

Botulismus-Toxin *

Name:

Die Bezeichnung Botulismus stammt von J. KERNER, einem Oberamtsarzt, der die Krankheit 1820 und 1822 beschrieb. Er konnte das Toxin in Würsten (Wurst = lat. botulus) nachweisen.

Das Krankheitsbild ist bereits seit über 1000 Jahren bekannt (ROLLE et al, 1984).

Botulismus wird durch das Bakterium *Clostridium botulinum* verursacht, das in der Lage ist, verschiedene Toxine zu produzieren.

Beschaffenheit:

Clostridium botulinum ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives, gerades, peritrich begeißeltes (4-20), bewegliches, sporenbildendes Stäbchen, 4-6 (µm) lang und 0,8-1,2 (µm) breit. Es ist in der Lage Sporen zu bilden. Das Wachstumsoptimum liegt bei 25-30 °C (SAKAGUCHI, 1979).

Die Klassifizierung der *Cl.-botulinum*-Stämme erfolgt nach den von ihnen gebildeten immunologisch unterschiedlichen 7 Toxingruppen A-G. Bei Typ C unterscheidet man zwei Subtypen: Typ C a und β (SMITH, 1977). Der Botulismus beim Menschen wird prinzipiell durch Typ A, B oder E hervorgerufen. Typ F wurde bisher nur in zwei Fällen nachgewiesen (SAKAGUCHI, 1979).

Andere Autoren wie GILBERT (1974) unterscheiden 6 Typen (A-F), von denen A, B, E und F die Hauptverursacher des menschlichen Botulismus sind.

Die einzelnen Toxintypen können nochmals nach den biochemischen Eigenschaften differenziert werden. Man unterscheidet proteolytische und nichtproteolytische Stämme. Alle A-, einige B- und F-Typen sind proteolytisch. Alle C-, D-, E- sowie einige B- und F-Typen sind nicht proteolytisch (SAKAGUCHI, 1979).

Für Botulinumsporen ist die hohe Resistenz der Sporen gegen Hitze allgemein charakteristisch. Sporen vom Typ A und B sind besonders resistent gegen Hitze und überleben Kochen einige Stunden lang, hingegen die Sporen vom Typ E werden bei Erhitzung auf 80 °C in 30 Minuten abgetötet (GILBERT, 1974).

Alle Typen können Toxin sogar bei niedrigen Temperaturen produzieren. Die Typen A und B bilden zwischen 10-12,5 °C noch Toxin. Stämme der Typen E und F und gelegentlich nichtproteolytische Stämme von Typ B sind auch bei 3,3-5 °C dazu noch in der Lage (GILBERT, 1974).

Bei trockener Hitze von 120 °C bzw. bei feuchter Hitze von 105 °C werden nahezu alle Botulinumsporen erst nach zwei Stunden abgetötet (ROLLE, MAYR, 1984). Das Toxin wird bei 80 °C innerhalb von 30 Minuten zerstört (SAKAGUCHI, 1979).

Eine hohe Resistenz der Sporen besteht ebenfalls gegenüber ionisierenden Strahlen und verschiedenen Chemikalien (SAKAGUCHI, 1979).

Vorkommen:

Überall im Boden, Staub, in Tierfaeces, Wurst, selbstgemachten Konserven, selbstgeräuchertem Schinken, Fischen (Stören), Folge einer Verunreinigung von außen in selbstgemachten Lebensmitteln. In festen Nahrungsmitteln sind die Toxine in homogen verteilt, daher erkranken Teilnehmer an der gleichen Mahlzeit mit unterschiedlicher Intensität. Äußerlich sind botulismusvergiftete Nahrungsmittel unauffällig. Säuglingsbotulismus bis 8. Lebensmonat durch intestinale Toxinsynthese im Zökum.

Obwohl *Cl.-botulinum*-Sporen in der Natur weit verbreitet sind und leicht in Nahrungsmittel gelangen können, ist die Häufigkeit von Botulismus beim Menschen gering (SAKAGUCHI, 1979).

Es ist aber eine der gefährlichsten, bakteriell bedingten Lebensmittelvergiftungen, die mit einer hohen Mortalität einhergeht (GILBERT, 1974).

Nach BADHEY (1986) sind viele Spezies von Salz- und Süßwasserfischen mit Clostridien behaftet, die Typ-E-Toxin (s.u.) produzieren. Die Sporen werden gewöhnlich im Darm der Fische gefunden.

Untersuchungen in Alaska ergaben, daß *Cl.-botulinum*-Sporen auch dort weit verbreitet sind. Sie kommen

* Quelle: FENEIS, E.: Vergiftungen durch den Verzehr von gift- und/oder toxinhaltigen Fischen und Schalentieren, Dissertation, Tierärztl. Fakultät der LMU München (1989)

im Küstenboden sowie in den Kiemen und im Darminhalt von Fischen und Meeressäugern vor (HEYWARD et al., 1981). Clostridium botulinum Typ E wird selbst in ausgenommenen und hergerichteten Weißfischen, die im Handel angeboten werden, nachgewiesen (BAUMGART, 1970).

