:835–910
10. Fruth A, Richter H, Timm M et al. (2000) Empfehlungen zur Diagnostik der enterohämorrhagischen *Escherichia coli*- Bakterien (EHEC) – Stufenplan für klinische und epidemiologische Zwecke. *Bundesgesundheitsbl* 43:310–317
11. PulseNet (1999) Standardized molecular subtyping of foodborne bacterial pathogens by Pulsed-Field Gel Electrophoresis. CDC
12. Liesegang A, Sachse U, Prager R et al. (1999) Clonal diversity of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7/H⁻ in Germany – a ten year study. *Int J Med Microbiol* 290:269–278
13. Datz M, Janetzki-Mittmann C, Franke S, Gunzer F, Schmidt H, Karch H (1996) Analysis of the EHEC O157 DNA region containing lambdaoid phage gene P and Shiga like toxin structural gene. *Appl Env Microbiol* 62:791–797
14. Friedrich A, Bielaszewska M, Karch H (2002) Diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *J Lab Med* 26:183–190
15. Schmidt H, Zhang WL, Hemmrich U et al. (2001) Identification and characterisation of a novel genomic island integrated at selC in locus of enterocyte effacement-negative shiga toxin-producing *E. coli*. *Infect Immun* 69:6863–6873
16. Hansen-Wester I, Hensel M (2002) Genome based identification of chromosomal regions specific for salmonella spp. *Infect Immun* 70:2351–2360
17. Werber D (2001) Überregionaler Ausbruch durch EHEC des EC-Serovars O26. *Epidemiol Bull* 7:47–49
18. Robert Koch-Institut (2001) Risikofaktoren für sporadische EHEC-bedingte Erkrankungen: Deutschlandweite Fall-Kontroll-Studie läuft an. *Epidemiol Bull* 13:91–92
19. Zhang, WL, Bielaszewska M, Liesegang A, Tschäpe H, Schmidt H, Bitzan M, Karch H (2000) Shiga toxin-producing *E. coli* O26: chromosomal and plasmid characteristics and epidemiological significance. *J Clin Microbiol* 38:2134–2140
20. Oswald E, Schmidt H, Morabito S, Karch H, Marchés O, Caprioli A (2000) Typing of intimin genes in human and animal enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*: characterization of a new intimin variant. *Infection and immunity* 68:64–71

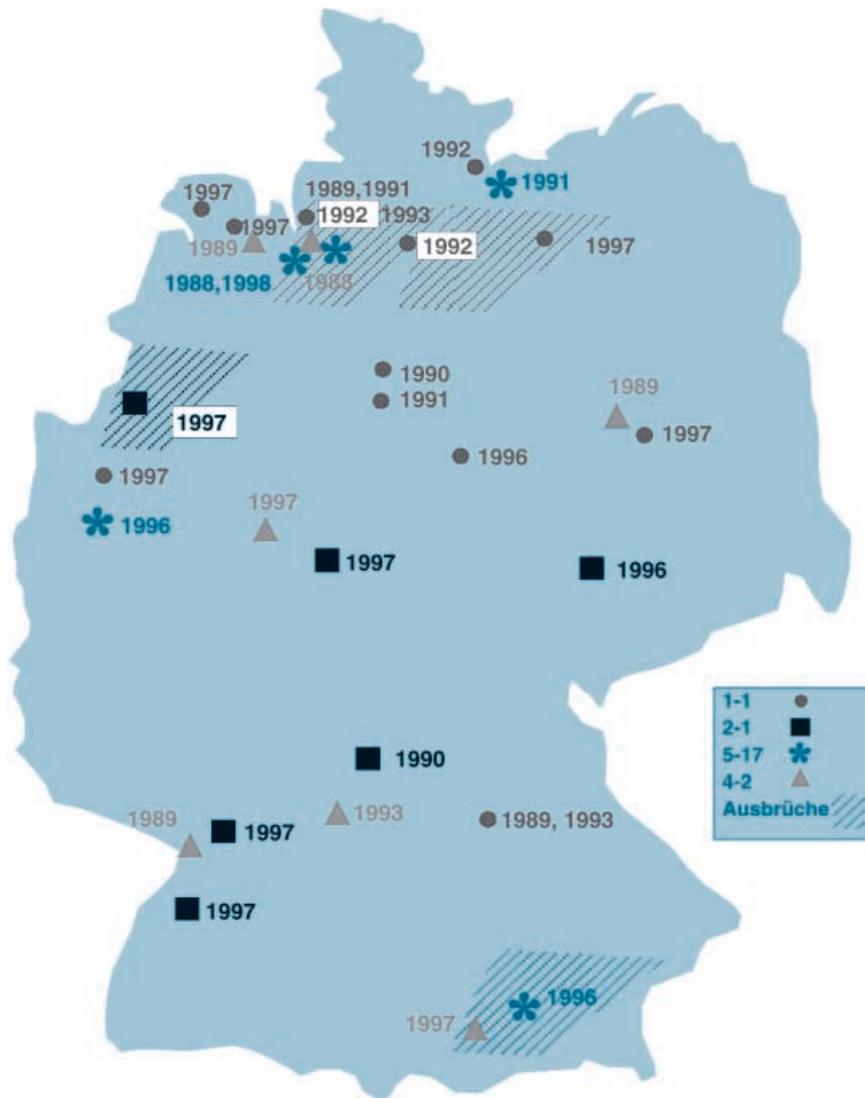


Abb. 3 ▲ Vorkommen einiger ausgewählter *E. coli* O157:H7/H⁻ Klone für 2001 in der Bundesrepublik Deutschland und Datum ihres Erstauftretens (Jahreszahl)

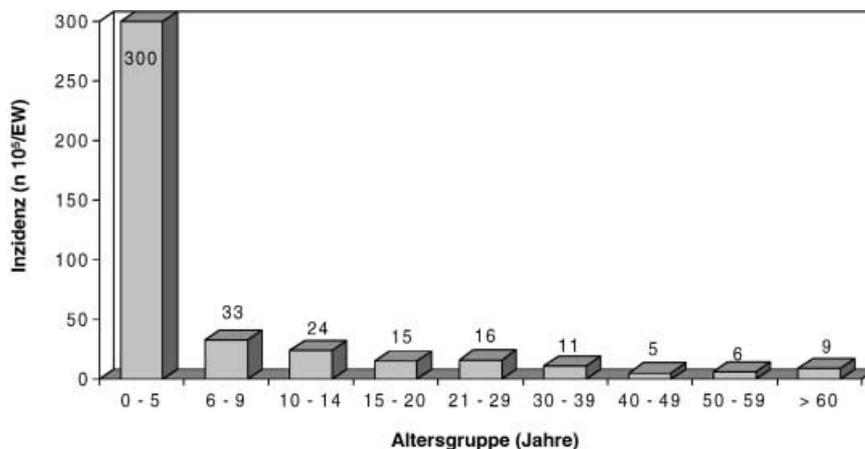


Abb. 4 ▲ Bevölkerungsbezogene Altersverteilung von EHEC-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland für das Jahr 2001