



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

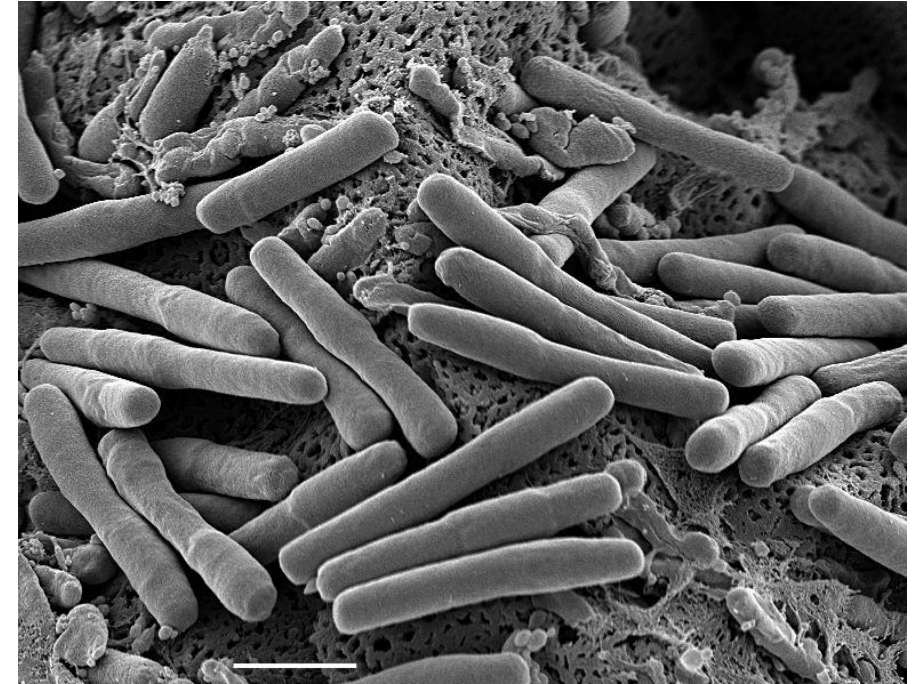
Gastrointestinale Infektionen durch bakterielle Erreger

Dr. med. Evelyn Heintschel von Heinegg
Institut für Medizinische Mikrobiologie



Clostridioides (früher Clostridium) difficile

- **Sporenbildner**, Gram-positiv
- Normalbesiedlung im Darm bei Kindern und Erwachsenen
- Nichttoxische *C. difficile* - Stämme bilden „Kolonisationsresistenz“
- **Toxine**: Pathogenitätsloci TcdA und TcdB im Genom sind verantwortlich für die Bildung von Enterotoxin/ToxinA bzw. Zytotoxin /Toxin B, binäres Toxin
- Besonders pathogen ist der **Ribotyp O27**:
 - > **bildet** Toxin A und B plus binäres Toxin



Clostridium difficile NCTC 13307 (Clostridien), Bakteriengruppe. Raster-Elektronenmikroskopie. Maßstab = 2 µm, Quelle: Norbert Bannert, Kazimierz Madela/RKI www.rki.de

Clostridioides difficile – assoziierte Erkrankungen (CDAD)

Nach antibiotischer oder antineoplastischer Therapie bzw. Protonen-Pumpen-Hemmer (PPH)-Therapie

- **Pseudomembranöse Kolitis**, milde bis blutige Diarrhoe
- **Komplikationen:** Toxisches Megakolon, Darmatonie, akutes Nierenversagen
- **Therapie:** Absetzen der auslösenden Antibiotikatherapie dann Metronidazol oder Vancomycin sowie Fidamoxicin
- **Rezidive** nach Therapie beachten!!
- **Meldepflicht** nach IfSG bei Erkrankung und Tod beachten!