Huss et al. (1974) stellten fest, daß bei 530 untersuchten dänischen gezüchteten Forellen im Winter zwischen 5% und 100% und im Sommer zwischen 85% und 100% mit Clostridium botulinum kontaminiert sind. Typ E war vorherrschend. Cl. botulinum konnte bei den untersuchten Forellenfarmen sowohl im Teich und im Teichboden als auch auf dem danebenliegenden landwirtschaftlich genutzten Gelände und im unberührten Waldboden gefunden werden. Typ E war am häufigsten im Schlamm der Teiche zu finden.

Bis zu einer Teichtiefe von 14 cm konnte Cl. botulinum Typ E nachgewiesen werden. Nach Huss et al. (1974) sind alle dänischen Zuchtforellen mehr oder weniger mit Cl. botulinum kontaminiert. Das Maß der Kontamination ist abhängig von der Situation entlang der Flüsse, der Anwesenheit des Organismus im Boden, der Art des Fischfutters und der Jahreszeit. Die wichtigste Quelle der Kontamination sind zerkleinerte Fischabfälle aus dem Meer, deren Gehalt wiederum abhängig ist vom Ort des Fanges und von der Behandlung an Bord. Übermäßige Fütterung der Forellen und Fischkot auf dem Teichgrund stellen ein reichliches Nährstoffangebot für Cl. botulinum dar.

Nach SMITH (1977) wurde in Weißfisch, im Lake Michigan frisch gefangen und ausgenommen, Cl. botulinum Typ E bei 13 bis 14% gefunden. Sogar nach einem 30minütigen Erhitzen bei einer Kerntemperatur des Muskels von 82,2 °C enthielten noch über 1 % der Fische Clostridien.

Im August 1970 kam es in Norddeutschland nach Genuß von vakuumverpackten, geräucherten Forellenfilets zu drei Botulismusfällen mit tödlichem Ausgang (BAUMGART, 1970).

In Großbritannien wurden 1955 zwei Fälle von Botulismus registriert. Der Erreger war vom Typ A. Die Ursache war die Lebensmittelzubereitung „pickled fish“ von der Insel Mauritius (GILBERT, 1974).

GILBERT (1983) beschreibt auch eine Massenvergiftung nach Genuß von Dosenlachs in Großbritannien mit vier Erkrankungen, zwei Personen starben. Es wurde Cl. botulinum Typ E festgestellt. Die Kontamination mit Cl. botulinum erfolgte während der Verarbeitung. Vermutlich drangen Sporen durch einen Defekt der Dose nach der Hitzebehandlung ein.

Zwischen 1960 und 1963 kam es in den USA zu vier Massenvergiftungen mit 23 Fällen. Neun Personen starben. Die Massenvergiftungen wurden durch Genuß von Fischprodukten, geräucherten Renken, Konserventhunfisch und vakuumverpackten geräucherten Weißfischen, die von den Great Lakes stammten, verursacht. Nachgewiesen wurde Typ E (SAKAGUCHI, 1979).

Im Zeitraum zwischen 1971 und 1984 wurden in Kanada 61 Massenvergiftungen mit insgesamt 122 Fällen von Botulismus bekannt, 21 davon verliefen tödlich. In 23% der Fälle von Massenvergiftungen waren verdorbene Fische oder Lachseier daran beteiligt. In 58% wurde der verursachende Cl.-botulinum-Typ identifiziert: vorherrschend war Typ E, außerdem wurde Typ B bei vier und Typ A bei zwei Massenvergiftungen festgestellt (HAUSCHILD et al., 1985).

In Alaska wurden seit 1947 42 Botulismus-Massenvergiftungen festgestellt. Fast alle geschahen bei der Eskimos oder Indianern, die an der Küste oder entlang von Flüssen nahe des Meeres lebten. Die Ursache für die schwerpunktmäßigen Massenvergiftungen lagen an der weiten Verbreitung der Sporen, kombiniert mit der spezifischen Art der Nahrungszubereitung und der Lagermethode der Eingeborenen. In erster Linie waren die Massenvergiftungen auf Weißfische, Lachs, Lachseier und Heringe (HEYWARD et al., 1981) zurückzuführen.

