






Clostridium botulinum

Bitte wenden Sie sich an das Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien:

Institution	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie Universitätsklinikum Leipzig Liebigstraße 21, 04103 Leipzig
Ansprechpartner	Herr Prof. Dr. A. C. Rodloff  03 41.97 15 200  03 41.97 15 209  acr@medizin.uni-leipzig.de
Meldepflicht	<u>Namentlich meldepflichtiger Krankheitserreger</u> Der Verdacht, die Erkrankung und der Tod durch Botulismus sind meldepflichtig.
Auskünfte	<u>Infektionsimmunologie</u>
Definition	Der Botulismus (botulus _{lat} = Wurst), eine durch den Verzehr schlecht konservierter Nahrungsmittel ausgelöste sporadische Lebensmittelvergiftung, wird durch das neurotrope Botulinumtoxin verursacht, welches die neuromuskuläre Übertragung hemmt und dadurch zu schlaffen Lähmungen führt. Das Botulinumtoxin wird von dem obligat anaeroben Clostridium botulinum, einem Gram-positiven, sporenbildenden stäbchenförmigen Bakterium der Familie Bacillaceae gebildet. Es zählt zu den stärksten Giften; bereits 0,1 µg können für den Menschen tödlich sein. Andere Vertreter dieser Bakterienfamilie zeichnen sich ebenfalls durch ihre Fähigkeit zur Toxinbildung mit lebensgefährlichen Erkrankungen aus (C. perfringens [Gasbrand], C. tetani [Tetanus] oder Bacillus anthracis [Milzbrand]).
Infektionsquellen	Die Gefahr von Intoxikationen geht von eiweißreichen Lebensmittelkonserven (Fleisch, Fisch, Hülsenfrüchte) aus, die mit Sporen des weltweit vorkommenden C. botulinum kontaminiert wurden. Unter Luftabschluss können sich die Sporen vermehren und Toxine bilden. Hauptquellen sind selbstgemachte Konserven (90 % aller Botulismusefälle). Mit C. botulinum kontaminierte Lebensmittel schmecken und riechen nach Buttersäure, da die Clostridien eiweißspaltende Enzyme freisetzen. Lediglich bei Kontaminationen mit dem vorwiegend in Fischkonserven und Räucherfisch vorkommenden Neurotoxin Typ E bleiben die Nahrungsmittel unauffällig (Bienenhonig, siehe unten Botulismus infantum). Bei Lebensmittelinfektionen stehen Stämme der Toxintypen A und B im Vordergrund, in seltenen Fällen Typ E und F. Von den sieben bekannten (A bis G) sind nur die Toxine der Typen A, B, E und F humanpathogen. C. botulinum-Stämme, welche die Toxine C und D bilden, verursachen keine menschlichen Infektionen (Geflügel, Rinder, Schafe). Durch Erhitzen auf 100 °C werden zwar die Clostridien, nicht aber ihre hitzestabilen Sporen abgetötet. Unter Ausschluss von Sauerstoff können aus den überlebenden Sporen neue Clostridien auskeimen und Botulinumtoxin bilden. Sporen lassen sich nur durch 120 °C heißen Dampf innerhalb von 30 min abtöten. Das Botulinumtoxin selbst ist hitzelabil. Es wird durch Kochen der entsprechenden Lebensmittel innerhalb weniger Sekunden zerstört. Clostridien, Sporen und Toxine können mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Eine Übertragung der Erkrankung zwischen einzelnen Personen wurden allerdings bisher nicht beobachtet.
Krankheitsformen	<ul style="list-style-type: none">▶ Klassischer Botulismus (Lebensmittelvergiftung). Er ist die Folge einer Intoxikation mit Botulinumtoxin aus mit C. botulinum kontaminierten Lebensmitteln.▶ Botulismus infantum. Sporen von C. botulinum werden aufgenommen. Sie vermehren sich im Säuglingsdarm und bilden dort das Botulinumtoxin.



Clostridium botulinum

- ▶ Botulismus durch Wundinfektionen. Nach Wundinfektionen mit *C. botulinum* kommt es zur Toxinbildung *in vivo*.
- ▶ Botulismus durch intestinale Kolonisation bei Kindern und Erwachsenen.