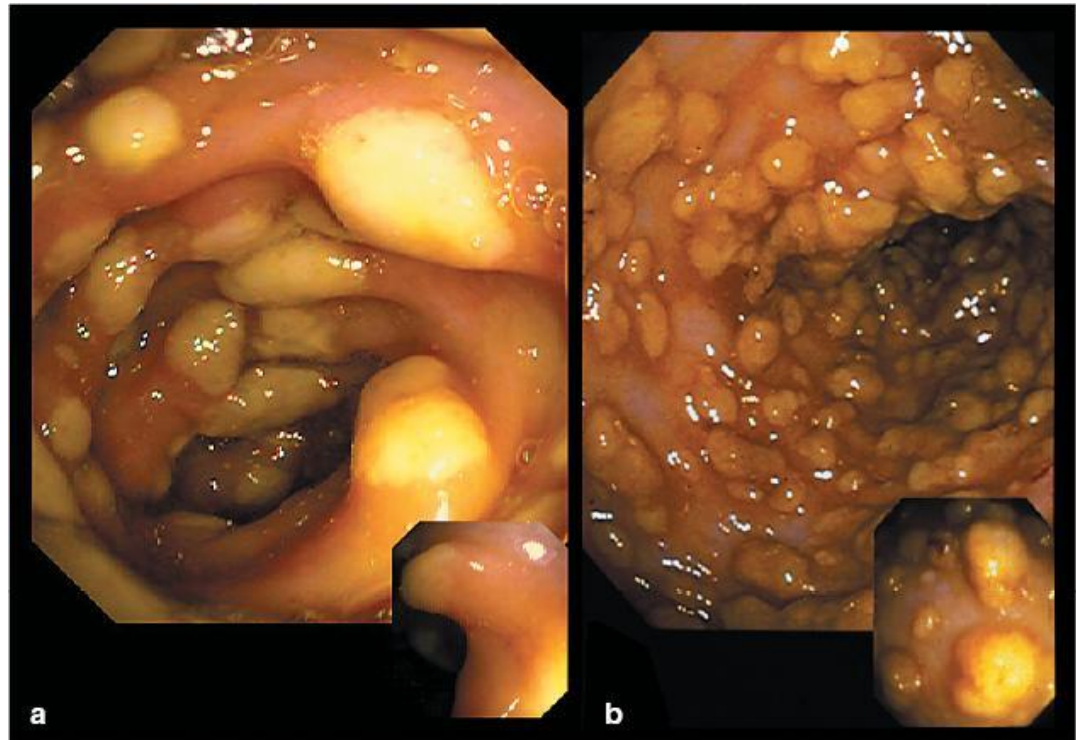


Abbildung 1: Endoskopische Bilder aus dem Sigma von 2 CDAD-Patienten. Deutlich sind die typischen Pseudomembranen, die unterschiedlich groß sein können (Abbildung a und b), zu sehen.

Quelle: DOI 10.17886/EpiBull-2016-026

Clostridioides difficile Diagnostik


- Bei symptomatischen Patienten!! **Frische Stuhlprobe** ins Labor !
Transport/Lagerung bis 6h, gekühlt bis 24h
- Diagnostik-Algorithmus: Flüssiger Stuhl?
- **Schneller Suchtest:** Leukozyten i. Stuhl
- **Antigennachweis:** *C. difficile*- Glutamatdehydrogenase (-GDH), „common antigen“ mittels Immunchromatographie (DIC), EIA oder PCR direkt aus Stuhl
- **Toxinnachweis:** *C. difficile* Toxin A/B mittels Direkter Immunchromatographie (DIC), EIA oder PCR
- **Wenn negativer Toxin-Test:**
Kultur: nach Alkoholbehandlung auf Selektivmedium 24h bis 48 h bei 35 – 37 °C
Kulturen mit *C. difficile* -Ag Latex-Test oder MALDI-TOF MS bestätigen.
- Verdacht auf Infektion durch *C. difficile* -Ribotyp O27? PCR-Bestätigung
- **Meldepflicht** der schweren Erkrankung und des Todes nach IFSG beachten!



Lebensmittelvergifter > Enterotoxinbildner

- ***Staphylococcus aureus***:
 - Thermostabile Enterotoxine,
 - Erbrechen, Durchfälle, Inkubationszeit 1-6 h
- **Sporenbildner**:
 - ***Bacillus cereus*: aerob**
 - Hitzelabiles Enterotoxin, Inkubation 1-5 h und Dauer 6 bis 24h, Übelkeit, Erbrechen
 - ***Clostridium perfringens*: anaerob**
 - Enterotoxin, Inkubationszeit 8-16 h, Durchfälle
 - ***Clostridium botulinum*: anaerob**
 - Hitzelabile Toxine A-G, Neurotoxin,
 - Inkubationszeit 12 bis 72 h,
 - Doppelbilder, Schluckstörung
 - Toxin nicht im Stuhl sondern im Serum nachweisbar

