



Dr. Rolf Steinmüller
Neogen Corporation
Auchincruive Ayr KA6
5HW Scotland UK
E-Mail: r.steinmueller
@neogeneurope.com

Escherichia coli (Teil 2)

Gesundheitlich bedenkliche *E.coli*-Stämme

Nicht alle *Escherichia coli* sind gesundheitlich unbedenklich. Neben den apathogenen Darm-Kommensalen, die weit über 90 % dieser Spezies ausmachen, gibt es auch pathogene Formen [1–5], die intestinale Infektionen, aber auch extraintestinale Erkrankungen auslösen können. Besondere Bedeutung haben die Enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) erlangt: In weniger als 30 Jahren haben sich diese Erreger weltweit ausgebreitet und sind inzwischen in Deutschland der zweithäufigste bakterielle Enteritiserreger des Menschen [1].

1 Einleitung

Infektionen durch *E. coli* entstehen zum einen außerhalb des Darms (extraintestinal), wenn Bakterien der eigenen Darmflora in Körperbereiche gelangen, wo sie normalerweise nicht vorkommen (s. Teil 1 dieses Beitrags in [6]). Ferner kommen auch darmpathogene Stämme vor. Diese obligat pathogenen *E.-coli*-Stämme gehören nicht zur physiologischen Darmflora. Sie verursachen regelmäßig Magen-Darm-Erkrankungen und werden unter dem Begriff Enterovirulente *E. coli* (EVEC) zusammengefasst.

Berichtigung

Im ersten Teil des Beitrages zu *E.coli* [Ernährungs Umschau Heft 4/2010] findet sich in Tabelle 1 auf Seite B14 zu *Escherichia coli* irrtümlich die Angabe „gram-positiv“. Richtig ist, das *E. coli* zu den gram-negativen Bakterien gehört, wie es im gesamten übrigen Text des Beitrages auch korrekt angegeben ist. Wir danken unseren aufmerksamen Lesern für diesen Hinweis.

2 Klassifizierung pathogener *E.coli*

Die pathogenen *E.coli*-Varianten besitzen im Unterschied zu der harmlosen Darmform spezielle genetische Elemente, die für eine Anzahl von spezifischen Pathogenitätseigenschaften kodieren [7–9]. Sie werden als Pathovare der Art *E.coli* bezeichnet.

ExPEC – Extraintestinale *E. coli*

Bei den Infektionen durch ExPEC handelt es sich meist um Harnwegsinfektionen (HWI). Weitere häufige extraintestinale Infektionen sind Pneumonien, Wundinfektionen, Peritonitis und die Neugeborenenmeningitis [11]. ExPEC werden zudem häufig als Ursache septischer Krankheitsbilder identifiziert, die oft von einem primä-

Abkürzung	Pathovar-Bezeichnung	Klinisches Bild	Lebensmittelhygienische Bedeutung
intestinale <i>E. coli</i> (IPEC)			
EHEC	enterohämorrhagische <i>E. coli</i>	Blutiger Durchfall, (HC ¹) und die postinfektiösen Syndrome HUS ² und TTP ³	+++
ETEC ²	enterotoxische <i>E. coli</i>	Cholera-ähnliche Durchfälle, Reisediarrhö	++
EIEC	enteroinvasive <i>E. coli</i>	Ruhr-ähnliche Diarrhö	+
EPEC	enteropathogene <i>E. coli</i>	Säuglingsdiarrhö	+
VTEC / STEC	verotoxinogene <i>E.coli</i> Shigatoxin-bildende	Einige Stämme: Diarrhö, selten HC ¹ , HUS ² ,TTP ³	++
EAggEC / EAEC	enteroaggregative <i>E. coli</i> (auch EAEC)	persistierende Diarrhö, Reisediarrhö	+
DAEC	diffuse-adhärente <i>E. coli</i>	infantile Diarrhö	–
NTEC	nekrotoxische <i>E. coli</i>	Diarrhö, extraintestinale Erkrankungen	–
CDEC / DHEC	cytolethal distending toxin-producing <i>E.coli</i>	(infantile Diarrhö)	
extraintestinale <i>E.coli</i> (ExPEC)			
UPEC	uropathogene <i>E. coli</i>	Harnwegsinfekte	–
NPEC	nephropathogene <i>E. coli</i>	Pyelonephritis	
SPEC	septisch-meningitale pathogene <i>E. coli</i>	Sepsis, Meningitis	–

lebensmittelhygienische Bedeutung: – nicht gegeben, + gering, ++ bedeutend, +++ sehr bedeutend
¹hämorrhagische Colitis; ²hämolytisch-urämisches Syndrom; ³thrombotisch-thrombozytopenische Purpura;

