

Thesenpapier
zum Themenkomplex
Botulismus
—
Clostridium botulinum
Botulinumtoxikose
2012

völlig überarbeitete Version Juni 2012

verfasst von

apl. Prof., Dr. med. vet., Dr. sc. agr. habil. Helge Böhnel
Göttingen

Inhaltsverzeichnis

<i>Kapitel</i>	<i>Seite</i>
Einleitung	2
Bakteriologie	3
Toxinologie	8
Krankheit	10
Klinische Symptome	13
Immunologie	15
Diagnose	15
Differentialdiagnose	20
Therapie	20
Prophylaxe	21
Fazit	23
Fragestellungen	24
Arbeitsgruppe „Botulismus“ in Göttingen	26
Anschrift des Verfassers	26

Einleitung

Seit der 2. Auflage des damaligen „Positionspapiers“ im Jahr 2001 hat sich das Wissen um den Fragenkomplex „*Clostridium (C.) botulinum* – Botulismus – Botulinumtoxikose“ wesentlich erweitert. Neue molekularbiologische und genetische Methoden haben dazu beigetragen manche bisher als unumstößlich gehaltene Wahrheiten zu hinterfragen. Die vorliegende Fassung gibt den Wissenstand von Anfang 2012 wieder.

Hinweis:

Positionspapier zum Themenkomplex *Clostridium botulinum*

1. Auflage 1999

2. Auflage 2001

Die gegenwärtige 3. Auflage wurde im Juni 2012 vollständig überarbeitet.

Die aktuelle Diskussion beruht auf dem Auftreten klinischer Erkrankungen in geschätzt mehr als 3000 deutschen landwirtschaftlichen Rinderbetrieben. Die Ursache des seuchenhaften Geschehens war anfangs unbekannt. Nunmehr kann als gesichert gelten, dass sie mit *C. botulinum* in Zusammenhang steht. Die Krankheit kann auch bei Landwirten und Tierärzten auftreten, die Kontakt mit erkrankten Tieren hatten. In einigen Fällen wurde die Erkrankung „Chronischer Humanbotulismus“ eindeutig nachgewiesen. Der Übertragungsweg ist noch unklar.

Es ist erschreckend:

Botulismus tritt in Deutschland seit einigen Jahren gehäuft in landwirtschaftlichen Betrieben auf. Auch in anderen europäischen Ländern sind Rinderbetriebe betroffen.

Die Krankheit „Botulismus“ wird in der EU als „Zoonose“ angesehen, d.h. sie kann von Tier auf Mensch übertragen werden. Gemäß der EU-Zoonosenrichtlinie [2003/99/EC](#) vom 17.11.2003 haben die einzelnen Länder die Möglichkeit entsprechend der eigenen Gegebenheiten zu reagieren.

Es gilt:

Laut einer EU-Richtlinie ist *Clostridium botulinum* ein Zoonose-Erreger.

Neben den anzeigepflichtigen Tierseuchen gibt es die meldepflichtigen Tierkrankheiten. Die anzeigepflichtigen Tierseuchen werden wegen ihrer wirtschaftlichen und gesundheitlichen Bedeutung für die Allgemeinheit stets mit staatlichen Mitteln bekämpft. Meldepflichtige Tierkrankheiten werden nicht staatlich bekämpft, über sie muss aber ein ständiger Überblick vorhanden sein. Das Tierseuchengesetz definiert eine seuchenhafte Erkrankung nach bestimmten Kriterien.

Botulismus ist gemäß dem Tierseuchengesetz juristisch als Tierseuche zu bezeichnen.

Aus dem Tierseuchengesetz:

Tierseuchen sind Krankheiten oder Infektionen mit Krankheitserregern, die bei Tieren auftreten und auf
a) Tiere oder
b) Menschen (Zoonosen)
übertragen werden können.

Gesetzlich geregelt:

Botulismus beim Tier ist in Deutschland weder anzeige- noch meldepflichtig.

Botulismus und bereits der Verdacht sind beim Menschen meldepflichtig (§ 6 des Infektionsschutzgesetzes – IfSG.) Beim Robert-Koch-Institut, Berlin, werden pro Jahr ca. 20-30 Fälle beim Menschen registriert. Nach dem Infektionsschutzgesetz sind der bakterielle Nachweis von *C. botulinum* und der Toxinnachweis bei Verdacht oder Auftreten von klinischem Botulismus beim Menschen gleichgesetzt. Das Infektionsschutzgesetz kennt keinen Unterschied in der klinischen Ausprägung der Erkrankung.

Gesetzlich ist festgelegt:

Botulismus und der Verdacht auf Botulismus sind beim Menschen namentlich meldepflichtig.

Bakteriologie

In der Gattung *Clostridium* ist eine Vielzahl unterschiedlichster Bakterien zusammengefasst, die einige grobsinnliche Gemeinsamkeiten haben. Sie sind stäbchenförmige Bakterien, die als Überlebensformen sog. Sporen bilden. Sie sind anaerob, d.h. sie brauchen für ihren Stoffwechsel keinen Sauerstoff. Die Einteilung in verschiedene Spezies erfolgt in unterschiedlicher Weise. Die pathogenen Vertreter werden fast ausschließlich auf Grund ihrer Stoffwechselprodukte differenziert. Dieses grobe Raster entspricht nicht mehr den modernen Anforderungen der bakteriellen Taxonomie, die durch molekularbiologische und genetische Nachweisverfahren geprägt ist.

Die Spezies *C. botulinum* ist dadurch gekennzeichnet, dass ihre Mitglieder eine Vielzahl von Toxinen (d.h. Giftstoffe; Botulinum-Neurotoxin, BoNT, Botulinumtoxin; hier als "Toxin" bezeichnet) bilden. Schwierigkeiten entstehen, wenn diese Toxinbildung im Labor nicht nachweisbar ist oder während des Nachweisverfahrens im Labor oder unter natürlichen Bedingungen verloren geht.

Unter Bakteriologen ist anerkannt:

Die Gattung *Clostridium* sollte nach modernen biologischen Gesichtspunkten neu gegliedert werden. Ihre Mitglieder würden dann auch grundlegend neu benannt werden müssen.

Generell werden in der beschreibenden Bakteriologie Merkmale aufgeführt, die auf die Mehrzahl der einzelnen Keime zutreffen. Grundsätzlich ist die Abweichung von einzelnen Merkmalen in einer Bakterienpopulation statistisch verteilt. Gegebenenfalls sind die Unterschiede innerhalb eines Typs größer als zu einer Vergleichspopulation eines anderen Typs. Daher kann es im Labor dazu führen, dass gewünschte und sorgfältig gehegte Einzelkulturen plötzlich aus unerklärlichen Gründen ihre messbaren Eigenschaften ändern.

Es ist zu bedenken:

Innerhalb einer Bakterienpopulation sind deren unterschiedliche Merkmalseigenschaften jeweils statistisch verteilt. Eine bakteriologische Einzelkultur ist niemals ein völlig homogener Klon.

Bei *C. botulinum* ist praktisch jeder Stamm einzigartig und nur bedingt mit anderen Stämmen selbst desselben Typs zu vergleichen.

Es ist bekannt:

Während der klassischen bakteriologischen Isolierung von *Clostridium botulinum* aus Untersuchungsmaterial geht oft die genetische Information zur Toxinbildung verloren. Dies gilt besonders für den *Clostridium-botulinum*-Typ C/D. Damit wird eine exakte bakteriologische Zuordnung der Krankheitsursache unmöglich.

C. botulinum ist ein Bodenbakterium; einige Typen bzw. Stämme haben sich auch an Säugetiere adaptiert und vermehren sich auch in deren Magen-Darmtrakt. Neuere Forschungen zeigen, dass *C. botulinum* in seinem Stoffwechsel als mikro-aerophil bezeichnet werden kann. Um eine Stoffwechselaktivität einzuleiten, muss sich theoretisch nur ein einziges Bakterium in sauerstoff-freier bzw. -armer Umgebung befinden. Dieses wird dann durch Stoffwechselprodukte seine Mikro-Umgebung gegebenenfalls derart beeinflussen, dass eine fortschreitende Vermehrung möglich ist.

Es ist wissenschaftlich gesichert:

***Clostridium botulinum* benötigt nur eine sauerstoffarme Mikro-Umgebung um seine Vermehrung in Gang zu setzen.**

Wie bei anderen Bakterien auch gilt die Feststellung, dass diese ein "soziales" Verhalten haben. Die Geschwindigkeit der Vermehrung und gegebenenfalls die der Toxinbildung hängen von der Anzahl der Individuen zum Zeitpunkt des Beginns ab. Botenstoffe werden zwischen den einzelnen Bakterien ausgetauscht. Im bakteriologischen Labor weiß man, dass eine Mindestanzahl notwendig ist um eine Reaktion anzuschließen.

Wissenschaftlich gilt als gesichert:

Eine Vermehrung von Bakterien hängt zu Beginn von einer spezifischen Mindestanzahl ab. Bei einer bakteriologischen Vermehrung (und Toxinproduktion) hängen Geschwindigkeit und Menge der produzierten Stoffwechselprodukte von der Anzahl der Bakterien ab, die zu Beginn der Reaktion vorhanden waren.

Die Bakterienpopulationen sind sehr inhomogen. Deswegen müsste bei spezifischen wissenschaftlichen Veröffentlichungen soweit möglich nicht nur der Typ sondern auch der einzelne Stamm genannt werden. Verallgemeinerungen über „*C. botulinum*“, selbst über einzelne Typen oder Subtypen sind immer vor dem Hintergrund der Fragestellung zu betrachten.