Die Gattung Yersinia

Die Guten	Die Schlechten	Die Hässlichen
<p> <i>Y. aldovae</i> (RG 1) <i>Y. aleksiciae</i> (RG 2) <i>Y. bercovieri</i> (RG 1) <i>Y. entomophaga</i> (RG 1) <i>Y. frederiksenii</i> (RG 2) <i>Y. intermedia</i> (RG 2) <i>Y. kristensenii</i> (RG 2) <i>Y. massiliensis</i> (RG1) <i>Y. mollaretii</i> (RG 1) <i>Y. nurmii</i> (RG 1) <i>Y. pekkanenii</i> (RG 1) <i>Y. rhodei</i> (RG 1) <i>Y. ruckeri</i> (RG 1) <i>Y. similis</i> (RG 2) <i>Y. enterocolitica</i> Biotyp 1A (RG 2) </p>	<p> <i>Y. enterocolitica</i> Biotyp 1B, 2, 3, 4, 5 Serotyp O:3, O:5,27, O:8, O:9 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> </p>	<p> <i>Yersinia pestis</i> Biologischer Kampfstoff Klasse A Biosafety-Level 3 </p>  <p> https://wehrmed.de/veterinaermedizin/die-pest-ein-kalkulierbares-risiko-fuer-das-militaer.html </p>
Darmflora	verursachen Yersiniosen	Pest „Der schwarze Tod“

Yersinia spp.

- *Y. pestis*
 - *Y. enterocolitica*
 - *Y. pseudotuberculosis*
- benannt nach Alexandre Yersin
Familie Enterobacterales

- Häufigste Erreger von Yersiniosen:

***Y. enterocolitica* Serogruppe O:3 und O:9, ca. 2500 Erkrankungen pro Jahr.**

- **Virulenzfaktoren:** Biotypen unterschiedlich pathogen, Virulenzplasmide (Yops), Enterotoxin, Invasin
- **Inkubationszeit:** 4-7 Tage
- **Erkrankungsdauer:** Dauer 1 Tage bis 2 Wochen
- **Übertragungsweg:** fäkal-orale Übertragung, kalte Jahreszeit, Schweinefleisch
- **Ausscheidung:** 14 bis 90 Tage
- **Psychrophil:** Wachstum bei 0°C bis 42°C, optimal 28°C, unter 30°C beweglich