Tab. 1: Nomenklatur und Einteilung von gesundheitlich bedenklichen *E.coli*-Stämmen (mod. n. [10])

ren Harnwegsinfekt ausgehen. Anhand der hervorgerufenen Infektion können ExPEC in Pathotypen wie uropathogene *Escherichia coli* (UPEC), nephropathogene *E. coli* (NPEC) und sepsisassoziierte *E. coli* (sepsis-associated pathogenic *E. coli*, (SPEC) unterteilt werden (s. Teil 1 in [6]).

IPEC – Intestinale virulente *E. coli*

Bei allen intestinal pathogenen *E. coli* wird die Infektion im Allgemeinen über die orale Aufnahme kontaminierter Speisen oder kontaminierten Wassers verursacht. Für die Pathogenität spielen Adhäsine und Toxine eine bedeutende Rolle. Ein Großteil der kodierenden Virulenzgene sind in sog. Pathogenitätsinseln auf dem Bakteriengenom oder auf Plasmiden organisiert [14].

Unter dem Begriff **EVEC** (Enterovirulente *E. coli*) werden jene *E. coli* Pathogruppen zusammengefasst, die in der Lage sind, Magen-Darm-Erkrankungen beim Menschen hervorzurufen [10]. Eine Übersicht der hierzu ge-

hörenden Untergruppen zeigt  Tabelle 1. Diese *E. coli*-Stämme verursachen regelmäßig intestinale Erkrankungen wie (Reise-)Diarrhö und Enteritis bei Kindern [15–17]. „Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind alle darmpathogenen *E. coli* meldepflichtig [18].“

Verotoxin-bildende *E. coli* (VTEC)

E. coli sind beim Menschen und fast allen Säugetieren Teil der physiologischen Darmflora. Wiederkäuer, speziell Rinder, bilden das Reservoir für eine Gruppe gesundheitlich bedenklicher *E. coli*-Stämme, die enterovirulenten **Verotoxin-bildenden *E. coli* (VTEC)**. Eine Infektion des Menschen mit VTEC resultiert zumeist durch den direkten Kontakt zu Rindern bzw. anderen Wiederkäuern sowie durch die Aufnahme kontaminierter Lebensmittel. Die Übertragung von Mensch zu Mensch stellt ebenfalls einen wichtigen Infektionsweg dar [19].

Weitere Virulenzfaktoren

Bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen werden zu über 90 % *E. coli*-

Stämme isoliert, die das sog. *eae*-Gen (*E. coli* attaching and effacing) besitzen, das einen als Intimin bezeichneten Haftungsfaktor kodiert. Es vermittelt eine innige Verbindung der Bakterien mit der Mucosazelle des Darmtraktes, wobei der Bürstensaum irreversibel geschädigt wird. Dieses Gen ist bei bestimmten Serovaren wie O157:H7/H⁺ regelmäßig anzutreffen. Weitere Virulenzfaktoren liegen auf einer als LEE (Locus of Enterocyte Effacement) bezeichneten chromosomal verankerten Pathogenitätsinsel bzw. auf einem Virulenzplasmid.

3 Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC)

In den letzten Jahren haben vor allem Stämme des Pathovars EHEC (Enterohämorrhagische *Escherichia coli*) das Interesse der Wissenschaft und der Öffentlichkeit erlangt. Sie werden als eine der größten mikrobiologischen Herausforderung an die Lebensmittelindustrie seit dem Botulismus geschildert [28]. Diese Bedeutung spiegelt sich auch in der Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) wider: „*Escherichia coli*, enterohämorrhagische Stämme (EHEC)“ müssen getrennt von „*Escherichia coli*, sonstigen darmpathogene Stämme“ erfasst werden. Im Unterschied zu anderen diarrhöischen *E. coli*-Pathovaren weisen EHEC-Infektionen eine höhere Anzahl extraintestinaler Komplikationen auf, die mit einer hohen Letalität einhergehen.

