

Schwerer Lebensmittelbotulismus

Rebekka Wyss Lustenberger*, Ruth von Dahlen*, Ferdinand Martius, Madeleine Rothen

*die beiden Autorinnen haben zu gleichen Teilen zu dem Artikel beigetragen

Severe foodborne botulism

Summary

A 40-year-old patient was admitted with nausea, diplopia, dysphagia and slurred speech after consumption of pasta with cheese sauce the previous evening. Within 30 minutes, acute respiratory failure required emergency intubation. The tendon reflexes were entirely absent and the patient developed almost total tetraplegia with bilateral ptosis. The clinical picture was highly suspicious for acute botulism. Culture and mouse bioassay revealed Clostridium botulinum toxin in both the food and the patient's serum. PCR confirmed the presence of type A toxin. A trivalent equine antitoxin was given to inactivate circulating toxin and supportive care with long-term mechanical ventilation was started. Full recovery was achieved but lasted months.

We discuss the clinical picture, diagnostic procedures and therapeutic options in a severe case of foodborne botulism.

Fallbeschreibung

Ein 40-jähriger Patient wies sich um sechs Uhr morgens wegen des Auftretens von Doppelbildern, Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken und zunehmender Atemnot zu, nachdem er am Vorabend Spaghetti mit Käsesauce gegessen hatte. Die Sauce war mehrere Tage ungeöffnet, aber ungekühlt aufbewahrt worden.

Der Patient war in reduziertem Allgemeinzustand, afebril, wach und voll orientiert. Er hatte trockene Schleimhäute und eine belegte Zunge, sowie einen ausgeprägten inspiratorischen Stridor. Das Abdomen war weich, indolent, mit sehr spärlichen Darmgeräuschen. Neurologisch fiel eine inkomplette Ptosis beidseits auf bei initial erhaltener Augenmotilität. Die Pupillen

waren mydriatisch und isokor mit einer eingeschränkten Lichtreaktion, die Sprache klossig, die Muskeigenreflexe symmetrisch gesteigert bei erhaltener Kraft. Die Sensibilität war allseits erhalten. Innert 30 Minuten waren die Bulbi in Mittelstellung fixiert, die respiratorische Situation verschlechterte sich rapide, und der Patient musste intubiert werden. Blutbild und Chemoogramm waren normal und ohne Erhöhung der Entzündungsparameter. Innerhalb weniger Stunden trat eine proximal betonte, fast komplette, symmetrische, schlaffe Tetraparese auf. Alle Muskeigenreflexe und die Pupillenreaktion erloschen, und es bestand eine beidseitige komplette Ptosis. Der Patient war zu jedem Zeitpunkt bei vollem Bewusstsein. Die Kommunikation erfolgte nur noch über Fingerbewegungen (Tab. 1 [↔](#)).

Das klinische Bild ergab den dringenden Verdacht auf einen floriden Lebensmittelbotulismus. Serum, Stuhlproben und Saucenreste wurden zur Analyse eingeschickt. Da jedoch das Resultat erst Wochen später zu erwarten war und die Klinik eindeutig für eine Intoxikation mit Botulinumtoxin sprach, erhielt der Patient unverzüglich Antitoxin. Mittels Kultur, PCR und Tierversuch (durchgeführt im Veterinärinstitut Universität Bern und im Institut Pasteur Paris) konnte *Clostridium botulinum* mit Bildung von Neurotoxin A in der Käsesauce nachgewiesen werden, während im Serum vor Antitoxingabe der Toxinnachweis im Tierversuch gelang und nach Antitoxingabe negativ war (Tab. 2 [↔](#)). Das klinische Bild war geprägt von einer äusserst langsamen Regredienz aller Paresen; der Patient konnte nach 6 Monaten stehen, aber noch nicht

Tabelle 1. Neurologischer Verlauf.