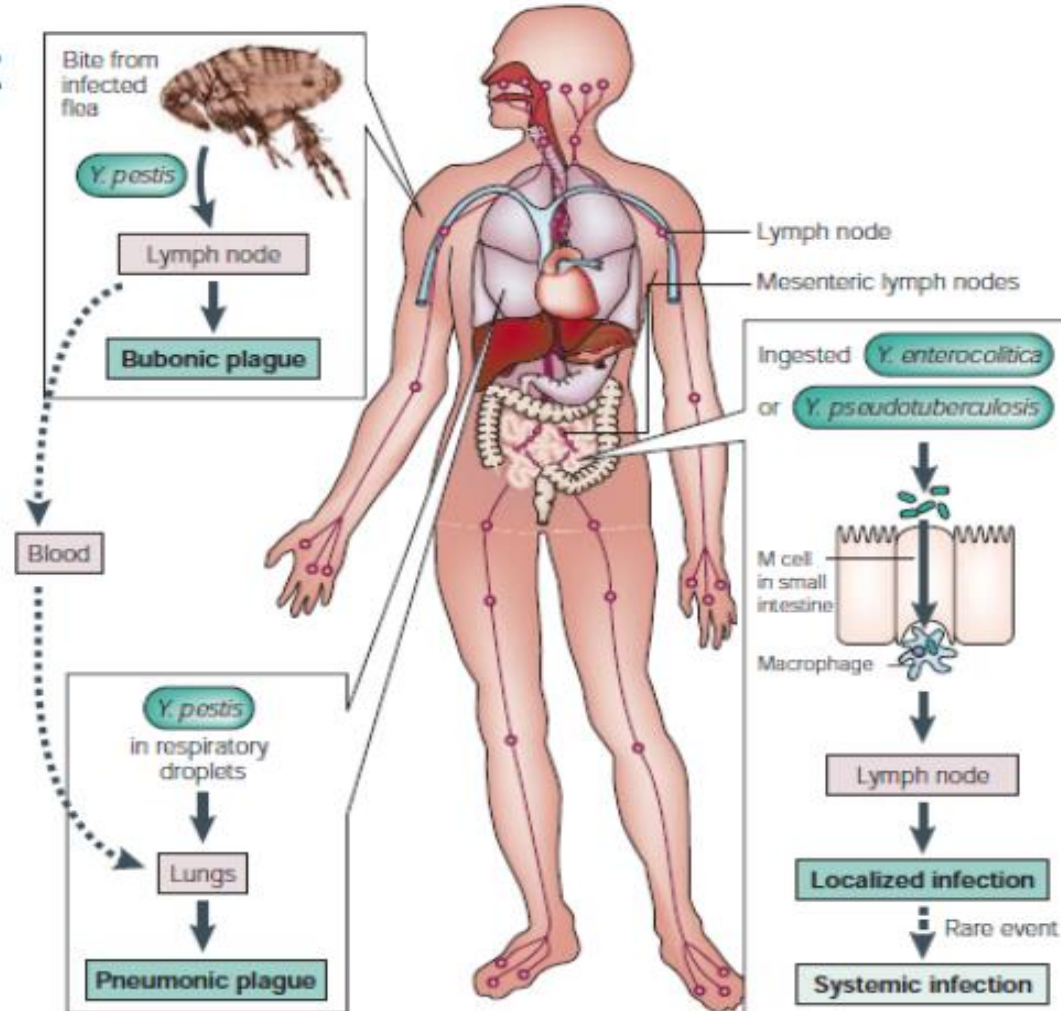


Infektionswege bei der Pest und Yersiniose

Pest

Floh wird von *Y. pestis* nicht abgetötet, *Y. pestis* ist Urease-negativ !

Bakterien bilden Biofilm, der den Weg zum Magen blockiert.



Yersiniose

Figure 2 | Steps in the transmission of the pathogenic yersiniae in humans. *Y. pestis* has a
 McNally et al., 2016, Nature Reviews Microbiology 14:177-90

Yersiniose-Erkrankung

- **Leitsymptome:** blutige Diarrhoe, Fieber (Kinder, Erwachsene > 30 Jahre)
- **Pathogenese:** Tropismus zum lymphatischen System
- **Komplikationen:** mesenteriale Lymphadenitis bzw. Pseudoappendizitis (Erwachsene) , Mikroabszesse, Sepsis, Myokarditis
- **Folgeerkrankungen:** reaktive Arthritis (HLA B27 positive Menschen)
- Erythema nodosum (Entzündung des Unterhautfettgewebes)
- **Therapie:** symptomatisch, bei schweren Verläufen Antibiotika nach Empfindlichkeitsprüfung

Erythema nodosum= Knotenrose

Schmerzhafte Entzündung des Unterhautfettgewebes an Unterschenkelstreckseiten, Knie, Knöchel

Allergische Überreaktion TypIII

In Zusammenhang mit

- Sarkoidose
- Löfgren-Syndrom
- Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Rheumatischem Fieber
- Arzneimitteln

- **Tuberkulose**
- **Streptokokken**
- **Yersinien**
- **Chlamydien**
- **Campylobacter jejuni**
- **Bartonellose**
- **Toxoplasmose**

Erythema nodosum

Figure 1. Distribution of confirmed yersiniosis cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2020