Hinweis:

Einzelne Stämme gleicher oder unterschiedlicher Typen haben ein ganz unterschiedliches Verhalten im Magen-Darm-Trakt oder im Gesamtorganismus. Hier gibt es auch Unterschiede bei den einzelnen Tierarten und dem Menschen.

Die Darstellung in verschiedenen Fachbüchern, dass *C. botulinum* ubiquitär vorkomme, ist eine nicht statt-hafte Vereinfachung, wenn damit ausgedrückt werden soll, dass das Bakterium überall vorhanden ist. Dabei wird normalerweise nicht berücksichtigt, dass die einzelnen *C.-botulinum*-Typen ganz unterschiedliche Bedingungen zu Wachstum und Überleben stellen.

Der Begriff „ubiquitär“ hat zweierlei Inhalte: entweder „überall vorkommend“ oder in der biologischen Definition „kann überall vorkommen“.

Es sollte beachtet werden:

Die Feststellung, dass *Clostridium botulinum* „ubiquitär“ vorkommt, ist irreführend. Ubiquitär heißt im biologischen Zusammenhang, dass ein Organismus überall vorkommen kann. Die Spezies *Clostridium botulinum* als Gesamtheit kommt weltweit vor, nicht aber die einzelnen Typen und Subtypen.

Durch den weltweiten Transport von Produkten tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, von Tieren und Menschen (Touristen) können die verschiedenen Typen von *C. botulinum* unerkannt in für sie neue Gebiete transportiert werden. Über das Schicksal dieser Migrantinnen und deren Einfluss auf die gegebenenfalls schon vorhandene *C.-botulinum*-Population oder die ortsansässige Mikro- und Makrofauna und -flora ist nichts bekannt.

Es muss akzeptiert werden:

Das Schicksal in eine neue Umgebung eingeschleppter *Clostridium-botulinum*-Keime und deren Einfluss in ihrer neuen Umgebung sind unbekannt.

Es gibt Regionen, in denen mehrere Typen von *C. botulinum* unter natürlichen Verhältnissen oder nach dem Import gleichzeitig vorkommen. Über deren gemeinsames Verhalten ist nichts bekannt.

Merke:

Über das Verhalten der einzelnen Typen ist nichts bekannt, wenn mehrere Typen gleichzeitig an einem Ort vorkommen.

Neben den offiziell anerkannten 7 Typen und mindestens 20 Subtypen sind verschiedene Mischformen bekannt. Relativ häufig werden Erkrankungen beschrieben, bei denen die Erreger als „atypische Feldstämme“ beschrieben werden. Meist erfolgt dann keine weitere Identifizierung.

In der Literatur wird allgemein anerkannt:

***Clostridium botulinum* kommt in einer Vielzahl von Typen, Subtypen und nicht näher bestimmten Stämmen vor.**

Diese unterschiedlichen Erreger kommen zusammengenommen weltweit vor.

Die einzelnen Erreger haben ganz unterschiedliche, teilweise geographisch bestimmbare Verbreitungsgebiete.

Einzelne Stämme haben gegebenenfalls ganz unterschiedliche physiologische oder pathogene Eigenschaften.

Neueste molekularbiologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass in Europa anscheinend besonders die Mosaikstämme C/D und D/C vorkommen, die die Eigenschaften der Typen C und D in unterschiedlicher Weise beinhalten.

Anmerkung:

In Europa kommen anscheinend besonders die Mosaiktypen C/D und D/C vor, die Eigenschaften der Typen C und D in unterschiedlichem Verhältnis besitzen.

C. botulinum gehört zu denjenigen Bakterien, die Sporen (widerstandsfähige Überlebensformen) bilden können. Die Ursache der Sporenbildung ist letztlich nicht bekannt. Die Annahme, dass sich Sporen bilden, wenn die Umweltbedingungen schlechter werden, ist nicht mehr gültig. Ebenso kann nicht davon ausgegangen werden, dass Sporen bei sich bessernden Umweltbedingungen auskeimen.

Es ist zu beachten:

Die Bezeichnung „verschlechternde“ bzw. „verbessernde“ Lebensbedingungen sind eine Interpretation menschlichen Wunschenkens.

Diese Sporen sind gegen Umwelteinflüsse sehr widerstandsfähig; sie können nach Jahren und Jahrzehnten wieder aktiviert werden. Die Eigenschaften der Sporen hängen wesentlich von Bedingungen ab, die zur Zeit der Versporung geherrscht haben. Molekularbiologische Laborverfahren können in der Regel nicht zwischen „tot“, „schlafend“ oder „tief schlafend“ unterscheiden.

Allgemein anerkannt gilt:

***Clostridium botulinum* bildet Sporen. Diese sind widerstandsfähig gegen widrige Umwelt-einflüsse und können sich noch nach Jahrzehnten oder Jahrhunderten wieder in vegetative Formen zurückverwandeln und dann vermehren.**

Achtung:

Sporen haben unterschiedliche physiologische Eigenschaften. Diese hängen von deren Vergangenheit, d.h. den Bedingungen während der Versporung ab, die unter natürlichen Verhältnissen meist nicht mehr nachprüfbar sind.

Eine ausreichende Erhitzung tötet Bakterien normalerweise ab, nicht so die Sporen von *C. botulinum*. Einige können selbst durch dreistündiges Kochen nicht sicher inaktiviert werden. Bakterielle Formen und Sporen können aber auch unter natürlichen Verhältnissen absterben.

Vorsicht:

Sporen sind nicht unsterblich.

Das Lebensumfeld von *C. botulinum* ist meist der Boden mit seiner Mikro- und Makrofauna und -flora. Im natürlichen Umfeld ist ein Abtöten aller Sporen nicht möglich.

Es ist zu bedenken:

Das Abtöten aller Sporen in ihrem natürlichen Umfeld ist nicht möglich.

Es wurde nachgewiesen, dass selbst die Anzahl der Sporen vor Beginn des Auskeimens Einfluss auf das spätere Verhalten aller ausgekeimter Bakterien hat.

Kaum vorstellbar:

Auch Sporen als Dauerformen ohne eigenen nachweisbaren Stoffwechsel verhalten sich je nach Anzahl unterschiedlich.

Eine besondere Gefahr kann durch „Recycling“ (Mist, Flüssigmist, Gülle, Klärschlamm, Biokompost und Gärsubstrat der Biogasgewinnung) ausgehen, soweit das Ursprungsmaterial Krankheitserreger enthält. Das Gefährdungspotential der modernen Verfahren des Abfallwirtschaftskreislaufs durch *C. botulinum* ist noch nicht bestimmt.

C. botulinum hat ein weites Nährstoffspektrum. Es kann sich in rein tierischer oder in rein pflanzlicher Materie oder in Mischungen vermehren und dann auch Toxin bilden.

Es ist bekannt:

***Clostridium botulinum* kann sich in tierischer und/oder pflanzlicher Materie vermehren und dabei Toxin bilden.**

Es ist zu bedenken:

In der modernen Gesellschaft mit Massentierhaltung und Abfallrecycling können Krankheitserreger für Mensch, Tier und Pflanze weit verbreitet werden.

In Folge von Wertstoffkreislauf, aber auch durch Hochwasser, Sturm oder Zugvögel können Krankheitskeime in der Umwelt verbreitet werden.

Begründeter Verdacht:

**Als Dünger verwendete Recyclingprodukte besitzen wegen darin möglicherweise enthaltener Krankheitserreger für Mensch, Tier und Pflanze ein generelles Gefährdungspotential für deren Gesundheit.
Spezielle Untersuchungen sind dringend erforderlich.**

Bei der Kompost- und Biogasgewinnung fallen Reststoffe an, die eine gute Düngerwirkung haben. Deswegen werden sie in der Landwirtschaft gern eingesetzt. Eine Qualitätskontrolle bzw. Gefährdungseinschätzung durch *C. botulinum* ist gesetzlich nicht vorgeschrieben.

Toxin wird unter Umweltbedingungen abgebaut, bakterielle Formen (vegetativ oder Sporen) sind für das Überleben der Erreger wichtiger.

Es ist erklärlich:

**Für das Überleben der Erreger in ihrem natürlichen Umfeld sind die bakteriellen Formen wichtiger.
Toxine werden in der Natur abgebaut.**

Ein Hinweis:

Durch Ausbringen von Mist, Gülle sowie Gärsubstrat oder Biokompost kann es zu einer lokalen Anreicherung von Sporen im Boden kommen.

Innerhalb von etwa 30 Minuten kann sich *C. botulinum* zahlenmäßig verdoppeln. Aus einem Keim könnte theoretisch innerhalb eines Tages bei genügend Nährstoffen somit eine unvorstellbar große Zahl (>100 Tausend Milliarden) von Keimen entstehen.

Zur Beachtung:

Die absolute Anzahl von Sporen ist kein Maß für eine mögliche Gesundheitsgefährdung.

Besonders in der Bakteriologie der Umwelt ist zu bedenken, dass es neben den bereits erwähnten vegetativen Formen und Sporen, die letztlich durch Vermehrung und gegebenenfalls Toxinbildung im Labor nachgewiesen werden können, eine dritte physiologische Form gibt: die sog. „schlafenden“ oder sogar „tief schlafenden“ Bakterien und Sporen. Diese können mit den Routinemethoden im Labor nicht von abgestorbenen Formen unterschieden werden. Eine mögliche Toxin-bildung ist meist nicht nachweisbar. Dies gilt besonders für den Standardnachweis bei *C. botulinum*, dem Toxin-Mäusetest. Im Labor und in der Natur können bestimmte noch unbekannt Reize diese schlafenden Formen manchmal aufwecken.