	Eintritt	nach 1 Monat	nach 2 Monaten	nach 3 Monaten	nach 4 Monaten	nach 5 Monaten
Pupillen	Mydriase, Lichtreaktion erhalten	lichtstarr, Mydriase	lichtstarr, Mydriase	Pupillenreaktion etwa 1/3	Pupillenreaktion etwa 1/2	Pupillenreaktion etwa 1/2
Funktion der Lidheber	etwa 1/2	etwa 1/3	etwa 3/4	etwa 3/4	vollständig erhalten	vollständig erhalten
Augenfolgebewegungen	++	+	++	++	+++	+++
Doppelbilder	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Funktion der Halsmuskulatur	vollständig erhalten	keine Innervation	Kopfnicken	Kopfschütteln und Nicken deutlich	vollständig erhalten	vollständig erhalten
Kraftgrad Finger/Zehen	5	2	3	4	4	5
Kraftgrad Extensoren Knie	5	0	1	2	4	4
Kraftgrad Flexoren Knie	5	0	0	1	3	3
Beatmung	spontan, inspiratorischer Stridor	SIMV	SIMV	druckunterstützt	CPAP/spontan	spontan/CPAP

gehen, die Kraft der oberen Extremitäten war nahezu normal. Nach vier Monaten wurde das Tracheostoma entfernt, und der Patient konnte wieder normal atmen, sprechen und essen. Ausgeprägt war auch die Beeinträchtigung der autonomen Funktionen: Obstipation, Mundtrockenheit, Blasenentleerungsstörungen und Sinustachykardien traten auf. Im Rahmen der Langzeitventilation kam es zu mehreren bakteriellen Infekten, die antibiotisch therapiert werden mussten. Der psychische Zustand in dieser ausserordentlich dramatischen Situation konnte durch ein ausgezeichnetes psychosoziales Netz, psychotherapeutische Interventionen und die antidepressive Medikation mit einem SSRI stabilisiert werden. Bis zu einer vollständigen Erholung dauerte es jedoch noch mehrere Monate. Nach nunmehr eineinhalb Jahren ist der Patient geh-, aber noch nicht wieder arbeitsfähig.

Diskussion

Der beschriebene Fall zeichnet sich durch eine ungewöhnliche Quelle, eine sehr kurze Inkubationszeit, die rasche neurologische Verschlechterung und langsame Erholung aus. Botulismus wird durch das grampositive sporenbildende, obligat anaerobe Stäbchen *Clostridium botulinum* ausgelöst und wurde erstmals durch Justinus Kerner 1820 anlässlich einer Lebensmittelintoxikation in Württemberg beschrieben. Die acht Stämme werden aufgrund ihrer verschiedenen Toxine unterschieden (A, B, C1, C2, D, E, F, G). Für den Menschen gefährlich sind die Toxine der Typen A, B, E und F. Das Toxin ist ohne Geruch oder Geschmack; es wird weder durch Magensäure noch durch Verdauungsenzyme beeinträchtigt, ist jedoch hitzelabil und wird bei 80 °C denaturiert. Botulinumtoxin ist das potenteste aller Gifte: Es wird geschätzt, dass 1 g 1,5 Millionen Menschen töten könnte. Die Inkubationszeit variiert je nach Toxintyp: Typ E weist die kürzeste, Typ B die längste Inkubationszeit auf, die Inkubation kann bereits nach 12 Stunden, aber auch erst nach sieben Tagen stattfinden [1]. In dem hier beschriebenen Fall war die Inkubationszeit mit etwa 12 Stunden sehr kurz, zumal es sich um Toxintyp A handelte. Die Sporen von *C. botulinum* sind hitzestabil und werden erst bei 120 °C nach fünf Minuten zerstört. In anaerober Umgebung werden aus den Sporen toxinbildende Clostridien. Im erwachsenen Gastrointestinaltrakt kann sich *C. botulinum* nicht vermehren. Im kindlichen Darm und bei Veränderungen der intestinalen Flora (z.B. Achlorhydrie, entzündliche/infektiöse Darmerkrankungen oder postoperativ) kann allerdings Toxinbildung unter anaeroben Bedingungen im Darm des Patienten stattfinden.

Es sind vier klinische Formen des Botulismus bekannt:

1. Lebensmittelbotulismus: Aufnahme von mit Toxin kontaminierten Lebensmitteln;
2. Säuglingsbotulismus: Aufnahme von Sporen und Bildung von Toxin in vivo [2];
3. Intestinaler Botulismus des Erwachsenen: entsprechend dem Säuglingsbotulismus mit Aufnahme der Sporen und Produktion des Toxins in vivo;
4. Wundbotulismus: Infektion einer Wunde mit *C. botulinum* und Produktion von Toxin in vivo, beispielsweise auch nach Drogeninjektion [3].