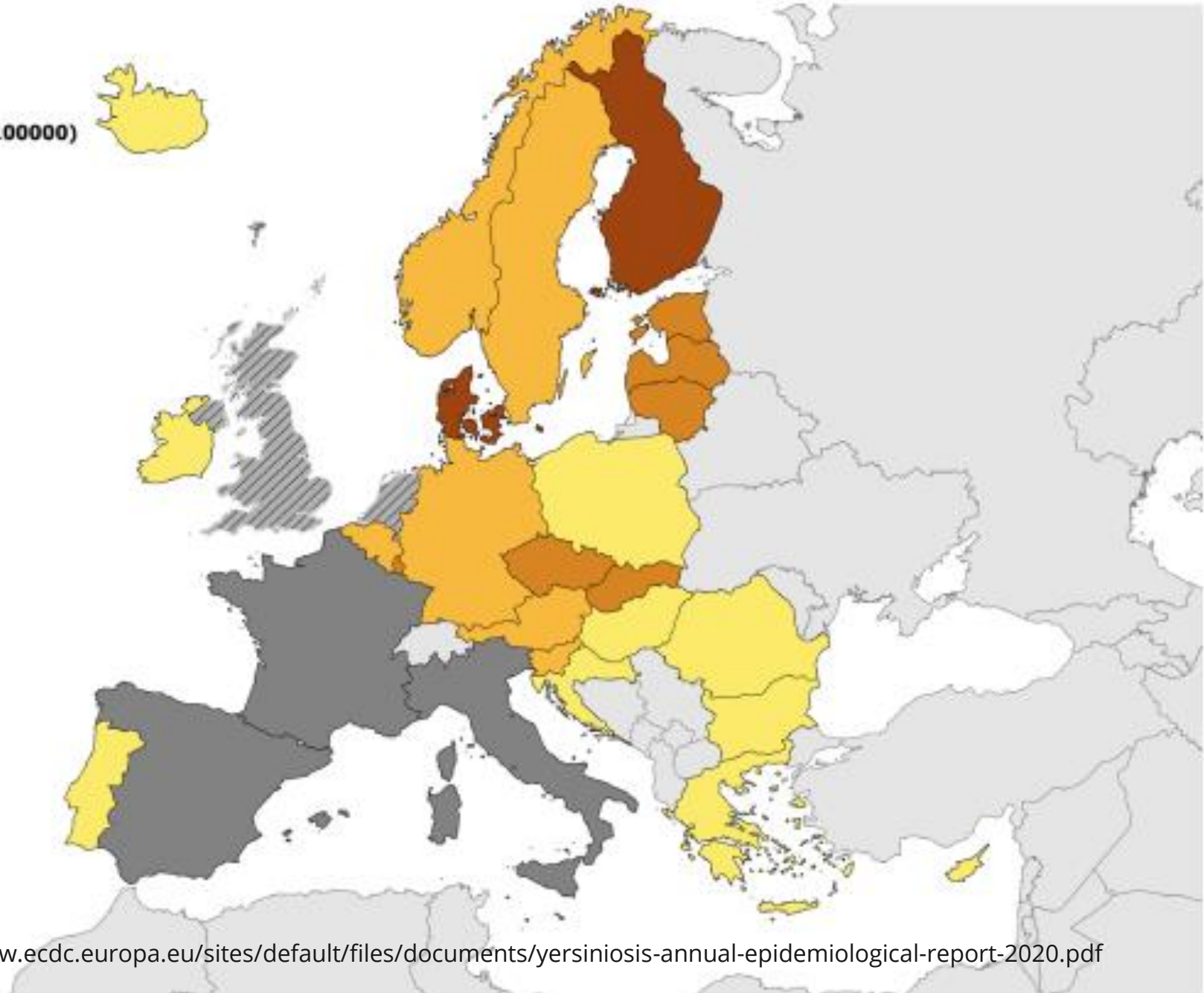
Notification rate (N/100000)

- 0.00–0.99
- 1.00–2.49
- 2.50–4.99
- 5.00–9.99
- ≥10.00

- Not calculated
- No data reported
- Not included

Countries not visible in the main map extent

- Luxembourg
- Malta

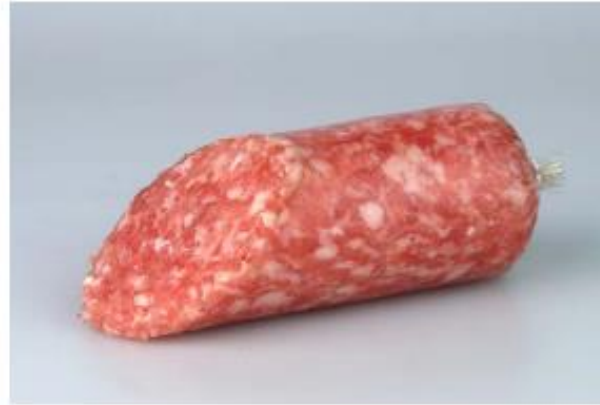


<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/yersiniosis-annual-epidemiological-report-2020.pdf>

ECDC. Map produced on: 15 Nov 2021



Yersinien in Lebensmitteln



Yersinien-Diagnostik

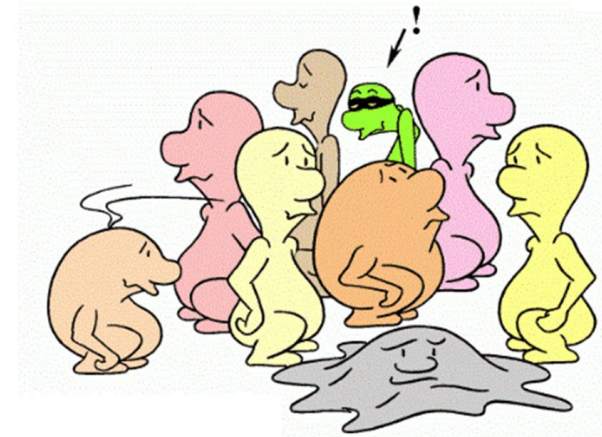
- Selektive Kälteanreicherung bei 4°C über 7 Tage
- **Schnellnachweis** über PCR
- **Kultur**: Stuhl, Blut, Lymphknoten, Biopsie, Eiter, Lebensmittel, Wasser
Blutagar und Selektivnährmedien **bei 28°C** für 18 bis 48 h
- **Serotypisierung** über O-Antigen: O:3; O:9; O:5,27 ; O:8
- **Antikörpernachweis** in Widal-Agglutination, ELISA und Immunoblot
- **Meldepflicht** nach § 7 IfsG beachten!