Tab. 1: Vorkommen der unterschiedlichen Clostridien-Typen nach Gebiet und Spezies (SMITH, 1977)

Typ	Vorkommen	v.a. betroffen
A	USA, GUS-Länder	Mensch
B	USA, GUS-Länder, Nordeuropa	Mensch, Pferd
C a	weltweit	Vögel, Schildkröten
C ß	weltweit	Rindvieh, Schafe, Pferde
D	Australien, Südafrika	Rindvieh, Schafe
E	Nordeuropa, Kanada, USA, Japan, GUS-Länder	Mensch, Vögel
F	Dänemark, USA	Mensch
G	bisher noch keine Ausbrüche bekannt	

Wirkungscharakter:

Bei alkalischer Reaktion verliert das Gift rasch seine Wirksamkeit, bei saurer ist es tagelang haltbar. Erhitzen auf 80 °C für 5 Minuten zerstört das Gift der Typen A, B, D und E, bei C dagegen erst nach einer halben Stunde.

Nach oraler Aufnahme wird das Neurotoxin resorbiert und gelangt über den Lymphstrom in die Blutbahn und wird so zu den verschiedenen Organen gebracht. Das Gift wirkt auf die motorischen Endplatten der peripheren Nerven, indem es die Freisetzung des Acetylcholins hemmt (G ILBERT, 1974; SAKAGUCHI, 1979). Das Botulinum-Toxin dockt in einem hochspezifischen Prozeß an die präsynaptische Nervenendigung an und wird von ihr aufgenommen. Durch intrazellulär lokalisierte Proteasen kommt es dann zu einer Spaltung des Botulinum-Toxins, und erst in diesem Moment wird die Substanz aktiv. Das aktivierte Toxin spaltet das Protein SNAP 25. Ohne dieses Protein können die Acetylcholin-Transmitter nicht an die Innenseite der Endplatte anknüpfen und damit die Acetylcholin-Freisetzung in Gang setzen. Aufgespaltenes SNAP 25 blockiert damit die Ausschüttung von Acetylcholin.

Das aktivierte Botulinum-Toxin bewirkt, daß die Endplatten funktionsuntüchtig werden, und zwar große Abschnitte der Endplattenregion, und es kommt zu einer Muskelfaseratrophie. Innerhalb weniger Wochen setzen dann allerdings Reparationsvorgänge ein, die zur Ausbildung neuer, voll funktionsfähiger Endplatten führen, *so daß* die ursprüngliche Muskelkraft zurückkehrt. Das bedeutet gleichzeitig, daß die Wirkung des Toxins offenbar vollständig reversibel ist, und zwar innerhalb der Zeitspanne, die für die Erholung der Muskulatur notwendig ist (DEUSCHL, 1995)

Gegen das Botulismus-Toxin wird keine Immunität ausgebildet. Die Toxinmenge, die bereits Symptome auslöst, ist zu gering, um eine Antitoxinproduktion zu bewirken. Eine individuelle Empfindlichkeit ist vorhanden. Der Grund für die unterschiedliche Empfindlichkeit ist nicht bekannt, aber offensichtlich nicht auf Immunität zurückzuführen (SAKAGUCHI, 1979).

Toxizität:

Das Toxin ist das stärkste aller bekannten Bakterientoxine. Bereits 0,01 mg sind tödlich. Die Aufnahme subletaler Dosen haben einen kumulativen Effekt (ROLLE et al., 1984).

Symptome verursacht nur das Toxin — nicht die Bakterien oder Sporen. Es ist ein Ektotoxin (großmolekulares Protein Typ A-F), das an der neuromuskulären Verbindung die Freisetzung von Acetylcholin verhindert. Inaktivierung möglich durch Kochen (20 Min.) oder Kobaltbestrahlung. LD 0,01 mg. Feuchte Verlaufsform ist gefährlicher als Trockene (Pneumoniegefahr größer). In Europa sind Vergiftungen durch Typ B häufiger als durch Typ A, Typ E kommt bei Fischvergiftungen vor. Je kürzer die Inkubationszeit, desto schwerer die Erkrankung. Letalität 15-60%.

Nachweis:

Die häufigste Methode des Toxinnachweises ist die Applikation von Serum oder Extrakten des verdächtigen Fisches an Mäuse durch Injektion, von denen ein Teil passiv mit polyvalenten oder monovalenten Antiserum immunisiert ist. Zugleich ist ein kultureller Nachweis von *Clostridium botulinum* notwendig (GILBERT, 1974).

Positiv reagierende Tiere zeigen eine verstärkte Atmung und Wespentaille. Bei tödlichem Ausgang wirkt kurz vor dem Tod ein wildes Herumspringen beobachtet (BAUMGART, 1970).

Nach DONADIO et al. (1971) sollen bei Verdacht auf Botulismus auf jeden Fall 30 ml Blut vor der Antitoxin-Gabe abgenommen werden. Die sicherste Art, Botulismus zu bestätigen, ist, die Toxizität des Patientenserums an Mäusen nachzuweisen und die Spezifität des Toxins durch Neutralisationstests mit Antitoxin herauszufinden. Alle anderen Labortests sind von untergeordneter Bedeutung. Der Nachweis gelingt nur in den ersten Tagen nach einer Vergiftung.