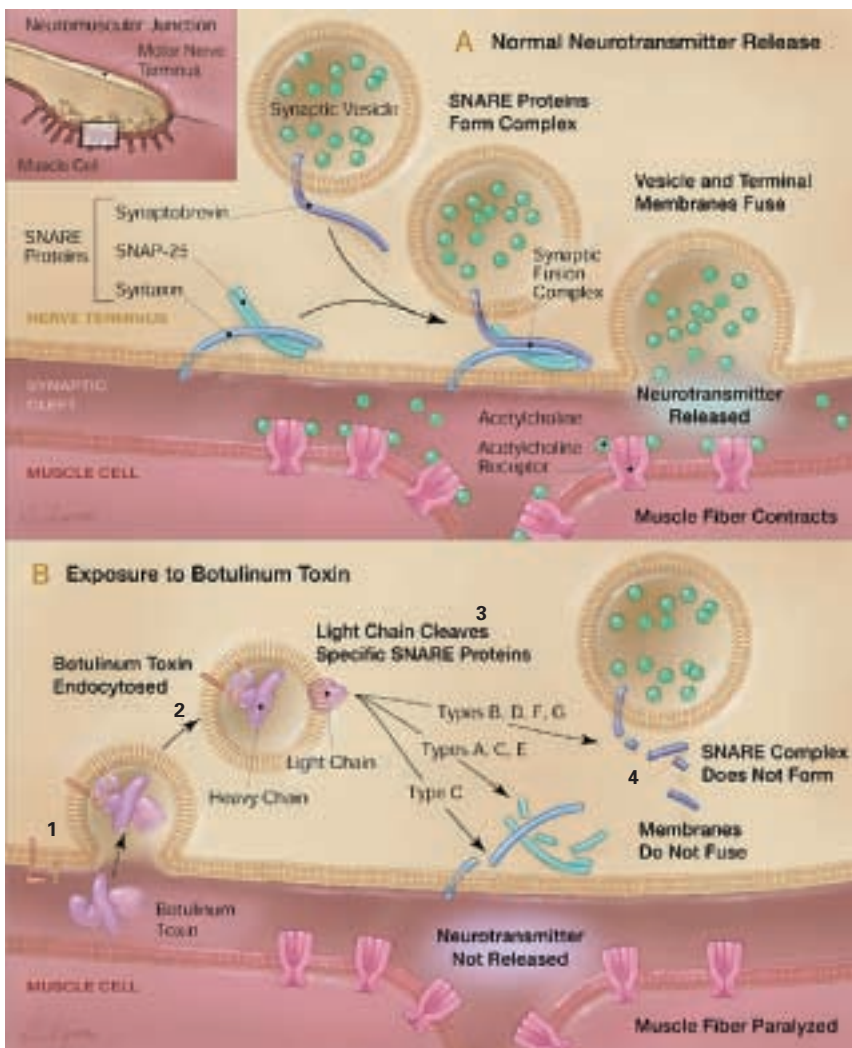


Abbildung 1. Pathogenese der Toxinwirkung von *C. botulinum*. 1. Bindung an das präsynaptische Neuron; 2. Internalisierung des Toxins in die Vesikel; 3. Translokation des Toxins in das Zytosol; 4. Proteolyse von Komponenten des für die Acetylcholinfreisetzung verantwortlichen neuroexozytotischen Apparats durch das Toxin. Mit freundlicher Genehmigung nach Arnon SS et al. [4].

Das Toxin verteilt sich über das Gefässsystem zu den präsynaptischen Übertragungsstellen von peripheren cholinergen Synapsen (Abb. 1 [4]); hier hemmt es die Freisetzung von Acetylcholin aus den präsynaptischen Speichervesikeln irreversibel, und es müssen neue Synapsen nachwachsen; dieser Prozess dauert etwa sechs Monate. Adrenerge Synapsen und das Zentralnervensystem werden nicht betroffen.

Tabelle 2. Toxin- und Erregernachweis.