Begriffsverwirrung – EHEC, STEC & VTEC

Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) sind eine hochpathogene Untergruppe der Verotoxin-bildenden *E. coli* (VTEC) und können beim Menschen folgenschwere Erkrankungen wie das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), die hämorrhagische Colitis (HC) und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) hervorrufen [28]. Diese klinischen Erscheinungen sind auch für die Namensgebung – Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) – verantwortlich, im Gegensatz zu den Virulenzfaktoren-

Verotoxin

VTEC besitzen typischerweise das Potenzial, Verotoxine zu bilden [20, 21]. 1977 beschrieben KONOWALCHUK et al. als erste das **Verotoxin (VT)**, welches zytotoxisch auf die Nierenzellen der grünen afrikanischen Meerkatze wirkt [22]. Im selben Jahr entdeckten O'BRIEN et al. ein dem Shiga-Toxin von *Shigella dysenteriae* Typ 1 sehr ähnliches Toxin bei EPEC-Stämmen und beschrieben es als **Shiga-like-Toxin (SLT)** [23]. Die Autoren um CALDERWOOD schlugen 1996 eine Vereinheitlichung der bis dato parallel verwendeten Toxinbezeichnungen VT und SLT vor [24]. Seither werden die Bezeichnungen Shigatoxin (Stx) – anstelle von Shiga-like Toxin (SLT) – und Verotoxin (Vtx) parallel und synonym verwendet. Die Toxin-produzierenden Stämme werden als **Shigatoxin-bildende *E. coli* (STEC)** oder **Verotoxin-bildende *E. coli* (VTEC)** und die Toxin-kodierenden Gene als *stx* bzw. *vtx* bezeichnet [10].

Bislang konnten bei VTEC eine Fülle von Virulenzfaktoren identifiziert werden, das namensgebende Verotoxin ist jedoch wohl der Hauptvirulenzfaktor. Es wirkt als starkes Zellgift und gilt neben dem Botulinum-Toxin und einigen Mykotoxinen als eines der potentesten natürlichen Toxine [25]. Zwei Hauptgruppen (VT1 und VT2, jeweils mit Subtypen) unterschiedlicher Virulenz lassen sich differenzieren [26, 27].

Verotoxin besteht aus einer A- und fünf B-Untereinheiten. Die B-Untereinheiten vermitteln die Bindung des Toxins an die Zielzellen [14], während die A-Untereinheit einen spezifischen Adenylrest der ribosomalen RNA hydrolysiert; dies ist letztlich für die Blockierung der Proteinsynthese und damit den Zelltod verantwortlich [1].

geprägten Bezeichnungen STEC und VTEC.

Über die exakte Definition EHEC in Abgrenzung zu den Begriffen STEC oder VTEC existieren kontroverse Auffassungen. So fordert LEVINE, dass diejenigen Stämme als EHEC zu bezeichnen sind, welche HUS oder HC verursachen, Verotoxine exprimieren, A/E-Läsionen (attaching and effacing) hervorrufen und ferner ein 60 MDa Virulenz-Plasmid besitzen [12]. Hingegen differenzieren NATARO und KAPER die Gruppe in „typische EHEC“, z. B. *E. coli* O157:H7, welche Verotoxine produzieren, A/E-Läsionen verursachen und ein 60 MDa Virulenz-Plasmid besitzen, und „atypische EHEC“, welchen mindestens eines der beiden letztgenannten Merkmale fehlt [14]. Das Robert Koch-Institut vertritt den Standpunkt, der Begriff EHEC sei synonym zu den Begriffen VTEC bzw. STEC. Dabei werden „EHEC im engeren Sinne“ als VTEC definiert, die in der Lage sind, bei Menschen typische Symptome wie Enteritis, hämorrhagische Colitis (HC), hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) zu verursachen. Indessen gebraucht das Infektionsschutzgesetz nur den Begriff EHEC, ohne diesen von den VTEC abzugrenzen. In der Amtlichen Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 64 Lebensmittel- und Futtermittel-Gesetzbuch (LFGB) werden EHEC als humanpathogene Untergruppe der STEC bzw. VTEC charakterisiert. Aus Sicherheitsgründen wird auch hier empfohlen, alle STEC bzw. VTEC als potenzielle EHEC zu betrachten.