Es gilt als gesichert:

***Clostridium botulinum* kann in einer physiologisch inaktiven Form auftreten, die in Routine-Untersuchungen im Labor nicht nachgewiesen werden kann.**

Toxinologie

Während der Vermehrung und vor der Versporung kann das Bakterium *C. botulinum* Stoffwechselprodukte bilden, die bei Mensch und Tier die Nervenübertragung beeinträchtigen. Sie werden deshalb meist als Botulinum-Neurotoxine benannt (BoNT). Sie werden als Exo-Toxine bezeichnet, da sie von der Bakterienzelle in ihre Umgebung abgegeben werden.

Allgemein anerkannt gilt:

Botulinum-Neurotoxine werden von der Bakterienzelle während der Vermehrungsphase und während der Versporung in ihre Umgebung abgegeben. Es sind Exo-Toxine.

Diese Toxine können neben der Nervenreizübertragung auch andere physiologische Regelkreise beeinflussen. Die daraus resultierenden Krankheitsbilder haben landläufig nichts mit Botulismus zu tun.

Es ist bekannt:

Botulinum-Neurotoxine beeinflussen verschiedene Steuer- und Regelkreise im Organismus.

Das Toxin ist die biologische Substanz mit der höchsten Giftigkeit, die derzeit bekannt ist. Etwa 0,01 mg reichen aus, um einen Menschen zu töten. Es wird deshalb befürchtet, dass das Toxin als biologische Waffe eingesetzt werden könnte. Seine Giftigkeit ist etwa eine Million Mal stärker als Zyankali.

Allgemein anerkannt gilt:

Das Toxin von *Clostridium botulinum* ist das derzeit stärkste bekannte biologische Gift.

Toxinwirkungen sind bei fast allen Wirbeltieren bekannt. Insekten scheinen relativ unempfindlich zu sein. Auch Muscheln können betroffen sein

Es gilt:

Fast alle Wirbeltiere können durch Botulinumtoxin in ihren Lebensfunktionen beeinträchtigt werden.

Einige Neurotoxine werden mit den Buchstaben A, B, C1, D, E, F, G bezeichnet, andere sind unbekannt bzw. noch nicht eindeutig beschrieben. Es kommen unterschiedliche Subtypen und Mischformen vor. Außerdem werden weitere nicht neurotoxische Substanzen gebildet, die z.T. auch tödliche Wirkung haben, z.B. C2, C3, Hämagglutinin. Insgesamt sind mehr als 40 Stoffwechselprodukte beschrieben, die in ihrer Gesamtheit das klinische Bild des Botulismus bei Mensch und Tier verursachen.

Es sind auch andere Clostridien bekannt, die Toxine bilden, die denen von *C. botulinum* in ihrer Zuordnung und klinischen Wirkung gleich bzw. ähnlich sind.

Allgemein anerkannt gilt:

Neben *Clostridium botulinum* können noch andere Clostridien klinisch ähnlich wirkende Botulinum-Neurotoxine bilden.

Die Toxinbildung ist genetisch fixiert. Es besteht der begründete Verdacht, dass diese genetischen Informationen auf andere Bakterienspezies übertragen werden können.

Es wird vermutet:

Die genetische Information zur Toxinbildung kann gegebenenfalls auf andere Bakterienspezies übertragen werden.

Die Ursache, warum ein Bakterium Toxin bildet, ist ebenso unbekannt wie die Faktoren, die dazu führen. Grundsätzlich scheinen ein pH-Wert um 6,5 und eine Temperatur von meist 15-45 °C die Toxinbildung zu fördern. Aber selbst im Kühlschrank kann es bei einer mehrwöchigen Lagerung bei einzelnen Typen zu Toxinbildung kommen. Proteine tierischer oder pflanzlicher Natur sind anscheinend unbedingt erforderlich. Manche Bakterien und Pilze in der bakteriellen Umgebung fördern die Toxinbildung, andere hemmen diese. Das Toxin wird vom Bakterium nach außen abgegeben oder beim Tod der Zelle oder der Freisetzung der Spore frei.

Allgemein anerkannt gilt:

Von außen auf das Bakterium einwirkende weitgehend unbekannte physikalische, biologische, biochemische und chemische Faktoren bewirken, fördern oder hemmen die Toxinbildung innerhalb der Bakterienzelle.

Das Toxin wird von der Bakterienzelle freigesetzt.

Toxin kann sich in tierischem oder pflanzlichem Material bilden.

Wichtig:

Nicht jede *Clostridium-botulinum*-Zelle bildet Toxin, auch wenn sie die entsprechende genetische Information enthält und dies erfahrungsgemäß tun sollte.

Allgemein anerkannt gilt:

Ohne ein sich vermehrendes *Clostridium botulinum* gibt es kein Toxin.

Wo Toxin ist, muss praktisch auch *Clostridium botulinum* vorhanden sein, sei es als vegetative oder Sporenform, auch wenn es im Labor nicht nachweisbar ist.

Wo *Clostridium botulinum* als vegetative oder Sporenform vorkommt, braucht nicht unbedingt Toxin vorhanden zu sein. Eine Toxinbildung kann aber urplötzlich ohne ersichtlichen Grund beginnen oder auch aufhören.

Die Toxinbildung kann während der standardmäßigen Bearbeitung im bakteriologischen Labor verloren gehen, d.h. nicht mehr nachweisbar sein. Die Ursachen dafür sind unbekannt. Damit kann die in der klassischen Bakteriologie übliche und von Henle und Koch für den Nachweis der Krankheitsursache geforderte Isolierung des Keimes mit seinen krankmachenden Eigenschaften unmöglich werden.

Jeder Botulinum-Stamm hat seine eigenen optimalen Bedingungen für Vermehrung und Toxinbildung. Der Nachweis im Labor kann deshalb nur ein Kompromiss sein um vermutete natürliche Umgebungsbedingungen zu kopieren.

Die Erfahrung der praktischen Bakteriologie zeigt:

Kulturbedingungen im Reagenzglas sind nur ein Kompromiss vermuteter Einflussfaktoren, die den natürlichen Verhältnissen möglichst nahe kommen sollen.

Allgemein anerkannt gilt:

***Clostridium botulinum* kann im Labor ebenso wie im natürlichen Umfeld aus unerkannten Gründen die Toxinbildung einstellen oder beginnen.**

Toxine sind instabile Eiweißmoleküle. Bei höheren Temperaturen (60°C/30 min.) werden sie inaktiviert. Kochen zerstört die Toxine, Einfrieren stabilisiert die Toxinwirkung auf lange Zeit (Monate, Jahre).

Es ist gesichert:

Toxine sind thermolabil. Erhitzen zerstört, Einfrieren stabilisiert die Toxinwirkung.

Krankheit

Die erste umfassende Veröffentlichung über die Krankheit Botulismus beim Menschen ("Wurstvergiftung") stammt von Justinus Kerner aus dem Jahr 1820, der allerdings bereits auch erkrankte Tiere beschreibt. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts begannen die medizinische Beschreibungen vermehrter Botulismusfälle bei Mensch und Tier und die Differenzierung der einzelnen Toxintypen.

Da der Erreger seinen natürlichen Lebensraum im Boden hat, wird Botulismus ätiologisch zu den bodenbürtigen Erkrankungen (Bodenseuchen) gerechnet. Je nach Betrachtungsweise kann die Bezeichnung auch tellurisch (aus dem Boden stammend) bzw. edaphisch (von den Eigenschaften des Bodens abhängig) sein.

Allgemein anerkannt gilt:

Botulismus ist eine bodenbürtige Krankheit (Bodenseuche).

Der aktuelle Stand der Forschung zeigt, dass Teile des Toxinmoleküls in der Nervenendigung und in anderen Zielzellen bestimmte Signalmoleküle inaktivieren und damit Signal- und Reaktionsketten unterbrechen.

Allgemein anerkannt gilt:

Alle klinischen Krankheitsbilder des Botulismus beruhen letztlich auf der Summe der Toxin-wirkungen. Botulismus ist somit ätiologisch eine Toxikose

Es ist eigentlich klar:

Jede Erkrankung, die durch Botulinumtoxin verursacht wird, ist gewohnheitsmäßig derzeit unter der summarischen Bezeichnung „Botulismus“ zu klassifizieren. Alle Toxintypen können bei Mensch und Tier Botulismus auslösen.

Inzwischen gilt als fast allgemein anerkannt:

Alle Toxintypen können theoretisch weltweit vorkommen. Sie sind aber von unterschiedlicher regionaler Bedeutung. Beim Menschen sind vermehrt die Typen A, B und E, beim Rind C und D und beim Geflügel oft Typ C von Bedeutung. In manchen Gegenden kommt beim Pferd besonders Typ B vor. Manche Erreger sind nicht zu typisieren (sogenannte „Feldstämme“).

Die Toxine bewirken eine Unterbrechung der Nervenreize an den Übergängen von Nerv zu Muskel. Eine schlaffe Lähmung der betroffenen Muskelgruppen ist die Folge, die klinisch zu Atemstillstand und Tod führen kann (muskulärer Botulismus). Bei einer weiteren klinisch unterschiedlichen Form, dem viszeralem Botulismus sind neben der Lähmung der Darmmuskulatur auch Reflexbögen und Informationsbahnen des Stoffwechselgeschehens betroffen.