Symptome

Durch die toxinbedingte Hemmung der neuromuskulären Signalübertragung kommt es zu Lähmungen, von denen zuerst die Augenmuskeln betroffen werden (verschwommenes Sehen, Lichtscheu, Doppelbilder, Ptosis). Im weiteren Krankheitsverlauf kann eine Bulbärparalyse mit Sprechstörungen und vor allem mit schweren Schluckstörungen auftreten. Es besteht die Gefahr einer Aspirationspneumonie. Die Lähmungen breiten sich vom Kopf absteigend auf alle Muskeln aus. Besonders gefährlich ist eine Lähmung der Atemmuskulatur, die unbehandelt zum Erstickungstod führt. Greift die Lähmung auch auf die Muskulatur des Gastrointestinaltraktes über, treten Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, später Verstopfung und krampfartige Bauchschmerzen auf. Während des gesamten Krankheitsverlaufes ist der Patient bei vollem Bewusstsein.

Pathogenese

Das Botulinumtoxin wird während des Wachstums des Erregers als ein inaktives Protein (M_r 150 kDa) synthetisiert. Es wird durch proteolytische Spaltung aktiviert. Hierbei entstehen die durch eine Disulfidbrücke verbundene, 50 kDa große Leichtkette und die 100 kDa große Schwereketten. Die Schwereketten bindet an Rezeptoren der peripheren Nervenzellen, die Leichtkette hemmt die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin. Die Gene für die Toxine A, B, E und F sind chromosomal lokalisiert, die Gene für die Toxine C und D auf temperenten Phagen und das Gen des Toxin G ist auf einem Plasmid gelegen. Gegenüber Enzymen des Gastrointestinaltraktes sind die Toxine resistent. Sie werden schnell durch die Darmwand absorbiert.

Labor

Der schnellste und sicherste Weg der Bestätigung der Diagnose Botulismus ist der Nachweis des Toxins in Serum, Fäzes und den betroffenen Lebensmitteln. Auch die Kultivierung des Erregers aus Lebensmitteln, Erbrochenem und Stuhl sind anzustreben. Die Toxin-Typ-Bestimmung erfolgt mittels des Mäuseletalitätstests. Zum Toxinnachweis werden Lebensmittel, Stuhl usw. im Mörser zerrieben, 1 - 2 Std. mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und filtriert. Das Filtrat wird Meerschweinchen oder Mäusen intraperitoneal appliziert.

Mäuse-Versuch

- ▶ Tier 1 erhält das Filtrat
- ▶ Tier 2 den Extrakt + Botulinus-Antitoxin
- ▶ Tier 3 den Extrakt, der 30 Min auf 100 °C erhitzt wurde
- ▶ Tier 4 den Extrakt + Diphtherie-Antitoxin

Die Tiere 2 und 3 sollten überleben, da sie Antitoxin erhielten bzw. da das Toxin durch Kochen zerstört wurde. Die Tiere 1 und 4 zeigen nach 1 - 2 Tagen charakteristische Erscheinungen wie starke Speichelsekretion, Lähmungen der Extremitäten, Harn- und Kotverhaltung, Dyspnoe und Tod durch Atemlähmung. Bei Mäusen kommt es durch Einziehung der Bauchmuskulatur zu einer Wespentaille.

Entsprechend wird mit Patientenserum zum Toxinnachweis verfahren:

- ▶ Tier 1 erhält das Serum
- ▶ Tier 2 das Serum + Botulinus-Antitoxin
- ▶ Tier 3 das Serum + Diphtherie-Antitoxin.

Der Nachweis von *C. botulinum* im Stuhl ist nicht zwingend beweisend für eine Erkrankung, da *C. botulinum* ein ubiquitär verbreiteter Keim ist. Bei der Untersuchung von Lebensmitteln (Schinken, Wurst) sollte daran gedacht werden, dass das Toxin nicht gleichmäßig verteilt ist



Clostridium botulinum

und dass es sich um einen atoxischen Stamm handeln kann. Im Gegensatz dazu ist der Keimnachweis bei Botulinus infantum zwingend und wird in Verbindung mit dem klinischen Bild als beweisend angesehen.