EHEC Serovare

Seit 1983 wurden zunehmend Infektionen durch EHEC beobachtet. Seither sind weltweit eine Reihe von Ausbrüchen und sporadischen Erkrankungsfällen aufgetreten. In Deutschland wurden die ersten Erkrankungen 1985 nachgewiesen [1]. Das Serovar *E. coli* O157:H7 gilt als Prototyp dieser Pathogruppe [29, 30]. In Deutschland werden zunehmend auch Infektionen mit anderen Serovaren beschrieben: Im Jahr 2003 entfielen 78 % der nach IfSG

gemeldeten EHEC-Fälle (ohne HUS) sowie 12 % der HUS-Meldungen, mit Angaben zur Serogruppe, auf non-O157-VTEC.

4 Erkrankungen und Krankheitsbild

Im Jahre 1983 wurden in den USA erstmalig zwei Ausbrüche durch *E. coli* O157:H7 beschrieben. Bei 47 Menschen traten starke Bauchschmerzen, abdominale Krämpfe sowie wässrige, später blutige Diarrhö auf, in einigen Fällen auch Fieber [30]. Die als hämorrhagische Colitis (HC) bezeichnete Erkrankung wurde durch ungenügend erhitzte „Hamburger“ einer Fast-Food-Kette ausgelöst. Im selben Jahr stellten KARAMALI et al. (1983) erstmalig einen Zusammenhang zwischen VTEC und vereinzelt Fällen des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) dar [31].

Die klinischen Symptome einer EHEC-Infektion können sehr heterogen sein [32]. Bisweilen verlaufen diese klinisch unauffällig und bleiben daher oft unerkannt. Hingegen tritt die Mehrzahl der manifesten Erkrankungen als unblutiger, meist wässriger Durchfall in Erscheinung. Begleitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen und zunehmende Bauchschmerzen, seltener Fieber. Bei 10–20 % der Erkrankten entwickelt sich als schwere Verlaufsform eine hämorrhagische Colitis (Entzündung des Dickdarms) mit krampfartigen Abdominalschmerzen, blutigem Stuhl und teilweise Fieber [19].

YOPIS, also Säuglinge, Kleinkinder, ältere Menschen und abwehrgeschwächte Personen erkranken häufiger schwer. Gefürchtet ist das vor allem bei Kindern vorkommende hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), das durch die Symptome hämolytische Anämie (Blutarmut), Thrombozytopenie (Mangel an Thrombozyten, den Blutplättchen) und Nierenversagen bis zur Anurie (reduzierte Harnproduktion) charakterisiert ist. Derart schwere Komplikationen treten in etwa 5–10 % der symptomatischen EHEC-Infektionen auf und sind der häufigste Grund für akutes Nierenversagen im Kindesalter. Häufig kommt es dabei zur vorübergehenden Dialysepflicht, seltener zum irreversiblen Nie-

renfunktionsverlust mit chronischer Dialysepflicht. In der Akutphase liegt die Letalität des HUS bei ungefähr 2 % [19].

Die Infektionsdosis ist äußerst gering und liegt bei unter 100 Zellen EHEC O157 [1, 16]. Damit liegt die erforderliche Zellzahl unter derjenigen für eine Salmonellen-Infektion [33].

Die EHEC-Zellen gelangen nach oraler Aufnahme in den Magen. Das dort herrschende saure Milieu stellt bereits einen Teil des wirtseigenen Abwehrsystems gegen enterale Erreger dar. *E. coli*-Stämme verfügen jedoch über verschiedene Säure-Adaptations-Systeme (Säure-induziertes oxidatives System, Säure-induziertes Arginin-abhängiges System, Glutamat-abhängiges System), welche ein Überleben bei pH-Werten von 2,5 und darunter ermöglichen [34]. Durch diese ausgeprägte Säuretoleranz überleben die Keime die Magenpassage unbeschadet, was auch die relativ geringen Infektionsdosen verständlich macht.