	Stuhl	Serum vor Antitoxingabe	Serum nach Antitoxingabe	Speisereste
Toxin-Tierversuch	negativ	positiv	negativ	positiv
PCR	n.u.	n.u.	n.u.	Toxin Typ A
Kultur	negativ	n.u.	n.u.	positiv

n.u.: nicht untersucht

Leitsymptome der Klinik sind bilaterale Hirnnervenausfälle mit einer symmetrischen absteigenden Lähmung ohne sensible Ausfälle. Zuerst tritt meist eine enterale Phase auf mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Brechdurchfall; es folgt die paralytische Phase mit Störungen der motorischen und sekretorischen Hirnnerven: Akkomodationsstörungen, Nystagmus, Doppelbilder, starrer Mydriasis, Ptose, Schluckbeschwerden. Es folgen Extremitätenschwäche, Blasen-, Sphinkter- und Darmlähmung. Eine Areflexie entsteht nur, wenn die ganze betroffene Muskelgruppe gelähmt ist. Beim Säuglingsbotulismus fällt die ausgeprägte Trinkschwäche auf. Der Wundbotulismus zeigt eine längere Inkubationszeit und weist keine enterale Phase auf, die übrigen Symptome können gleich sein wie beim Lebensmittelbotulismus.

Die *Differentialdiagnose* umfasst die Myasthenia gravis, das Lambert-Eaton-Syndrom, das Guillain-Barré-Syndrom und die Miller-Fisher-Variante des Guillain-Barré-Syndroms, die Poliomyelitis, den zerebrovaskulären Insult und die Schwermetallintoxikation. Bei einer Myasthenia gravis fehlen jedoch autonome Symptome; das Guillain-Barré-Syndrom zeigt eine aufsteigende Lähmung und eine rasch eintretende Areflexie, häufig sensorische Ausfälle sowie eine Erhöhung des Liquorproteins, führt jedoch nicht zu einer Einschränkung der Pupillenreaktion. Die Miller-Fisher-Variante des Guillain-Barré-Syndroms weist zwar okulomotorische Ausfälle auf, präsentiert sich jedoch mit einer ausgeprägten Ataxie, die beim Botulismus nicht vorkommt.

Zur *Diagnosesicherung* dienen der Nachweis von Toxin oder Erreger mittels Kultur, PCR

(Toxin) und Tierversuch in Stuhlproben (Kultur, PCR, Tierversuch), Resten von Nahrungsmitteln (Kultur, PCR, Tierversuch) oder Serum (PCR, Tierversuch), ausserdem elektromyographische Untersuchungen. Entscheidend ist es, früh daran zu denken und verdächtige Speisereste zu asservieren. Einzelfälle und kleine Epidemien kommen auch in Europa immer wieder vor, wobei insbesondere hausgemachte Konserven die Quelle darstellen.

Therapie

Bei klinischem Verdacht sollte möglichst rasch eine Antitoxin-Therapie mit dem trivalenten Antitoxin aus Pferdeserum durchgeführt werden, um das noch nicht zu den Synapsen gelangte Toxin zu inaktivieren. Fälle von Wundbotulismus müssen aufgrund möglicher Mischinfektionen antibiotisch behandelt werden; hierbei ist jedoch auf Aminoglykoside und Tetracykline zu verzichten, da diese eine neuromuskuläre Blockade verstärken können [5]. Eine Medikation mit Guanidin zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte sowie die Plasmapherese haben sich nicht als sicher wirksam erwiesen [6]. Eine Magenspülung ist nur in einem sehr frühen Stadium sinnvoll, wenn noch kontaminierte Speisen im Magen vermutet werden. In den USA ist ein pentavalentes Botulinumtoxoid zur aktiven Impfung erhältlich. Es gibt jedoch keine generelle Impfpflicht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung; zudem könnte eine therapeutische Behandlung mit Botulinumtoxin beispielsweise bei einer Spastik nach Impfung nicht mehr in Anspruch genommen werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei rascher Hospitalisation und mit gestellter Verdachtsdiagnose eine vollständige Erholung von dieser dramatisch verlaufenden und potentiell fatalen Intoxikation möglich ist; die Mortalität wie auch die Erholungsdauer sind abhängig von der Menge des in den Kreislauf geratenen Botulinumtoxins und von der Qualität der supportiven Therapie.

Literatur

- 1 Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975–1988. *J Infect Dis* 1992;166:1281–6.
- 2 Aureli P, Franciosa G, Fenicia L. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:866–8.
- 3 Scheibe F, Hug B, Rossi M. Wound botulism after drug injection. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:199–202.

- 4 Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059–70.
- 5 Santos JI, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1981;68:50–4.
- 6 Atabek ME, Yavuz H, Oran B, Karaaslan S, Erkul I. Plasmapheresis as an adjunct treatment in severe botulism. *Intensive Care Med* 2002;28:814.

Korrespondenz:

Dr. med. Madeleine Rothen
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
Madeleine.Rothen@ksbh.ch