Inkubationszeit	Die Inkubationszeit beträgt nach Aufnahme des Toxins in der Regel 12 - 36 Stunden. Je kürzer die Inkubationszeit, umso schwerer die Vergiftung. Bei niederen Toxinkonzentrationen kann die Inkubationszeit auch bis zu 10 Tagen andauern. Werden vom Patienten die Sporen aufgenommen und erfolgt die Vermehrung der Clostridien mit der Toxinbildung erst im Darm des Patienten, sind Rückschlüsse auf die Inkubationszeit im Allgemeinen nicht möglich.
Diagnose	Typische neurologische Beschwerden im Zusammenhang mit der Anamnese von Verzehr möglicherweise kontaminierter Nahrung. Häufig gleichzeitig mehrere Personen betroffen.
Therapie	<p>Giftelimination, Gabe von Antitoxin und symptomatische Therapie (Beatmung, künstliche Ernährung). Seit Einführung des Antitoxins ist die Sterblichkeit von früher bis zu 90 % deutlich zurückgegangen. Das Antitoxin stammt vom Pferd und kann seinerseits allergische Reaktionen (Serumkrankheit, anaphylaktischer Schock) auslösen. Das Antitoxin kann nur freies lösliches, nicht aber strukturgebundenes Botulinumtoxin inaktivieren. Da das Botulinumtoxin auch die Muskulatur des Magen-Darm-Trakts lähmt, ist der Versuch der Beseitigung des Toxins sowohl aus dem Magen als auch aus dem Darm angezeigt (Magenspülungen, Laxanzien).</p> <p>Prostigmin kann die Lähmung der Darmmuskulatur günstig beeinflussen. Cholinergika wiederum verbessern das verschwommene Sehen. Säuglinge mit Botulismus werden rein symptomatisch behandelt. In schweren Fällen kann eine Blutaustauschtransfusion erwogen werden. Auf die Gabe des Antitoxins sollte möglichst verzichtet werden.</p>
Prophylaxe	Verzehr von Lebensmitteln aus aufgetriebenen Konserven bzw. undicht verschlossenen Gläsern vermeiden. Da das Botulinumtoxin durch Hitze zerstört werden kann, sollten Lebensmittel in Zweifelsfällen kurz erhitzt bzw. gekocht werden.
Prognose	Schwere, lebensbedrohliche Erkrankung. Die Erholung nach überstandener Erkrankung dauert Monate. Die Lähmungserscheinungen bilden sich nur sehr langsam über viele Monate zurück.
Botulismus infantum	<p>Das selten diagnostizierte Krankheitsbild, wurde erstmals 1976 in den USA beschrieben und kann unerkannt und unbehandelt zum Tod des Säuglings führen. Wahrscheinlich verbergen sich hinter einigen Fällen eines plötzlichen unerwarteten Kindstods (sudden infant death syndrome, SIDS) Erkrankungen an Botulismus. Die Erkrankung ist hier nicht die Folge einer Intoxikation mit Botulinumtoxin, sondern eine Infektion mit Nahrungsmitteln, die Sporen von Clostridium botulinum enthalten, sich im Darm vermehren und das Toxin bilden. Die weltweit bekannteste Nahrungsquelle ist der sporenhaltige Bienenhonig (in den USA auch Ahornsirup).</p> <p>Auf Grund der besonderen Bedingungen im kindlichen Darm, welche eine Vermehrung der anaeroben Bakterien unter Sauerstoffausschluss gestatten, erfolgt die Toxinbildung erst im Darm des Säuglings, ein Prozess, der Tage bis Wochen andauern kann, während die klassische Botulismus-Intoxikation in der Regel hochakut verläuft. Die lähmende Wirkung des Botulinumtoxins führt zur Behinderung der Darmmobilität und fördert damit die Wachstumsbedingungen der Clostridien. Das Toxin wird über die Darmschleimhaut resorbiert.</p>
Symptome	<p>Allgemeine Ruhelosigkeit, Obstipation, Augenmuskellähmungen, Ptosis, Akkommodationsstörungen, Behinderung der Pupillenreaktion, fehlende Mimik, Saug- und Schluckstörungen, Heiserkeit, Stridor, allgemeine Muskelschwäche (Bewegungsarmut, fehlende Kopfkontrolle), Ateminsuffizienz durch Lähmung der Atemmuskulatur, fehlende Muskeleigenreflexe, völlige Paralyse aller Muskeln bei Erhalt des Bewusstseins.</p> <p>Im Unterschied zur Botulismusintoxikation ist beim Säuglingsbotulismus eine Behandlung mit Antitoxin nicht erfolgreich, da nur freies Toxin gebunden werden kann. Bei Beginn der Symp-</p>



Clostridium botulinum

tomatik rechtzeitiger Einsatz intensivtherapeutischer Maßnahmen (Beatmung, Infusionen) und Überwindung der Obstipation mit Darmspülungen, Laxanzien und medikamentöser Unterstützung der Peristaltik um die anhaltende Toxinaufnahme zu unterbinden. Intensive physiotherapeutische Maßnahmen. Der Nachweis der Clostridien, des Toxins und die Typisierung gelingt nicht in allen Fällen aus dem Honig.

H.-P. Seelig