Darmpathogene *Escherichia coli*

- Gram-negative Stäbchen, beweglich
- gehören **nicht** zur physiologischen Darmflora
- **ca. 1000- 10.000 Erkrankungen pro Jahr** in Deutschland gemeldet
 - **EHEC** (Serotyp O:157:H7): Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) durch Shiga-Like-Toxin (SLT)
 - **EPEC** und **ETEC**: Wässriger Durchfall, Cholera-ähnlich
 - **EIEC**: Ruhr-ähnliches Krankheitsbild
 - **EaggEC/DAEC**: EHEC-ähnliches Krankheitsbild, wässriger Durchfall, blutig, persistierend
 - **VTEC**: Verotoxinbildende E.coli



GRAUSAMER FÖLTERMORD:
ERSCHLAGEN, ZERHACKT UND
IN DEN EIGENEN DARM GESTOPFT. ♡



Die meisten, aber nicht alle Mikroben sind harmlos.

ExPEC -> die **Mutanten** unter den E. coli-Bakterien

Dokumentierte Übertragungsvehikel für pathogene *E. coli* -Stämme

- Schmierinfektionen und kontaminierte Nahrungsmittel
- Rinderhack, Wildtierfleisch, Salami, Radieschen, Tomaten, Salat, Kaviar
- Cidre
- Milch (unpasteurisiert)
- Wasser (Schwimmbad)
- 2011 kontaminierte Bockshornklee-Sprossen



Cave: niedrige Infektionsdosis bei EHEC



Darmpathogene *Escherichia coli* – Stämme Diagnostik

- **Proben:** Stuhl oder Dünndarmsekret
- **Erregeranzucht** auf Differential-Selektiv-Nährboden für *Enterobacterales* (MacConkey-Agar)
- **Biochemische Differenzierung** und serologische **Typisierung** mittels O-Antigen, PCR
- **Toxinnachweis** per ELISA, Zellkultur oder molekularbiologischem Nachweis (PCR) direkt aus dem Stuhl oder nach Kulturanreicherung.
- **Meist keine Antibiotikatherapie!!!**
- **Meldepflicht** nach § 6 und 7 IfsG!

Shigella spp.

- Gramnegativ, unbeweglich, obligat humanpathogen, 50 Serovare,
- **Häufig** *S. sonnei* , *S. flexneri* (häufig), *S. boydii*, *S. dysenteriae*,
- Ca. 550 Erkrankungen in Deutschland im Jahr 2014
- **Pathogenese**: Virulenzplasmid T3SS vermittelt Invasion in Darmmukosa durch Protein-verdauendes Enzym (Vir A), Shigatoxin bewirkt Hämolyse
- **Inkubationszeit** 12 bis 96h
- **Dauer** der Erkrankung: bis zu 14 Tage
- **Leitsymptom** : Darmkrämpfe, blutiger Stuhl durch akut, ulzerierende Bakteriendysenterie (Shigellen-Ruhr)
- **Quelle**: Nahrungsmittel, fäkal- orale Übertragung, Fliegen
- **Komplikation**: Peritonitis, postinfektiöse reaktive Arthritis
- **Diagnostik**: Kultur, PCR, selten Antikörper nachzuweisen
- **Meldepflicht** nach IfsG beachten!