Die sich anschließende Kolonisierung des Darms, hauptsächlich des Dünndarms, erfolgt durch Anheftung an die Epithelzellen. Die Fähigkeit zur Anheftung an das Darmepithel ist ein bedeutsamer Faktor zur Differenzierung von hochpathogenen EHEC-Stämmen gegenüber klinisch weniger auffälligen [32].

Nach der Kolonisierung des Darmepithels scheiden die EHEC-Zellen Verotoxine in das Darmlumen aus. Diese werden über die Blutbahn bzw. das Lymphsystem gestreut und lagern sich an die Organe an, die über entsprechende Rezeptoren (s. o.) verfügen. Dazu zählen Dickdarm (Colon), Bauchspeicheldrüse, Niere und Zentralnervöses System (ZNS). Die Verotoxine stören dort die Proteinbiosynthese, was letztlich zur Zerstörung der Zellen führt.

Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich ein bis drei Tagen, vereinzelt aber auch bis zu 8 Tagen, treten die ersten Symptome auf [1]. In der Regel dauert die Erregerausscheidung 5–20 Tage, kann sich aber symptomlos auf bis zu drei Monate erstrecken.

Glossar:

YOPIS = young, old, pregnant, immunocompromised segments of the public

5 Epidemiologie

EHEC-Infektionen treten weltweit auf, insbesondere in Industrienationen. In Kontinentaleuropa dominieren non-O157-VTEC bei humanen Erkrankungsfällen, während in Nordamerika und Großbritannien das Serovar O157:H7 überwiegt. Bereits seit 1987 liegen erste Berichte über EHEC-Infektionen in Deutschland vor, unter anderem wurde auch der Serotyp *E. coli* O157:H7 gefunden [35].

EHEC zählen gegenwärtig in Deutschland nach den Salmonellen und zusammen mit *Campylobacter* zu den zweithäufigsten bakteriellen Enteritisserregern des Menschen [36, 37]. Bundesweite Meldedaten nach dem IfSG liegen jedoch erst seit 2001 vor. Die Häufigkeit von EHEC-Neuerkrankungen betrug im Jahre 2003 1,4 Erkrankungen bei 100 000 Einwohnern, bei HUS/TTP-Fällen bei 0,1 Einwohnern pro 100 000 Einwohner. Weiterhin fällt auf, dass durchschnittlich in den Sommer- und Herbstmonaten mehr EHEC-Fälle gemeldet werden als in den restlichen Monaten.

6 Tiere und Lebensmittel als Vektoren

In vielen Ländern kommen VTEC regelmäßig in verschiedenen Lebensmitteln vor.

Wiederkäuer gelten gemeinhin als VTEC-Reservoir. In Deutschland werden wiederkehrend VTEC-Stämme in **Rindern**, **Schafen** und **Ziegen** nachgewiesen. Jedoch befinden sich darunter nur in Ausnahmefällen *E. coli* der Serogruppe O157. Die Konzentrationen der ausgeschiedenen VTEC schwanken dabei sehr stark und können bei Schlachtrindern weniger als 10^2 KbE pro Gramm Fäzes bis zu 10^5 – 10^8 KbE/g betragen. Oft ließ sich eine saisonale Abhängigkeit der *E. coli*-O157-Prävalenz demonstrieren (die höchsten Raten in den Sommermonaten).

Auch andere Tierarten können als VTEC-Ausscheider fungieren, ohne in der Regel zu erkranken. Aus Großbritannien liegen Berichte vor, wonach **Pferde** als mögliche Vektoren im Rah-

1. Infizierte Lebensmittel

Vor allem rohes oder nicht ausreichend erhitztes Rindfleisch, Rohwurst (Mettwurst, Salami), rohe Kuhmilch und Ziegenmilch, Rohmilchkäse, kopfgedüngtes Gemüse (mit Tierkot verunreinigt)