Diagnose:

Richtlinien für den Nachweis (Centers for Disease Control, 1979):

a) Klinik

- Inkubation zwei Stunden bis acht Tage, gewöhnlich zwölf bis 48 Stunden

— Symptome vergleichbar mit Botulismus

b) Labor und/oder epidemiologische Kriterien

- Toxin-Nachweis im Serum, Kot oder Nahrungsmittel oder
- Isolation von *Clostridium botulinum* aus der belasteten Speise oder aus Stuhlproben
- Nachweis, ob Fisch aus epidemiologischen Gründen in Frage kommt

Nach SAKAGUCHI (1979) wird die klinische Diagnose bestätigt durch den Toxin-Nachweis im verdächtigen Fisch bzw. Fischprodukt und/oder im Untersuchungsmaterial des Patienten (Serum, Stuhl, Erbrochenem). HAUSCHILD (1985) sieht die Diagnose Botulismus als gesichert, wenn zu den charakteristischen Symptomen Botulismustoxin oder lebensfähiges *Clostridium botulinum* im Probematerial des Patienten oder im verdächtigen Fisch gefunden wird.

Von den verschiedenen Analysemethoden wird am häufigsten der Toxin-Nachweis im Serum geführt, wobei berücksichtigt werden muß, daß der Toxin-Spiegel abhängig ist vom Zeitpunkt der Probeentnahme und dem Grad der Toxin-Bindung an den myoneuronalen Rezeptoren (HAUSCHILD et al., 1985).

Differentialdiagnose:

Differentialdiagnostisch kommen insbesondere das Guillain-Barre-Liquorsyndrom und alle anderen Nahrungsmittelvergiftungen, v.a. mit Staphylokokken, in Betracht. Das Guillain-Barre-Liquorsyndrom ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Schwäche von mehr als einer Extremität (S AKAGUCHI, 1979). Nach HEYWARD et al. (1981) kann Botulismus ausgeschlossen werden, wenn zu den beschriebenen Symptomen Wesensveränderungen oder asymmetrische neurologische Störungen und ggf. zusätzlich noch Fieber hinzukommen.

Nach BADHEY et al. (1986) sind differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen: Beeinträchtigung cerebraler Gefäße meist mit Einbeziehung der Hauptarterien oder ihrer Äste, atypisches Guillain-Barre-Syndrom, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom, Trichinosis, Polyneuritis nach Diphtherie, Intoxikationen durch Chemikalien und psychische Störungen. Eine Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung ähnelt selten in den neurologischen Symptomen einem Botulismus. Sind neurologische Symptome vorhanden, dann kommt es innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden zu den Erscheinungen. Die gastrointestinalen Symptome können eine Appendizitis, eine Obstipation oder einen Herzinfarkt vortäuschen. Die Trockenheit im Rachen und Mundbereich kommt auch bei einer Pharyngitis vor (DONADIO et al., 1971).

Symptome:

Die Inkubation für Botulismus beim Menschen beträgt nach S AKAGUCHI (1979) gewöhnlich 12-36 Stunden, nach GILBERT (1974) 18 bis 36 Stunden. Sie kann aber auch kürzer oder länger sein, d.h. zwei Stunden bis 14 Tage, (SAKAGUCHI, 1979) bzw. wenige Stunden bis acht Tage (GILBERT, 1974). Die Krankheit verläuft um so ernster, je kürzer die Inkubation ist (SAKAGUCHI, 1979).

Häufig treten zuerst gastrointestinale Symptome auf: Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Kolik. Dies ist besonders bei Typ E der Fall. Diese gastrointestinalen Symptome können allerdings auch fehlen, so daß sofort neurologische Symptome erscheinen. Dies sind zunächst Schwäche, Mattigkeit und Schwindel. Es kommt dann zu verschwommenem Sehen, Doppelsehen, Mydriasis und Sehschwäche. Zungenlähmung, Schluckbeschwerden, Sprachschwierigkeiten und Mundtrockenheit oder Hypersalivation mit Aspirationspneumonie treten ein, evtl. folgt auch Obstipation. Schließlich wird eine Lähmung von Armen und Beinen oder sogar schlaffe Tetraplegie beobachtet. Der Blutdruck fällt und Exitus kann durch Atemstillstand nach Lähmung der Atemmuskulatur eintreten. Bei Typ E wurden außerdem Anurie und pharyngeales Erythem festgestellt.

Bei mildem Verlauf stehen die Augensymptome und Mundtrockenheit im Vordergrund (S AKAGUCHI, 1979). Nach BADHEY et al. (1986) sind die häufigsten Symptome: Dysphagie, trockener Mund, Diplopie und Dysarthrie, Hirnnervenstörungen und eine symmetrisch absteigende Schwäche. Auch kann Harnretention eintreten.