Die Menge des Toxins und die Aufnahmedauer bedingen die Schwere der Erkrankung.

Allgemein anerkannt gilt:

Der Beginn und die Schwere der klinischen Erkrankung hängen von der resorbierten Toxinmenge in einer bestimmten Zeitdauer ab, die nicht unbedingt mit der messbaren Toxinkonzentration im Inhalt der verschiedenen Abschnitte des Verdauungstraktes übereinstimmen muss.

Da die Resorption des Toxins aus dem Darminhalt, die Verteilung durch das Blut und die Anlagerung an die Zielzelle durch viele Faktoren beeinflusst werden kann, reagiert jeder Organismus klinisch darauf ganz unterschiedlich.

Ein Hinweis:

Das Auftreten klinischer Symptome gibt normalerweise keinen Hinweis auf den Zeitpunkt der Aufnahme des Toxins bzw. der bakteriellen Formen.

Auf Grund von Eintritt und Verlauf einer Erkrankung werden diese grundsätzlich klinisch als perakut, akut, subakut oder chronisch bzw. auch als subklinisch (ohne klinische Symptome) bezeichnet.

Es ist nicht immer bekannt:

Botulismus tritt neben einem perakut/akuten Verlauf auch als chronische Erkrankung auf, die Monate andauern kann.

Es gibt unterschiedliche Empfindlichkeiten einzelner Tierarten und Individuen gegenüber einzelnen Toxintypen.

Je nach Ort der Toxinbildung kann die Erkrankung Botulismus ätiologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden. Bei der Toxinaufnahme mit der Nahrung handelt es sich um eine Vergiftung, bei der Aufnahme von Sporen oder vegetativen Formen mit anschließender Toxinbildung im Körper um eine Infektion.

Mischformen von Vergiftung und Infektion sind die Regel. Das zuerst auffällige klinische Bild hängt oft von der ursprünglich zuerst agierenden Toxinmenge ab.

Allgemein anerkannt gilt:

**Botulismus ist ursächlich entweder eine Vergiftung oder eine Infektionskrankheit.
Es gibt Mischformen.**

Intoxikation (Vergiftung)

Die klassische Form von Botulismus entsteht dadurch, dass *C. botulinum* außerhalb des Körpers Toxin bildet. Beim Menschen sind z.B. besonders (geräucherte) Leberwurst, Knochenschinken, roher geräucherter Fisch und (schlecht eingekochte) grüne Bohnen geeignet, dem Bakterium eine geeignete Basis für Toxinbildung zu verschaffen. Das Toxin wird mit der Nahrung aufgenommen, im Darm resorbiert, mit dem Blut im Körper verteilt, an den Nervenenden angelagert. Es kommt zu einer Vergiftung.

Beim Tier trat früher diese Krankheitsform meist bei einzelnen Tieren dann auf, wenn Kadaver von Mäusen oder Katzen im Futter (meist Heu) verweseten. Heute scheint eine andere Form vor zu herrschen, die von Silage (Fahrsilo bzw. Hochdruckballen) ihren Ausgang nimmt (besonders Gras- aber auch Maissilage). Hier wird der Erreger zusammen mit Erde oder auch einem Tier-(kadaver) mit dem Erreger oder bereits mit Toxin während des Erntevorgangs in das Futtergut eingebracht und systembedingt mit der totalen Mischung (TMR) gleichmäßig im Futter verteilt. Bei der Silierung entstehen durch schnelle milchsäure Gärung für Clostridien ungünstige Wachstumsbedingungen. Bei zu langsamer und ungenügender Säuerung werden im Gegensatz dazu die Bedingungen für *C. botulinum* erst geschaffen, Toxin zu bilden.

Die Toxinbildung erfolgt auch im Schlamm von Flüssen, wo vor allem Würmer und Schnecken, aber auch abgestorbene Pflanzenteile, Toxin enthalten können, die Vögeln als Nahrung dienen. In heißen Sommern kann es bei hohen Temperaturen, sauerstoffarmem Wasser und niedrigem Wasserstand zum Tod von Tausenden von Wildvögeln kommen. Auch in Kurparks kommt es zu spektakulären Tierverlusten, wenn durch (vom Menschen gestreute) Futterreste Fäulnisvorgänge im Schlamm der Uferzonen ausgelöst werden. Fliegenmaden in Tierkadavern oder in Abfalltonnen können Toxin enthalten ohne selbst zu erkranken.

Infektion (Ansteckung)

Beim Säugling ist der Plötzliche Kindstod im ersten Lebensjahr eine bekannte Todesursache. (Geschätzt werden ca. <0,5 % aller Todesfälle). Eine der möglichen Ursachen ist Botulismus, bei dem die Toxinbildung im Darm der Kinder plötzlich so stark und unvorhersehbar einsetzt, dass der Tod innerhalb von Stunden eintritt. Bei diesem Krankheitsgeschehen werden Sporen, nicht schon vorher gebildetes Toxin, über den Mund aufgenommen. Wenige hundert Sporen können nach Hochrechnungen ausreichen um nach einer Infektion des Darmes ein Baby sterben zu lassen. Diese Infektion kann auch bei erwachsenen Menschen mit meist unklaren Symptomen auftreten; sie wird praktisch aber (noch) nicht als Botulismus diagnostiziert.

10 Sporen können für ein kleines Hühnchen tödlich sein. Diese Art der Erkrankung ist auch bei Fasanen, Fohlen und Rindern beschrieben worden. Sporen oder Bakterien werden aufgenommen. Im Magen-Darmtrakt kann es zur bakteriellen Vermehrung und gegebenenfalls zur Toxinbildung kommen. Dieser Vorgang kann bereits in der Mundhöhle beginnen.

Es wurde vereinzelt nachgewiesen, dass der Erreger auch bei Verletzungen des Magen-Darm-Traktes in Schleimhautwunden eindringt und dort bei der Vermehrung Toxin bildet. Es gibt einige Hinweise, dass dies z.B. bei Zahnbehandlungen, Magensonden, Magen-Darmgeschwüren der Fall sein kann. Das Eindringen von Wurmlarven in die Schleimhaut des Verdauungstraktes könnte Eintrittspforten für *C. botulinum* schaffen.

Die in der Erde befindlichen Bakterien können durch Oberflächenwasser oder durch die Luft (Staub) weiterverbreitet werden. Diese unsichtbare Kontamination durch Bakterien und Toxin kann ebenfalls zu Erkrankungen führen (Inhalationsbotulismus).

Allgemein anerkannt gilt:

Clostridium botulinum kann durch Oberflächenwasser und Staub weiterverbreitet werden und somit Quelle einer Kontamination der Nahrung, des Rachenraumes oder des Verdauungstraktes, gelegentlich auch der Atmungsorgane werden.

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, dass bestimmte Faktoren für die Vermehrung und eine etwaige Toxinbildung notwendig sind. Dies gilt auch im Magen-Darm-Trakt.

Aufgenommene Bakterien/Sporen können entweder die Darmpassage unbeschadet überstehen oder auskeimen und sich vermehren und gelegentlich sogar wieder versporen. Im Stuhl/Kot gefundene bakterielle Formen weisen nicht unbedingt auf im Darmtrakt resorbiertes Toxin hin. Sie sind aber bei klinischen Erkrankungen ein deutlicher Hinweis auf eine mögliche Krankheitsursache.

Merke:

Bakterielle Formen von Clostridium botulinum im Stuhl/Kot können auf eine unbeschadete Darmpassage hinweisen. Sie können aber auch einen Hinweis auf ein mögliches Krankheitsgeschehen gewertet werden.

Es ist bekannt:

Nicht jede aufgenommene Bakterienzelle oder Spore führt zu einer Erkrankung. Es müssen im Körper bestimmte Bedingungen herrschen, damit es zu einer Vermehrung und dann auch noch zu einer Toxinbildung kommt.

Viele Faktoren wirken auf den Erreger, die Toxinbildung und auf den Zielorganismus ein, bevor gegebenenfalls eine klinische Erkrankung sichtbar wird („Faktorenerkrankung“). Da diese Faktoren meist völlig unbekannt sind, ist die Erfüllung der Koch-Henleschen Postulate (krankes Tier – Erregerisolierung – künstliche Infektion mit anschließendem identischem Krankheitsbild) bei Faktorenerkrankungen nicht möglich.

Es ist international anerkannt:

Botulismus ist eine Faktorenerkrankung.

Klinische Symptome

Wie bei allen anderen Erkrankungen gibt es auch bei Botulismus unterschiedliche klinische Verlaufsformen.

Es muss bekannt sein:

Bei Botulismus gibt es verschiedene klinische Verlaufsformen.

Der gravierendste Fall ist der plötzliche Tod nach nur wenigen Stunden Erkrankung durch Atem- und Herzstillstand.

Im akuten Fall wird beim Menschen von Schluck- und Sprachstörungen und Doppeltsehen berichtet. Auch Lähmungen der Arm- und Beinmuskulatur treten auf. Im Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Lähmungen der Atmungsmuskulatur. Auf Spezialuntersuchungen des Kreislaufes, des Nervensystems, der Muskulatur und des Stoffwechsels kann hier nicht eingegangen werden.