2. Trinkwasser

und Baden in infiziertem Oberflächenwasser

3. Infektion von Mensch zu Mensch

Krankenhäuser, Heime, Kindertagesstätten (der Erreger ist sehr unempfindlich gegenüber der Magensäure: Es genügen wenige Erreger, die die Magensäure „überleben“, um den Infekt auszulösen)

4. Direkter Tierkontakt

Landwirtschaft, Schlachthöfe, Fleischverarbeitende Industrie, Streichelzoo, aber auch mit Haustieren (Hunde & Katzen)

Tab. 2: EHEC-Übertragungswege

men von menschlichen *E. coli*-O157-Erkrankungen eine Rolle spielen. Dort wird auch von EHEC-Ausbrüchen ausgehend von Streichelzoos mit Kühen, Schafen, Ziegen und Pferden berichtet. **Schweine** gelten grundsätzlich nicht als EHEC-Reservoir. Hingegen sind **Hunde** und **Katzen** mehrfach in Zusammenhang mit EHEC-Erkrankungen beim Menschen in Erscheinung getreten. Auch bei **Wildtieren** konnten EHEC und VTEC nachgewiesen werden.

Pflanzliche Lebensmittel, wie unpasteurisierter Apfelsaft oder Sprossen [39], wurden wiederholt als Vektoren für VTEC-Keime identifiziert. Die letztgenannten waren in Japan beim größten bekanntgewordenen EHEC-Ausbruch das auslösende Lebensmittel. Bei diesem Ausbruch durch EHEC O157:H7 erkrankten annähernd 10 000 Menschen und über 100 starben an den Folgen.

Auch EHEC-Infektionen über **Trink-** und **Badewasser** sind möglich [40–42]. Vier Übertragungswege sind bisher bekannt (◆ Tabelle 2). Infektionen durch kontaminierte Lebensmittel stellen den häufigsten Übertragungsweg dar [43], insbesondere rohe oder nicht ausreichend gegarte Lebensmittel tierischer Herkunft.

Fazit und Vorbeugungsmaßnahmen

Die fehlende spezifische Therapie oder Immunprophylaxe stellen Ärzte vor große Probleme. Diese lassen sich nur durch interdisziplinäre Anstrengungen auf medizinischer und veterinärmedizinischer Ebene, einschließlich Tierhaltung und Lebensmittelproduktion lösen.

Bei der küchenüblichen Erhitzung werden EHEC zuverlässig abgetötet. Generell wirkt ein hoher Fettgehalt protektiv. Aber selbst bei Hamburgern mit einem Fettanteil von bis zu 27 % wird bei einer Kerntemperatur von 70 °C über 4 min eine Reduzierung von vier Zehnerpotenzen erreicht. Hingegen überleben *E. coli* O157:H7 eine Lagerung von Lebensmitteln bei 4 °C, bei Gefriertemperaturen von –20 °C und selbst –80 °C für einen Zeitraum von neun Monaten [44]. Problematisch sind säuretolerante bzw. -resistente EHEC-Stämme, speziell *E. coli* O157:H7, die selbst pH-Werte von < 2 überdauern. Erst ab NaCl-Konzentrationen von 8,5 % werden *E. coli* O157:H7 Stämme in der Vermehrung gehemmt. Der minimale a_w -Wert liegt bei 0,95.

Besonderes Augenmerk sollte auf Maßnahmen zur Vermeidung von EHEC-Infektionen gelegt werden: Kinder sollten bei dem Besuch von Streichelzoos und Bauernhöfen ihre Finger nach Tier- oder Bodenkontakt nicht in den Mund stecken und die Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife gereinigt werden.

Rohe Lebensmittel tierischen Ursprungs und andere leicht verderbliche Lebensmittel (z. B. Fleisch, Wurstaufschnitt, Milcherzeugnisse, Feinkostsalate) sollten stets bei Kühlschranktemperatur gelagert werden. Bei der Zubereitung von Lebensmitteln (insbesondere Fleisch) sollten die Speisen gut durchgegart werden. Ferner sollte Milch nicht roh, sondern nur nach Wärmebehandlung verzehrt werden. Wichtig ist auch die Personalhygiene.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie im Internet unter www.ernaehrungs-umschau.de/service/literaturverzeichnis/