Mindestens drei der folgenden Symptome kommen nach HEYWARD et al. (1981) beim Botulismus vor: Übelkeit, Brechreiz, Schluckstörungen, Doppelbilder, erweiterte fixierte Pupillen, trockener Rachen, respiratorische Insuffizienz, Ptosis, Obstipation, Diarrhoe und Harnretention.

DONADIO et al. (1971) sehen folgende Symptome als typisch für Botulismus: akute Hirnnervenausfälle mit symmetrischer, absteigender Schwäche oder Paralyse, Diplopie, Dysarthrie und Dysphagie. Die ersten Anzeichen beim Botulismus Typ E sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Brechreiz, Brennen oder Schmerz im Oberbauchbereich (substernal), Blähungen, verminderte Darmaktivität und erweiterte

Dünndarmschlingen (röntgenologisch darstellbar). Nach einer vorübergehenden Diarrhoe stellt sich oft Obstipation ein. Das Sensorium und die geistige Verfassung sind nicht beeinträchtigt. Ebenso sind Temperatur und Puls normalerweise physiologisch. Eine Mydriasis kann vorhanden sein. Stellreflexe können vermindert sein, bleiben aber symmetrisch. Es gibt keine Anzeichen der Beeinträchtigung des Pyramidensystems, die Cerebrospinalflüssigkeit ist normal. Trockene Schleimhäute in Mund, Zunge und Pharynx können vorkommen.

Nachweis:

Anamnetisch oft Miterkrankung anderer Personen. Toxinnachweis aus Mageninhalt, Stuhl oder 40 ml Blut im Tierversuch vor Therapie mit Antitoxin sowie im Nahrungsmittel.

Therapie:

Zwei Faktoren sind in der Behandlung der Patienten lebenswichtig: eine schnelle Diagnose und die frühe Applikation von Antitoxin. Daneben ist eine symptomatische Therapie unerlässlich (GILBERT, 1974).

Nach DONADIO et al. (1971) sind in der Therapie des Botulismus drei Dinge wichtig:

- 1) nichtabsorbiertes Toxin soll aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden,
- 2) zirkulierendes Toxin soll durch Verabreichung von Antitoxin neutralisiert werden (im Serum wurde noch dreieinhalb Wochen nach Verzehr des kontaminierten Nahrungsmittels zirkulierendes Toxin gefunden),
- 3) die neuromuskuläre Blockade muß behandelt werden, u.U. ist eine mechanische Beatmung notwendig.

Die Verabreichung eines polyvalenten Antitoxins ist angezeigt, da eine Typenidentifizierung mindestens 24 h dauert. Es finden Typ A, B, E und F Verwendung. Durch die typenspezifische Komponente des polyvalenten Antitoxins erfolgt dann die Neutralisation des Toxins. Kreuzreaktionen zwischen internationalem Standard-Antitoxin Typ D und E und Typ C und D sind möglich (SAKAGUCHI, 1979).

Wird der Patient früh genug behandelt, hat sich eine Magenspülung zur Entfernung des entsprechenden Nahrungsmittels und damit der Erreger bzw. des Toxins bewährt (SAKAGUCHI, 1979; DONADIO et al., 1971). Im fortgeschrittenen Stadium einer Vergiftung mit Atembeschwerden, ist die künstliche Beatmung und evtl. eine Tracheotomie angezeigt (SAKAGUCHI, 1979; DONADIO et al., 1971).

Bei Obstipation empfiehlt sich ein hoher Darmlauf (SAKAGUCHI, 1979).

Die Verabreichung von Penicillin soll eine Abtötung der anwesenden Clostridien bewirken (SAKAGUCHI, 1979).

Nach BADHEY et al. (1986) besteht die Standardtherapie aus Magenspülung, Kohle (10 g), Verabreichung von Penicillin-G und Antitoxin. Bei unbekanntem Botulismus-Typen wird trivalentes (ABE) Antitoxin verabreicht. Emetica sollten nicht angewendet werden. Empfehlenswert ist das Absaugen des Mageninhalts mit der Nasenschlundsonde. Die Mortalität kann durch frühzeitige Verabreichung des Antitoxins reduziert werden. Es konnte außerdem festgestellt werden, daß die Mortalität bei Patienten über 60 Jahren höher war; bei Verabreichung des Antitoxins war dieser Wert aber reduziert. Allergische Reaktionen konnten bei 9-17% der Patienten nach Verabreichung des trivalenten Antitoxins beobachtet werden, wobei eine Anaphylaxie nur in weniger als 1,9% vorkam.