Bei subakuten bzw. chronischen Fällen kommt es zu Verstopfung und teilweise nervösen Symptomen. Bei einer Beeinflussung des gesamten Stoffwechsels und der physiologischen Regelkreise können auch beim Menschen allgemeine Schwäche, sexuelle Schwierigkeiten und weitere unspezifische Symptome auftreten.

Es muss vermerkt werden:

Häufig werden beim Menschen als „untypisch“ bezeichnete Symptome diagnostisch als Hinweise auf psychiatrische Erkrankungen gewertet.

Der beim Säugling im Alter bis etwa 12 Monate auftretende plötzliche Kindstod kann ebenfalls durch Botulinumtoxin verursacht werden.

Achtung:

Beim plötzlichen Kindstod kann es sich auch um plötzlichen Säuglingsbotulismus handeln.

Beim chronischen Säuglingsbotulismus fallen eine gesamte Lähmung der Körpermuskulatur auf, schwaches Weinen und ebenfalls Schluckbeschwerden. Zwei Tage ohne Stuhlgang sollten beim Säugling als Verdachtszeichen für möglichen Botulismus gewertet werden.

Allgemein gilt:

Je nach Toxinmenge, Typ und Patient reicht das klinische Bild von schwachen unspezifischen oder muskulären Beschwerden bis zum plötzlichen Tod. Sprach-, Seh- und nervöse Störungen können auftreten.

Infektionen über Wunden oder über den Verdauungstrakt kommen beim Menschen vor. Betroffen sind meist Drogenabhängige mit unsauberem Injektionsmaterial. Über Infektionen durch tiefe Verletzungen ähnlich wie bei Tetanus (Wundstarrkrampf) gibt es keine Berichte.

Es wird beim Menschen vermehrt berichtet:

Bei Drogenabhängigen kann es an den Injektionsstellen zu Infektionen mit *Clostridium botulinum* kommen (Wundbotulismus).

Das ist nicht neu:

Botulismus tritt beim Menschen auch als Infektionskrankheit auf.

Auch beim Tier gibt es plötzliche Todesfälle. Beim Tier fangen Lähmungen meist an den Hintergliedmaßen und am Schwanz an. Es folgen Schwierigkeiten beim Aufstehen, verminderter Pupillen-, Lid- und Ohrreflex, Lähmung der Zungenmuskulatur. Speicheln, Futterkauen ohne Abschlucken sind weitere Zeichen. Beim Liegen ist der Kopf oft zur Seite gefallen (Schwäche der Halsmuskulatur). Aggression oder Teilnahmslosigkeit, aber auch volle Aufmerksamkeit bei kompletter Muskellähmung treten auf.

Im Fall des viszeralen Botulismus treten zuerst Ausfallserscheinungen des autonomen Nervensystems in den Vordergrund. Es kommt zu plötzlichem Milchrückgang und rascher Abmagerung trotz leistungsgerechter Fütterung, Verstopfung oder Durchfall, Herz-Kreislaufstörungen mit Stellen ungenügender Hautdurchblutung oder mit Hervortreten der Venen, positivem Venenpuls, Kronschaumwellungen, Festliegen und Abmagern. Labmagenverlagerungen können durch Lähmung der Magenwand entstehen. Letztendlich sind aber auch beim viszeralen Botulismus die typischen Lähmungen zu beobachten. Kälber sind mitunter ebenfalls betroffen, meistens in Form von Lähmungen des Magen-Darm-Traktes. Es kann zur Geburt toter oder lebensschwacher Kälber kommen

Allgemein gilt:

**Beim Tier fallen akute Krankheitsfälle zuerst auf.
Die viszerale Form wird in zunehmendem Maße bei Rindern festgestellt.
In Einzelfällen wurde sie auch bei Pferden, Schweinen und Hunden diagnostiziert.**

Schon vor hundert Jahren wurde darauf hingewiesen, dass an Botulismus erkrankte Rinder innerhalb weniger Tage einen jämmerlichen und Tierschutz relevanten Eindruck machen.

Es wird darauf hingewiesen:

An Botulismus erkrankte Tiere können nach wenigen Tagen einen jämmerlichen Eindruck machen, der den Verdacht auf unsachgemäße Tierhaltung nahelegt.

Bei Pferden kommt ein Krankheitskomplex vor, der als „Graskrankheit“ bezeichnet wird. Er wird in Schottland, England und in Argentinien (Mal de secco) beschrieben. Obwohl die genaue Krankheitsursache noch nicht gefunden ist, wird seit einigen Jahren angenommen, dass wahrscheinlich die Typen C und D von *C. botulinum* damit zusammenhängen. Über eine komplette Dickdarmlähmung führt die Erkrankung innerhalb weniger Tage meist zum Tode. Das Exterieur eines derart erkrankten Pferdes entspricht dem eines Rindes, das an viszeralem Botulismus leidet (eingezogener Bauch/„Windhundansicht“).

Es wird vermutet:

Die Graskrankheit bei Pferden wird durch eine Darminfektion mit *Clostridium botulinum* verursacht.

Immunologie

In älteren Lehrbüchern wird besonders darauf hingewiesen, dass die Toxinwirkung im Organismus schneller einsetzt als eine etwaige Antikörperbildung. Neuere und genauere Untersuchungsverfahren haben bewiesen, dass es auch bei *C. botulinum* entsprechende Antikörper geben kann, die sich gegen Sporen, Bakterien und Toxin richten.

Wissenschaftlich nachgewiesen ist:

**Bei starken schlagartigen Vergiftungen kommt es nicht zu einer Antikörperbildung. Der Tod tritt innerhalb weniger Stunden bis Tage ein.
Bei chronischen Fällen und der Aufnahme von geringsten Mengen von Toxin kommt es zu einer natürlichen Antikörperbildung.**

Die verfügbare Menge Antikörper im Falle einer Intoxikation/Infektion beeinflusst wie bei vielen anderen bakteriellen Erkrankungen die Schwere der Erkrankung.

Allgemein anerkannt gilt:

Je höher der Antikörperspiegel, desto besser der Schutz gegen einen Krankheitserreger oder dessen Toxin.

Diagnose

Grundsätzlich wird Botulismus erstrangig anhand klinischer Symptome diagnostiziert. Labortechnische Nachweise können diese Diagnose be- oder entkräftigen.

Allgemein anerkannt ist:

Eine vollständige Diagnose von Botulismus im klinischen Fall besteht grundsätzlich aus

- klinischem Bild
- Nachweis von Toxin im Patienten und/oder in der aufgenommenen Nahrung
- Nachweis der Bakterien aus dem Patienten bzw. der aufgenommenen Nahrung in geeigneten bakteriologischen Nährböden ebenfalls durch anschließenden Toxinnachweis.

Im klinischen Fall kann meist eine eindeutige Diagnose gestellt werden, wenn der Arzt/Tierarzt an das Vorkommen von Botulismus denkt. Wie bei allen Krankheiten gibt es eine große Zahl von zweifelhaften Fällen mit undeutlichen Symptomen. Diese bleiben in der Regel unerkannt. Plötzlich auftretende Todesfälle werden in der Regel anderen Krankheiten zugeschrieben.

Es gilt:

Bei den verschiedenen klinischen Formen von Botulismus bei Rindern ist eine Lähmung der Pupillenmotorik ein fast eindeutiges Zeichen für die Erkrankung.

In akuten Krankheitsfällen handelt es sich in der Regel um eine Vergiftung. Hier ist es wesentlich etwaige Speisen oder Futter zu erfragen. Gilt bei Menschen Leberwurst, hausgemachter Schinken, geräucherter Fisch, grüne Bohnen oder Pilze als klassische Speisen, v.a. wenn sie ungekühlt aufbewahrt worden sind, so sind es derzeit bei den Haustieren Gras- und Maissilage, v.a. auch in Ballenform. Das Verfüttern von gemischtem Futter, die sog. Totale Mischration im Futterwagen, verteilt etwa vorhandene Toxine an alle Tiere gleichmäßig.

Von Spezialisten wird übereinstimmend festgestellt:

Die klinische Diagnose wird fälschlicherweise nur sehr selten gestellt, da das Krankheitsbild "Botulismus" vielen Ärzten/ Tierärzten nicht geläufig ist.

Seit einigen Jahren hat sich das klinische Bild teilweise geändert, es kommt auch eine chronische Form vor, die nicht unbedingt zum Tode führt. Wundbotulismus wird in der nicht-tödlichen Form meist nicht diagnostiziert.

Bei akutem Botulismus tritt kein Fieber auf; oft kommt es v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung zu Untertemperatur. Ausnahmen sind durch das C2-Toxin möglich (s.u.).

Allgemein anerkannt gilt:

Bei akutem Botulismus tritt kein Fieber auf.

Bei länger andauernder Erkrankung kann es durch Einatmen von nicht abgeschlucktem Futter zu einer Lungenentzündung kommen, die mit Fieber einhergehen kann. Liegegeschwüre und Klauen- und Euterentzündungen können ebenfalls zu einer Sekundärinfektion führen.

Man muss daran denken:

Durch Schluckbeschwerden kann es zu einer fieberhaften Lungenentzündung kommen.

Es gibt ein Stoffwechselprodukt von *C. botulinum* der Typen C und D, das sog. C2-Toxin, das keine neuronale Störungen hervorruft. Da die meisten *C.-botulinum*-Stämme der Typen C und D C2-Toxin bilden, treten gegebenenfalls Botulismuserkrankungen besonders bei Rindern auch mit Fieber auf.