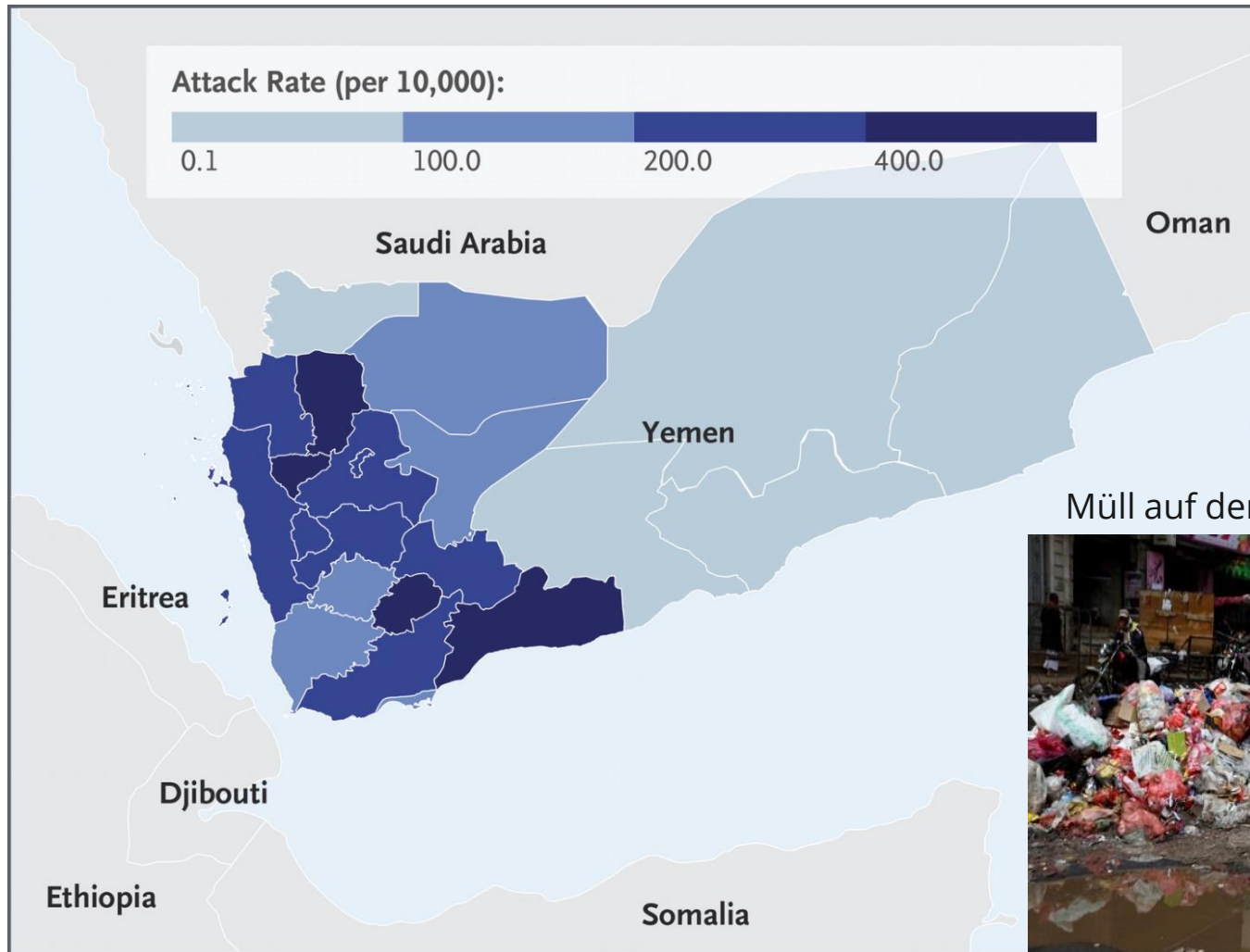
Cholera

- *V. cholerae* Serogruppe O:1, Biotyp cholerae, Biotyp Eltor,
- *V. parahaemolyticus*
- Obligat humanpathogen
- Kommaförmig, polar begeißelt, Gram-negativ, halophil
- **Cholera Toxin (ctx): Exotoxin**, besteht aus 2 Anteilen A und B



<http://who.int/cholera/publications/>

„Cholera in Yemen — An Old Foe Rearing Its Ugly Head“



Müll auf den Straßen von Sanaa



In **September 2017**, the World Health Organization announced that there have been about **700,000 cases and more than 2000 deaths** from cholera (in addition to the 10,000 other deaths caused by the conflict).

Quelle: Firdausi Qadri, Ph.D., M.D., Taufiqul Islam, M.B.B.S., M.P.H., and John D. Clemens, M.D.