In Deutschland ist das trivalente Botulismus-Antitoxin Behringwerke erhältlich. 1 ml des Serums vom Pferd enthalten: Antitoxin gegen *Cl. botulinum* Typ A 750 I.E., gegen Typ B 500 I.E., gegen Typ E 50 I.E. und Phenol max. 2,5 mg.

Zur Therapie werden als Initialdosis 500 ml i.v. verwendet. Nach 4-6 h können nochmals 250 ml verabreicht werden. Vor Anwendung sollen ein Intrakutan- oder Konjunktivaltest zur Vermeidung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen durchgeführt werden.

Nach HAUSCHILD et al. (1985) verliert das Antitoxin seinen neutralisierenden Effekt, wenn es zu spät gegeben wird und das Toxin bereits an den Nervenendigungen fixiert ist. Ein Beweis dafür sind einige Fälle, bei denen bei Patienten trotz der Verabreichung von hohen Dosen an Antitoxin und einer zusätzlichen symptomatischen Therapie keine Heilung eintrat.

Das Antitoxin hat insofern keine heilende Wirkung, als es die Vergiftung nicht rückgängig macht, es kann lediglich eine Verschlimmerung verhindern (METZGER et al., 1979).

Zu beachten ist die allergische Reaktion bei Verabreichung des Antitoxins. Das Antitoxin wird aus Pferdeserum hergestellt. In den USA sind bis zu 20% an allergischen Reaktionen festgestellt worden. In Japan

sind keine Fälle bekannt. Dies ist damit zu erklären, daß in Japan der Antigenanteil im Antitoxin geringer ist als im amerikanischen Antitoxin (SAKAGUCHI, 1979).

Nach BLACK et al. (1980) können die Reaktionen nach Antitoxin-Gabe unterteilt werden in: Anaphylaxie, Urtikaria, Serumkrankheit und andere Reaktionen. In einer elf Jahre dauernden Studie konnte festgestellt werden, daß bei Reaktionen nach Verabreichung von weniger als 20 ml Serum vor allem eine Anaphylaxi vorherrschend war, während bei Verabreichung von mehr als 40 ml meistens eine Serumkrankheit beobachtet werden konnte. Die Häufigkeit der Reaktionen war bei Männern etwas höher als bei Frauen. Unterschiede in Altersgruppen konnten nicht festgestellt werden.

Der Vorschlag, gefährdete Populationen mit Toxoidimpfstoff zu immunisieren, hat sich wegen einer zu hohen Nebenwirkungsrate nicht durchgesetzt (HAUSCHILD et al., 1985). Nach HAUSCHILD et al. (1985) könnten Nebenwirkungen, z.B. lokale Reaktionen, vermindert oder ganz ausgeschaltet werden, indem man die Zeitspannen zwischen den Boosterimpfungen vergrößert und bei der Toxoid-Herstellung mit einer geringeren Formaldehyd-Konzentration auszukommen versucht. Zudem besteht die Möglichkeit, statt eines polyvalenten Impfstoffes einen monovalenten Impfstoff in Populationen zu verwenden, bei denen das Vorherrschen eines bestimmten Clostridium-Types bekannt ist.

BLACK et al. (1980) sind für den Einsatz von humanem Antitoxin statt equinem Antitoxin, weil dadurch das Risiko von Nebenwirkungen reduziert wird.

Es sind noch eingehende Untersuchungen notwendig, um die Dosis zu bestimmen, bei der bei geringstem Antitoxin-Einsatz die größtmögliche Wirkung erzielt wird (METZGER et al., 1979).

Zwei Vorteile sind bei humanem Antitoxin besonders wichtig (METZGER et al., 1979):

— kein artfremdes Protein,

- verlängerter Wirkspiegel von Antikörpern, bedingt durch das homologe Humanglobulin.

Die verlängerte Wirkung kann von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Kindern sein, von denen angenommen wird, daß bei ihnen das Toxin, welches noch lange nach Beginn der Erkrankung im Stuhl nachgewiesen werden kann, langsamer resorbiert wird und daher der längere Effekt des humanen Antitoxins besonders wichtig ist (BLACK et al., 1980).

Nach METZGER et al. (1979) kommen Antikörper gegen das Neurotoxin in der Normalbevölkerung nicht vor. Außerdem werden meßbare Titer, der durch Botulismus induzierten Antikörper, nicht erreicht. Dies hätte zur Folge, daß ein spezielles Immunisierungsprogramm für menschliche Spender notwendig wäre, um genügend Immunglobuline für therapeutische Zwecke zu erhalten. Bei Botulismus-gefährdetem Laborpersonal konnten erst nach einer Grundimmunisierung mit dreimaliger Injektion eines polyvalenten Toxoids und nach vier Boosterimpfungen im jährlichen Abstand genügend Antikörpermengen regelmäßig produziert werden.