Achtung:

C2-Toxin kann ohne Lähmungserscheinungen zu Lungenbeschwerden mit Fieber führen.

Der klassische Nachweis der Bakterien aus Probenmaterial über Vereinzeln im Labor ist bei *C. botulinum* nicht immer möglich. Besonders bei Proben aus toten Tieren oder der Umwelt (Erde, Schlamm, Kompost, Klärschlamm, Biogas-Gärs substrat, aber auch Futtermaterial o.ä.) versagt in der Regel der von Robert Koch geforderte schlüssige Nachweis eines spezifischen Krankheitserregers. Deshalb gilt als derzeitiger ("Gold")-Standard der Nachweis über das von den Bakterien gebildete Toxin durch den Tierversuch, bei dem Mäuse durch das Toxin getötet werden. Es sind damit auch Mischformen und bis jetzt unerkannte Toxintypen nachweisbar. Werden die Mäuse nach einer Injektion von Toxin haltigen Extrakten unter spezifischen Krankheitserscheinungen (Atemlähmung), so ist der Verdacht auf Botulismus auszusprechen. Anschließend muss durch weitere Untersuchungen (ebenfalls mit dem Versuchstier Maus) versucht werden, einzelne Typen zu differenzieren. Das gelingt nicht immer, da nicht für alle Toxintypen entsprechende Antitoxine verfügbar sind. Mäuse sind sehr empfindlich gegen das Botulinum-Toxin.

Der Tierversuch weist ein biologisch aktives Toxin nach. Er kommt der natürlichen Erkrankung (Vergiftung) am nächsten. Für den viszeralen Botulismus gibt es wie bei allen anderen multifaktoriellen Erkrankungen kein Tiermodell. Es muss also ebenfalls der Mäusetest durchgeführt werden.

Es ist bekannt:

Durch den Tierversuch wird biologisch aktives Toxin nachgewiesen.

Krankheitsformen, die durch längeren Einfluss geringster Mengen Toxin entstehen, lassen sich im Labor nicht reproduzieren. Die Nachweisgrenze ist höher als die pharmakologisch wirksame Konzentration des Toxins.

Merke:

Die Nachweisgrenze des Mäusetests liegt oberhalb einer noch pharmakologisch wirkenden Toxinmenge.

Toxine können an Substanzen wie z. B. Tonminerale gebunden werden und sind dann, wenn überhaupt, nur im Mäusetest nachzuweisen.

Auf dem internationalen Labormarkt sind kommerzielle Ersatzmethoden für einzelnen Toxintypen erhältlich. Auch in der wissenschaftlichen Literatur wird in zunehmendem Maße über Ersatzmethoden zum Tierversuch berichtet. Diese sind für Routineuntersuchungen aus Tieren und Umweltp roben zu störungsanfällig. Somit kann auf den Tierversuch derzeit nicht verzichtet werden, der im Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB) und in DIN 10110 beschrieben ist. Er wird von den US-amerikanischen Gesundheitsbehörden ebenfalls empfohlen.

Allgemein anerkannt gilt:

Der Toxinnachweis durch das Versuchstier Maus ist derzeit der einzige praktisch durchführbare Nachweis für alle auch unerkannten Toxintypen.

Er ist bei der Lebensmitteluntersuchung gesetzlich vorgeschrieben.

Es gibt für die Unterstützung der klinischen Diagnose unter praktischen Gegebenheiten derzeit keinen Ersatz für den Tierversuch.

Referenzlabore müssten jeweils die entsprechenden Diagnostika vorrätig halten. Obwohl Botulismus beim Menschen eine meldepflichtige Erkrankung ist, kommt das Robert-Koch-Institut seiner institutionellen Aufgabe nicht nach entsprechende Diagnostika bereitzustellen und abzugeben.

Es gibt keine internationalen Referenzpräparate. Es ist deshalb praktisch nicht möglich die Ergebnisse unterschiedlicher Untersuchungslabors mit einander zu vergleichen und zu bewerten. Dies gilt besonders für negative Ergebnisse, die oft in mehr als der Hälfte von eigentlich positiven Proben anfallen.

Es ist nicht verständlich:

Es gibt keine international verbindlichen diagnostischen Referenzpräparate und –nachweisverfahren.

Es ist unverständlich:

Diagnostische Antitoxine müssen von jedem Labor entweder selbst hergestellt oder irgendwo vom Weltmarkt besorgt werden.

Die Gute Laborpraxis sieht bei jedem Nachweisverfahren das Mitführen einer positiven Kontrollprobe vor. Da das Arbeiten mit Botulinumtoxin strengen Sicherheitsauflagen unterliegt, führen viele Untersuchungslabore den Mäusetest nicht gesetzeskonform durch. Bei einer unbekannt Probe können die unterschiedlichsten Toxintypen vorkommen, die somit alle durch die spezifische Toxinneutralisation als Referenz getestet werden müssen.

Zu bemerken ist:

**Der Umgang mit Botulinumtoxin ist rechtlich sehr stark reglementiert und erfordert höchste Sicherheitsmaßnahmen.
Es werden keine Toxin positiven Referenzproben zu Kontrollzwecken gleichzeitig unter sucht.**

Mit dem Tierversuch kann nur "freies Toxin" nachgewiesen werden, das also noch nicht an Nervenendigungen oder anderen Zielzellen gebunden ist, und das z.B. aus Trägermaterial mechanisch ausgewaschen und biochemisch freigesetzt werden kann. Das Vorhandensein von chemischen Giften muss gegebenenfalls ausgeschlossen werden.

Allgemein anerkannt gilt:

**Stirbt die Maus nach Injektion der verdächtigen Substanz unter spezifischen Symptomen innerhalb von 96 Stunden, ist die Verdachtsdiagnose Botulismus zu stellen, da Toxin nachgewiesen wurde.
Kann mit Hilfe von Antitoxinen ein bestimmter Toxintyp nachgewiesen werden, so gilt der Botulinumoxinnachweis als gesichert.**

Da verschiedene Einflussfaktoren den Ausgang des Mäusetests negativ beeinflussen können, gilt nur der Nachweis als positiv, bei dem die Toxinneutralisation eindeutig ist.

Merke:

**Beim Tierversuch zählt nur der positive Nachweis.
Stirbt die Maus nach Injektion der verdächtigen Substanz nicht, so kann daraus nicht geschlossen werden, dass Botulismus nicht vorgelegen hat. Die Diagnose der Krankheits- bzw. Todesursache bleibt unklar.
Ein negativer Test sagt nicht, dass kein Toxin vorhanden gewesen ist, sondern nur, dass kein positives Ergebnis erzielt worden ist.**

Wie bei allen biologischen Labortests bekannt:

In Einzelfällen kann es je nach Nachweisverfahren zu falsch positiven oder falsch negativen Laborergebnissen kommen.

Untersuchungen von mehreren Proben eines Krankheitsfalles verringern die Wahrscheinlichkeit falscher Laborergebnisse.

Empfehlenswert:

Bei fraglichen Testergebnissen sollte der Test wiederholt werden.

Es ist davon auszugehen:

Jedes Untersuchungslabor führt die Untersuchungen nach bestem Wissen und Gewissen durch. Der wissenschaftliche Maßstab ist einzuhalten.

Die Probenahme muss sofort nach dem Tod erfolgen; die Proben müssen gekühlt oder gefroren aufbewahrt und transportiert werden, da sich sonst während des Transportes entweder die Bakterienzahl verringern oder vermehren kann. Toxin kann entweder zusätzlich gebildet oder zwischen-zeitlich abgebaut werden. Es gibt keine allgemein gültigen Empfehlungen für den Transport. Die rechtlichen Vorschriften für den Transport infektiösen Materials sind unbedingt einzuhalten.

Es ist wichtig:

Bakteriologische Proben bei Botulismusverdacht müssen gut gekühlt, besser noch gefroren an das Labor eingeschickt werden.

Es ist auch von Bedeutung:

Die rechtlichen Bestimmungen für den Transport von infektiösem Material sind einzuhalten.

Bakteriologische Proben sollen das gesamte Umfeld um ein erkranktes Tier erfassen. Weitere Tiere des Bestandes, Futter, Kraft- und Mineralfutter und Boden sind für die epizootiologische Bewertung zu beproben.

Für die epizootiologische Bewertung ist hilfreich:

Vom betroffenen Bestand sollen Proben untersucht werden von
- mehreren Tieren
- Futter, Kraft- und Mineralfutter
- Boden verschiedener Felder.

Neu eingestellte Tiere sind in die Untersuchungen mit einzubeziehen.

Eigentlich wäre es selbstverständlich:

Das Gesundheitszeugnis beim Verkauf eines Tieres sollte auch den allgemeinen Gesundheitsstatus des verkaufenden Betriebes und des einzelnen Tieres umfassen. Untersuchungen auf *Clostridium botulinum* sollten auch vorgelegt werden.

Eine besondere Form der Diagnose beim kranken Tier (Mensch) ist die Gabe von Antitoxinen. Diese ist besonders bei mehreren Erkrankungen in einer Herde von Bedeutung. Antitoxine müssen sofort nach dem ersten klinischen Verdacht verabreicht werden. Verlangsamt sich der klinische Verlauf beim Einzeltier und treten keine neuen Erkrankungen auf, so kann das Vorliegen von Botulismus mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Dazu sind typspezifische Antitoxine notwendig. Diese Antitoxingaben unterliegen länderspezifischen Restriktionen.