Quelle: reuters / tagesschau.de

N Engl J Med 2017; 377:2005-2007 [November 23, 2017](#) DOI: 10.1056/NEJMp1712099

Cholera

- **Leitsymptom:** Wäßrige Diarrhoe, Erbrechen, kaum Fieber
- **Inkubationszeit** : 2 -3 Tage
- **Dauer:** 7 bis 10 Tage
- **Quelle:** Wasser, Meeresfrüchte
„non-culturable“- Form
- **Diagnostik:** Mikroskopie, Kultur aus Stuhl, Duodenalsaft und Erbrochenem auf Medien mit erhöhtem Kochsalz- und hohem pH-Gehalt
- **Meldepflicht** nach IFSG bei Verdacht beachten!
- **Inaktivierte Cholera-Vakzine** 2 Dosen per os



Lebensmittel-Tipps - nicht nur für Studierende

- ✓ Temperaturempfehlungen auf den Packungen beachten.
- ✓ Lebensmittel möglichst am Einkaufstag verbrauchen, wenn die Kühltemperaturen im Haushalt nicht eingehalten werden können.
- ✓ Reste gegarter Speisen und aus geöffneten Verpackungen im Kühlschrank aufbewahren und innerhalb von zwei bis drei Tagen verbrauchen.
- ✓ Gefrorene Lebensmittel im Kühlschrank auftauen, um die Keimvermehrung auf den Lebensmitteloberflächen zu reduzieren.
- ✓ Kühlschranktemperatur auf maximal 7 °C (besser unter 5 °C) einstellen, Temperatur regelmäßig an verschiedenen Stellen innerhalb des Kühlschranks überprüfen.
- ✓ Kühlschrank nicht zu voll packen, damit die kühle Luft zwischen den Lebensmitteln ausreichend zirkulieren kann.
- ✓ Kühlschrank bei Bedarf abtauen und mehrmals im Jahr von innen reinigen.

Verzehr fertige Speisen auch bei Veranstaltungen im Freien (zum Beispiel Grill- oder Gartenfeste, Picknick) bis zum Verzehr ausreichend kühlen!

WHO Film zu 2015 Programm Food Safety



Food safety programs HACCP

HACCP stands for **Hazard Analysis and Critical Control Point**.

Food safety programs:

- identify potential Hazards that may occur in all food handling operations carried out in the business
- identify where these hazards can be Controlled
- monitor these Control methods
- provide corrective actions when a hazard is found to be not under control
- establish, document and verify detailed Pre-requisite programs
- be regularly reviewed for adequacy (at least every 12 months).

[ONkKy68HEIM - YouTube](#)

Internet- Fundstellen für weitergehende Informationen

- Clostridioides difficile
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/C/Clostridium_difficile/Clostridium_difficile.html?cms_box=1&cms_current=Clostridioides+%28fr%C3%BCher+Clostridium%29+difficile&cms_lv2=2393682
- Cholera https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/R/Reiseassoz/reiseassoziiert_node.html
- EHEC
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC.html?cms_box=1&cms_current=Enteroh%C3%A4morrhagische+E.+coli+%28EHEC%2C+STEC%2C+VTEC%29%2F+H%C3%A4molytisch-ur%C3%A4misches+Syndrom+%28HUS%29&cms_lv2=2399482
- Shigellose https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/S/Shigellose/Shigellose.html?cms_box=1&cms_current=Shigellose&cms_lv2=2382732
- Yersinien
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/yersinien-in-lebensmitteln-empfehlungen-zum-schutz-vor-infektionen.pdf>
- Enterotoxinbildner *S.aureus*
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html#doc2373986bodyText10
- Food and Drug Administration. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. Second Edition. [chapter title, pp. ____]. 2012.
<https://www.fda.gov/media/83271/download>
- **Auch interessant:** McNally, A., Thomson, N., Reuter, S. et al. 'Add, stir and reduce': Yersinia spp. as model bacteria for pathogen evolution. Nat Rev Microbiol 14, 177–190 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.29>

**Wissensziele,
die anhand des
Vortrags und
durch
Eigenstudium
für die Prüfung
selbst
erarbeitet
werden
können.**

- Bei welchen Darmerkrankungen sind Toxinnachweise direkt aus der Stuhlprobe sinnvoll?
- Schildern Sie den Krankheitsverlauf bei Typhus?
- Bei welchen infektiösen Darmerkrankungen kann es sinnvoll sein, Antikörper im Serum nachzuweisen und bei welcher Erkrankung nicht?
- Welche darmpathogenen Bakterien werden durch Tiere oder Tierprodukte übertragen, sind also eine Zooanthroponose bzw. Zoonose?
- Welche Erreger sind typischerweise die Verursacher einer mesenterialen Lymphadenitis?
- Fragen an die Dozentin: evelyn.heintschelvh@uk-essen.de