Monovalente Toxoidimpfstoffe menschlichen Ursprungs für Typ A, B und E stehen nach METZGER et al. (1979) bereits zur Verfügung. Bei Einsatz dieser monovalenten Impfstoffe ist der Antikörpertiter zehnmal so hoch als bei Einsatz von polyvalentem Impfstoff. Der Einsatz von monovalentem Impfstoff würde die Dauer eines Immunisierungsprogramms verkürzen.

Auch eine Guanidin-Therapie wurde schon versucht. Das Guanidin soll die Freisetzung von Acetylcholin erleichtern. Manche Patienten sprachen auf Guanidin an, andere wiederum nicht (SAKAGUCHI, 1975). Nach DONADIO et al. (1971) zeigt Guanidin einen günstigen Effekt auf die durch Botulismus bedingte neuromuskuläre Blockade bei Tieren und in zwei Fällen bei Menschen. In den berichteten Fällen konnte eine deutliche Besserung der Hirnnervenlähmung und der Atmung beobachtet werden. Der Mechanismus der Guanidin-Wirkung ist unbekannt, aber es scheint, daß es an der präsynaptischen Seite wirkt und die Blockade antagonisiert.

Nach CHERINGTON et al. (1970) vergrößert Guanidin das Muskelaktionspotential zu einem singulären Stimulus. Guanidin scheint deshalb als begleitende Maßnahme zusätzlich zu einer herkömmlichen Botulismus-Therapie geeignet zu sein.

Die Prognose ist abhängig vom Alter des Patienten. Die Mortalität ist bei Patienten unter 20 Jahren niedriger als bei Patienten über 20 Jahren. In den Vereinigten Staaten wurde vom „Center for Disease Control zwischen den Jahren 1962 und 1969 mitgeteilt, daß in der Altersgruppe bis 20 Jahre die Todesrate kleiner als 10% ist. Für ältere Patienten liegt sie zwischen 25% und 40%. Allerdings gibt es auch Todesfälle bei Neugeborenen („sudden death infant“) (PICKETT, 1976; MIDURA, 1976).

- Parenterale Ernährung um ein Verschlucken zu verhindern.
Künstlicher Speichel

- Bei Mundtrockenheit Prostigmin (3x1 Amp. i. m.) oder Physostigmin (3 x 2 mg i. m.) pro die.
- Intubation bzw. Tracheotomie zur Beatmung, Blutgaskontrollen, häufiges Absaugen der Atemwege.
- Nach Erregerdifferenzierung Gabe des monovalenten Serums (A, B, C oder D) in ein Drittel der Dosis: siehe oben.

Besonderheiten:

- 1) Langsam mobilisieren nach Sistieren der Schluckstörungen.
- 2) Falls Serumkrankheit während des stationären Aufenthaltes noch nicht eintrat, Patienten darauf hinweisen, daß sie 4-6 Wochen nach Absetzen der Serumgabe eintreten kann (Cortison, Antihistaminika, bei Atemnot Notarzt verständigen).
- 3) In Deutschland unterliegt der Verdacht auf Botulismus der Meldepflicht nach dem Bundes-Seuchengesetz.

Prophylaxe:

Nach HOBBS (1983) gehört Toxin-E-produzierendes *Clostridium botulinum* zu der psychophilen Art, die auch noch bei 5 °C Wachstum zeigt. Dies muß bei der ordnungsgemäßen Behandlung und Lagerung von Fisch bzw. Fischprodukten berücksichtigt werden. Eine der Maßnahmen, um das Wachstum von *Cl. botulinum* zu verhindern, ist die Behandlung mit Salz, wobei die Salzkonzentration abhängig ist von der Lagerungstemperatur. Bei einer Lagerungstemperatur zwischen 20 und 30 °C ist die erforderliche Salzkonzentration 5%, bei einer Lagerungstemperatur von 10 °C ist eine Salzkonzentration von nur mehr 3% erforderlich. Außerdem spielen der Grad der Kontamination, pH-Wert und die Art des kontaminierten Nahrungsmittels eine Rolle. Eine sichere Maßnahme ist das Erhitzen des Fisches in Form von Kochen, Braten, Backen etc. kurz vor dem Verzehr.

Auch die Aufbewahrung in Nitritpökelsalz bei einer Konzentration von 100-200 ppm Nitrit im Salz ist eine geeignete vorbeugende Maßnahme (SAKAGUCHI, 1979).

HEYWARD et al. (1981) betrachten die Lagerung von Fischen in Plastiksäcken besonders dann als problematisch, wenn Maßnahmen wie Einsalzen oder vollständiges Garen nicht gewährleistet sind. Dies ist besonders bei Eingeborenen in Alaska der Fall. In diesen Plastiksäcken wird ein relatives anaerobes Klima geschaffen, welches für die Auskeimung von *Cl.-botulinum*-Sporen ideal ist.