Allgemein anerkannt gilt:

Eine spezifische Antitoxingabe kann bei Beginn der Erkrankung besonders bei mehreren erkrankten Tieren in einer Herde ein diagnostisches Hilfsmittel sein.

Diese Diagnosemöglichkeit unterliegt gesetzlichen Regelungen.

Es gibt auf dem Weltmarkt keine therapeutischen Antitoxine für alle Toxintypen in ausreichender Menge.

Die pathologische Diagnose bei Botulismus wird dadurch erschwert, dass weder makroskopisch noch mikroskopisch sichtbare spezifische Veränderungen auftreten.

Allgemein anerkannt gilt:

Bei Botulismus sind keine spezifischen pathologischen Veränderungen sichtbar.

Die Unterscheidung zwischen Plötzlichem Kindstod und Säuglingsbotulismus (in seiner perakuten Form) ist nur durch spezifische Laboruntersuchungen möglich.

Allgemein anerkannt gilt:

Plötzlicher Kindstod und perakuter Säuglingsbotulismus sind nur durch spezifische Labornachweise zu trennen.

Differentialdiagnose

Bei plötzlichen Todesfällen wird meist an Vergiftungen gedacht. Beim Menschen gibt es etwa 10 Krankheiten, die bedacht werden sollten. Beim Rind sind es Milchfieber, falsche Ernährung oder auch Listeriose. Bei Speicheln ist an Tollwut oder andere zerebrale Infekte, bei nervösen Symptomen an BSE zu denken.

Die Erfahrung lehrt:

Ärzte/Tierärzte, die bei ihren Patienten früher schon Botulismusfälle hatten, haben meist keine Schwierigkeiten die richtige klinische Diagnose zu stellen.

Zumindest in der Tiermedizin kommen deshalb Botulismusfälle meist regional gehäuft vor.

Therapie

Spezifische Medikamente gegen Botulismus in allen seinen Formen gibt es nicht. Für den Menschen gibt es in Deutschland eine Antitoxinbehandlung bei den Typen A, B und E. Diese muss bereits bei Verdacht eingesetzt werden, da die Diagnose mehrere Tage dauert. Sie wirkt - auch wenn sie rechtzeitig eingeleitet wird - nur gegen die spezifischen Typen und das noch nicht an die Zielzellen gebundene Toxin. Monatelanger Klinikaufenthalt mit z.T. künstlicher Beatmung kann beim Menschen manchmal lebenserhaltend sein. Bei Säuglingen dürfen Antitoxine, die aus Pferden gewonnen wurden, nicht eingesetzt werden.

In Deutschland gibt es keine für Tiere zugelassenen Antitoxine. Im Ausland zugelassene Präparate können gegebenenfalls ausnahmsweise eingesetzt werden.

Eine antibiotische Behandlung des Magen-Darm-Traktes kann u.U. dazu führen, dass durch die Ausschaltung von Begleitbakterien im Darm eine latente Infektion oder auch nur die Passage von *C. botulinum* aktiviert und Toxine gebildet werden. Im Falle einer klinischen Erkrankung kann eine Antibiotikagabe dazu führen, dass die Toxin bildenden Bakterien abgetötet werden. Dabei können noch größere Mengen Toxin freigesetzt werden, so dass sich das klinische Bild kurzfristig verstärkt.

Bei Lähmung der Darmwand im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wirken weder geschluckte noch injizierte Medikamente, da der Wirkstoff nicht in ausreichender Konzentration im Darminhalt ankommt.

Merke:

In fortgeschrittenem Krankheitsstadium können Medikamente im Darm nicht mehr wirken.

Es ist zu bedenken:

Jede Antibiotikagabe, die den Magen-Darmtrakt erreicht, hat eine Auswirkung auf die Darmflora. Das Gleichgewicht der verschiedensten Darmbakterien kann gestört werden.

Im Darminhalt vorhandene *C. botulinum*-Keime können aktiviert und die Toxinbildung gesteigert werden. Die klinische Erkrankung kann sich verschlimmern.

Subklinische Botulismuserkrankungen können andere Erkrankungen über das Immunsystem beeinflussen.

Es wurde schon oft festgestellt:

Subklinische Botulismuserkrankungen können einen negativen Einfluss auf das Immunsystem und somit auf andere Erkrankungen und den Erfolg von Impfungen haben.

Tiere, die ca. vier Wochen überleben, haben große Chancen wieder gesund zu werden. Es können Folgeerscheinungen (Leistungseinbußen) zurückbleiben.

Prophylaxe

Impfstoffe

Botulismusimpfstoffe enthalten typspezifische Toxoide, d.h. ungiftig gemachte Toxine.

Allgemein anerkannt gilt:

Botulismusimpfstoff muss den lokalspezifischen Toxintyp enthalten um wirksam zu sein.

Die US-Armee verfügte früher über Versuchsimpfstoffe für den Menschen. Deren Abgabe unterlag starken Beschränkungen. Sie sind nicht mehr verfügbar.

Anerkanntermaßen gut wirksame Impfstoffe gegen die Typen C und D der Rinder und Pferde gibt es nur in Südafrika und Australien. In einigen lateinamerikanischen Ländern wird Botulismusimpfstoff für Rinder (Typ C/D) ebenfalls hergestellt und eingesetzt. Gegen die anderen Typen und lokalspezifischen Erreger gibt es für Wiederkäuer keinen kommerziellen Impfstoff. Gegen Typ B bei Pferden ist Impfstoff in den USA erhältlich.

Außer für Nerze ist in Deutschland kein Botulismusimpfstoff für Tiere zugelassen. Eine Ausnahmegenehmigung für den Einsatz fremder Impfstoffe setzt in Deutschland eine Erkrankung der Tiere mit einem entsprechenden Labornachweis voraus. Die Impfgenehmigungen gemäß dem Tierseuchengesetz sind zeitlich begrenzt. Gegebenenfalls müssen nach Ablauf der Schutzwirkung erst erneut Tiere erkranken bevor Wiederholungsimpfungen genehmigt werden.

Achtung:

In Deutschland benötigt man zur Impfung von Haustieren eine behördliche Ausnahmegenehmigung, die über das Veterinäramt zu beantragen ist und bei der eine vorangegangene Erkrankung nachgewiesen worden sein muss.

Es besteht die Möglichkeit für Tiere lokalspezifische Impfstoffe herzustellen. Dazu ist gemäß der Vorschriften des Tierseuchengesetzes eine vorherige Identifizierung und Isolierung des Erregers notwendig. Bei Erkrankungen der Rinder, die durch die Typen C und D hervorgerufen werden, und die nicht vom Geflügeltyp sind, ist der Versuch der Erregerisolierung in der Regel praktisch nicht erfolgreich.

Allgemein anerkannt ist:

Es besteht die Möglichkeit für Tiere bestandsspezifische Impfstoffe herzustellen. Gesetzlich vorgeschrieben ist eine vorhergehende Isolierung und Identifizierung des spezifischen Erregers.

Die internationale Erfahrung zeigt:

Es ist praktisch unmöglich *Clostridium botulinum* Typ C und D aus erkrankten/ verendeten Rindern zu isolieren, wenn es sich nicht um Geflügeltypen handelt.

C.-botulinum-Impfstoffe gegen die Typen C und D können beim Rind auch in einem schon bestehenden Krankheitsausbruch eingesetzt werden. Bereits schwer kranke Tiere dürfen nicht mehr geimpft werden.

Eine klassische „prophylaktische“ Impfung bei einer drohenden Erkrankungsgefahr ohne Bezug auf eine direkte Erkrankung ist bei Botulismus in Deutschland nicht zulässig, da kein Impfstoff zugelassen ist.

Infektionsvermeidung

Bei Erkrankungen des Verdauungstraktes oder bei solchen, die davon ausgehen, spielt die mikrobiologische Besiedelung eine große Rolle. Meist ist das Gleichgewicht gestört, so dass Krankheitserreger überhand nehmen. Fütterungsmaßnahmen, die dieses Gleichgewicht der Magen-Darm-Flora aufrecht erhalten oder wieder herstellen, sind besonders bei chronischen Krankheitsverläufen ein Mittel zur Krankheitsvermeidung oder -behandlung.

Es ist wichtig:

Bei chronischem Botulismus kann eine (Wieder-)Herstellung des Gleichgewichtes der Magen-Darm-Flora durch Fütterungsmaßnahmen den Ausbruch der Erkrankung gegebenenfalls verhindern bzw. eine Heilung unterstützen.

Neben der Prophylaxe für das Einzeltier/den Einzelmenschen sollte daran gedacht werden, dass durch Fernhalten des Krankheitserregers von einem empfänglichen Organismus (Mensch/Tier) eine Erkrankung verhindert werden kann. Im Umkehrschluss kann gefolgert werden, dass jeder zusätzliche Kontakt mit einem Krankheitserreger die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung steigert.

Allgemein anerkannt ist:

Eine Infektionskrankheit entsteht durch Kontakt zwischen einem Gesunden und dem Krankheitserreger.

Allgemein gilt:

Je intensiver der Kontakt ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion. Die Intensität hängt von der Art und Zahl der Erreger ab, von deren Stoffwechselsituation und von der Dauer des Kontaktes.

Krankheitserreger unterliegen einer natürlichen Vermehrung und einem natürlichen Absterben.

Allgemein anerkannt gilt:

Das Überleben von Krankheitserregern im Boden hängt von vielen Faktoren ab. Bodenbakterien haben eine sehr gute Möglichkeit sich im Boden zu halten. Die Zahl der Erreger im Boden kann durch Einbringen erregerrhaltigen Materials oder auch nur durch zusätzliche Nährstoffe erhöht werden.

Sporenbildner können für sie unwirtliche Umwelteinflüsse durch Sporenbildung überleben. Aber auch Sporen können absterben.

Es wird oft vergessen:

Sporen können auch absterben.

In der Abfallkreislaufwirtschaft (Kompost, Klärschlamm, Biogasdigestat) wird nur auf wenige sog. Indikatorkeime Bezug genommen. *C. botulinum* wird nicht beim sog. Hygienisierungsstandard herangezogen. Deshalb beeinflusst ein eventueller Nachweis von *C. botulinum* oder Botulinumtoxin nicht die Bezeichnung "hygienisch einwandfrei".

Gesetzlich bedingt gilt:

Biokompost, Klärschlamm und Biogasdigestat, die *Clostridium botulinum* und/oder Botulinumtoxin enthalten, gelten trotzdem als "hygienisiert", d.h. gesundheitlich unbedenklich, wenn sie den sonstigen gesetzlich geforderten Ansprüchen genügen.

Bei Nachweis von *C. botulinum* in sog. Gesundheitsschädlingen (= Tiere, die Krankheitserreger ausscheiden oder auf den Menschen übertragen können) sind diese laut Infektionsschutzgesetz durch entsprechende amtliche Maßnahmen zu bekämpfen. Da in Fliegenmaden aus Biotonnen *C. botulinum* nachgewiesen wurde, müssten die Maden entsprechend unschädlich gemacht werden, damit die Krankheitskeime nicht weiter verbreitet werden. Dem Buchstaben nach beträfe das auch z.B. gesunde Rinder, die den Krankheitserreger im Verdauungstrakt beherbergen ohne selbst erkrankt zu sein.

Somit ist eigentlich gesetzlich vorgeschrieben:

Fliegenmaden in Biotonnen, die *Clostridium botulinum* enthalten, müssen amtlich bekämpft werden. Auch Haustiere, die den Erreger im Magen-Darm-Trakt beherbergen ohne selbst krank zu sein, fallen unter diese Regelung.

Es gibt verschiedene Technologien der Abfallverwertung, bei denen im Endprodukt *C. botulinum* nicht nachgewiesen wird. Es ist wünschenswert, dass die Abfallkreislaufwirtschaft freiwillig Qualitätssicherungsmaßnahmen durch regelmäßige Kontrollen auf *C. botulinum* ergänzt.

Es ist wünschenswert:

Die Abfallwirtschaft soll freiwillige Kontrollen auf *Clostridium botulinum* in den jeweiligen Endprodukten vorsehen.

Fazit

***Clostridium botulinum* kann tödliche Erkrankungen bei Mensch und Tier hervorrufen. Es muss alles getan werden, dass diese Erkrankungen erkannt und in ihrer Zahl und Auswirkung vermindert werden.**

Nicht nur unsere Untersuchungsergebnisse belegen klar, dass Botulismus bei Mensch und Tieren in den letzten Jahrzehnten wieder gehäuft vorkommt.

Es ist festzuhalten:

Die klinische Erkrankung Botulismus kommt in Deutschland relativ häufig bei Tieren und auch beim Menschen vor. Es ist mit einer großen Dunkelziffer unerkannter Fälle zu rechnen.

Es ist darauf hinzuweisen:

Ein vermehrtes Auftreten in den letzten Jahren lässt sich statistisch nicht absichern, da jahrelang kaum eine Labordiagnose gestellt worden war. Nach Aussagen von Tierärzten und einzelner Tierseuchenkassen ist ein teilweise dramatisches, regional unterschiedliches Ansteigen der Zahl der Todesfälle bei Haustieren erkennbar.

Fragestellungen

Der Erreger *C. botulinum* kommt in der Natur im Boden vor, allerdings nicht überall. Gemäß der Definition ist Botulismus eine bodenbürtige Krankheit. Geht man davon aus, dass *C. botulinum* auch dort, wo es nachzuweisen ist, nicht immer Toxin bildet, so stellen sich die folgenden Fragen:

Wissenschaftliche Fragen:

Wo kommt Clostridium botulinum im Boden vor?

Welche Faktoren führen zur Vermehrung und Toxinbildung?

Ist bereits das Vorkommen des Bakteriums Clostridium botulinum als Gefahr einzustufen?

Wie stark ist die Verbreitung von Botulismus beim Tier in Deutschland?

Wie kann Botulismus verhütet werden?

Hat das Ausbringen von Clostridium botulinum mit Düngemitteln einen Einfluss auf die Produkthaftung der Landwirtschaft bei der Herstellung von Lebensmitteln?

In Europa befassen sich nur noch wenige Institute bzw. Institutionen mit der Forschung zu Diagnose und Vorkommen von Botulismus. Es besteht also ein erheblicher Forschungsbedarf. Bedenkt man das Leid, das über eine Familie kommt, der ein Säugling stirbt, und überschlägt man den wirtschaftlichen Schaden, der in der Landwirtschaft durch Botulismus entsteht, so zeigt sich, dass man die Augen nicht vor dem Problem verschließen darf.

Allgemein anerkannt gilt:

Ein einmal verseuchter Boden bleibt über Jahrzehnte verseucht und kann gegebenenfalls Ausgangspunkt für neue Erkrankungen sein.

Durch tierische und pflanzliche Produkte, v. a. tierische Ausscheidungen von Haus- und Wildtieren, durch das Ausbringen von Biokompost, Klärschlamm, Biogas-Gärrückständen, von kontaminiertem Futter, das der Bauer verwerfen muss, kann es zu einer immer stärkeren Anhäufung der Krankheitserreger in der Umwelt kommen. Durch Eingriffe in die Natur könnte die Situation entstehen, dass die Krankheit Botulismus nicht mehr beherrschbar wird.

Es wird übersehen:

***C. botulinum* kann im Boden, in und außen auf Futterpflanzen vorkommen und sich dort vermehren.**

Allgemein wird nicht beachtet:

Eine Unterscheidung zwischen Acker- und Weideland bei der Ausbringung von Düngemitteln, die *Clostridium botulinum* enthalten können, ist nicht zu machen, da der Erreger als Bodenbakterium viele Jahrzehnte im Boden überleben kann.

Der Tierarzt ist gemäß seiner Berufsordnung gesetzlich verpflichtet sein Wissen und seine Tatkraft dazu einzusetzen, um Krankheiten vom Tier und daraus entstehende Gefahren für den Menschen abzuwehren.

Berufsordnung für Tierärzte:

Der Tierarzt ist beruflich verpflichtet möglichen Gefährdungen der Gesundheit von Tier und Mensch im Interesse der Allgemeinheit gewissenhaft nachzugehen. Das Befassen mit Botulismus ist somit eine originäre tierärztliche Tätigkeit.

Teile der Forschungs- und die Infrastruktur der Universitäten und Bundesforschungsinstitutionen werden durch Steuergelder finanziert. Der Steuerzahler hat Anspruch zu erfahren, was mit öffentlichen Geldern geforscht wird und welche Ergebnisse erzielt werden und wurden.

Wie oben dargestellt, wissen wir über Botulismus und seine Epidemiologie noch relativ wenig. Bei entsprechenden Forschungsergebnissen und praktischen Erfahrungen müssen als falsch erkannte politische Vorgaben entsprechend geändert werden.

Es ist dringend erforderlich:

**Es ist endlich alles Mögliche zu unternehmen um eine weitere Verseuchung unserer Umwelt durch *Clostridium botulinum* zu verhindern und um die Gefahr von Botulismus bei Tier und Mensch durch Minimierung des Gefährdungspotentials zu reduzieren.
Politik und Wissenschaft sind gleichermaßen gefordert um die Allgemeinheit zu schützen.**

Es ist vielleicht noch nicht zu spät. Gegebenenfalls findet die Natur Möglichkeiten ein Gleichgewicht zwischen Krankheitserreger, Umwelt und gefährdetem Organismus aufrechtzuerhalten oder wieder herzustellen.

Von Panikmache ist Abstand zu halten.

Chronologie der Arbeitsgruppe Botulismus in Göttingen seit 1970

- Abteilung für Tierhygiene an tropischen und subtropischen Standorten, Tierärztliches Institut, Georg-August-Universität Göttingen
- Institut für Tropentierhygiene, Georg-August-Universität Göttingen
- Institut für angewandte Biotechnologie der Tropen (Ausgründung aus dem Institut für Tropentierhygiene, Georg-August-Universität Göttingen)
- Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen, Georg-August-Universität Göttingen
- Clostridiencenter Göttingen
- Forschungsverbund „Botulinom“, gefördert durch BMBF, koordiniert durch die Georg-August-Universität Göttingen
- Miprolab Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostik mbH, Göttingen (Ausgründung aus dem Institut für Pflanzenbau und Tierproduktion in den Tropen und Subtropen, Georg-August-Universität Göttingen)
-

Erklärung

Das vorliegende Thesenpapier gibt die Meinung des Verfassers und nicht unbedingt die der miprolab Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostik mbH wieder.

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Dr. Helge Böhnelt
miprolab mikrobiologische Diagnostik GmbH
Marie-Curie-Str. 7
37079 Göttingen
Deutschland
info@miprolab.com
www.miprolab.com