GILBERT (1974) empfiehlt:

- 1) Zerstörung der Sporen durch Hitze oder Bestrahlung
- 2) Verhindern der Vermehrung des Bakteriums durch pH-Senkung, Kühlung oder Gefrieren, Wasserentzug durch Trocknung oder durch Zusetzen von Salz, Zucker oder inhibitorischer Substanzen wie Nitritpökelsalz
- 3) Inaktivierung von Toxin-Vorstufen durch Kochen vor dem Verzehr

Huss et al. (1974) schlagen zur Reduzierung des *Cl.-botulinum*-Gehalts bei Zuchtforellen vor:

- Lagerung unter hygienischen Bedingungen in künstlichen Behältern
- Saubere Wasserversorgung
- Ausnehmen von Schlachtfisch
- Schnelles Kalken reduziert die Kontamination des Teichgrundes

Literatur:

- BADHEY, H., CLERI, DJ., DAMATQ, R.F., VERNALEO, J.R., VEINNI, V., ESSLER, T.J., WALLMAN, A.A., MASTELLONE, A., GIULIANI, M., HOCHSTEIN, L.: TWO Fatal Cases of Type E Adult Food-Borne Botulism with Early Symptoms and Terminal Neurologic Signs. *J. Clin Microbiol*, 23, 616-618 (1986)
- BAUMGART, J.: Nachweis von *Clostridium botulinum* Typ E bei handelsfertigen Forellen. *Fleischw.*, 11, 1545-1 (1970)
- BLACK, R.E., GUNN, R.A.: Hypersensitivity Reactions Associated with Botulinal Antitoxin. *Am J Med* 67-70 (1980)
- Centers for Disease Control: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. *Foodborn Disease: Annual Summary 1978*, Atlanta, Georgia, Nov. 1979
- CHERINGTON, M., RYAN, D.W.: Treatment of Botulism with Guanidine. *New Eng J Med*, 282, 195-197 (1970)
- DONADIQ, J.A., GANGAROSA, E.J., FAICH, G.A.: Diagnosis and Treatment of Botulism. *From the Centers for Disease Control, InfectDis.*, 124, 108-112 (1971)
- DEUSCHL, G.: Trotz Musikerkrampf im Orchester mitspielen? *Fortschr. Med.* 28 (1995)

- GILBERT, R.J.: Food-borne Infections and Intoxications. The Society for Applied Bacteriology Symposium, 11, Academic Press, Roberts, T.A., Skinner, F. (eds.) A., 52-53 (1983)
- GILBERT, R.J.: Staphylococcal food poisoning and botulism. *Postgr Med J*, 50, 603-611 (1974)
- HAUSCHILD, A.H.W., GAUVREAU, L.: Food-borne botulism in Canada 1971-84. *Can Med Assoc J*, 133,1141-1146 (1985)
- HAUSCHILD, A.H.W.: Microbial problems in Food Safety With Particular Reference to Clostridium Botulinum. In: Graham, HD (ed): The safety of Foods, 2nd ed, Avi, Westport, Conn., 68-107 (1980)
- HEYWARD, W.L., BENDER, T.R.: Botulism in Alaska, 1947-1980. International Conference on the Biomedical Academic Press New York, 285-289 (1981)
- HOBBS, G.: Food poisoning and fish. *J R Soc Health*, 103,144-149 (1983)
- Huss, H.H., PEDERSEN, A., CANN, D.C.: The incidence of Clostridium botulinum in Danish trout Farms. *J Fd Technol*, 9, 445-458 (1974)
- METZGER, J.F., LEWIS, G.E.: Human-derived Immune Glubulins for the Treatment of Botulism. *Rev Infect Dis.*, 1, 689-692 (1979)
- MIDURA, T. F., ARNON, S.S.: Infant Botulism, Identification of Clostridium botulinum and its toxins in faeces. *Lancet* 2,934(1976)
- Morbidity and Mortality Weekly Report: Botulism Associated with Commercially Distributed Kapchunka - New York City. *MMWR*, 34,546-547 (1985)
- PICKETT, I., BERG, B., CHAPLIN, E. et al.: Syndrome of botulism in infancy: Clinical and electrophysiologic study. *New Engl Journ. Med.* 295, 700 (1976)
- ROLLE, M., MAYR, A.: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre für Tierärzte, Biologen und Agrarwissenschaftler. 5. Auflage, Enke, Stuttgart, 873-874 (1984)
- SAKAGUCHI, G.: Botulism. Food-borne Infections and Intoxications. Academic Press, New York, San Francisco, London 2, 390-442 (1979), Riemann, H., Bryan F.L. (eds.)
- SMITH, L.: Botulism: The Organism, its Toxins, the Disease. Springfield, Illinois, USA, Charles C. Thomas (1977)