



FACT SHEET

Staphylococcus Entrotoxin B (SEB)

Einleitung

Staphylokokken Enterotoxin B wird von Stämmen des Bakteriums *Staphylococcus aureus* als Exotoxin hergestellt. Diese Bakterien (Bild 1) sind unbeweglich, grampositiv, aerob oder fakultativ anaerob und keine Sporenbildner. Die Grösse liegt üblicherweise zwischen 0.8 - 1.2 µm. Sie besiedeln die Haut und Schleimhäute von Menschen und Tieren und kommen auch in der Umwelt - einschliesslich auf (kontaminierten) Lebensmitteln - vor.

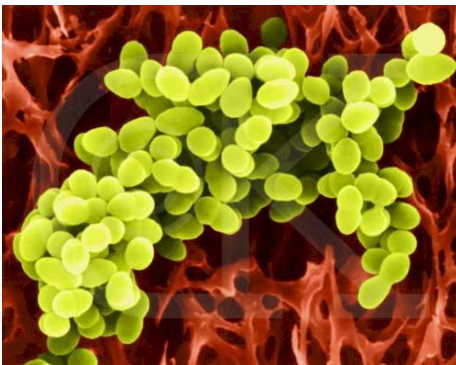


Bild 1: Weintraubenartig angeordnete *Staphylococcus aureus*
Quelle: <http://swampie.wordpress.com/2008/02/17/>

S. aureus produziert ausser Staphylokokken Enterotoxin B weitere Serotypen (A, C-G), und das sogenannte Toxic Shock Syndrom Toxin (TSST-1). Die akute Toxizität von SEB ist im Vergleich zu Botulinumneurotoxinen mässig, aber geringere Mengen (ca. 25 µg) können zu ausgeprägten Vergiftungserscheinungen führen. In den letzten Jahren sind weitere Toxingene beschrieben worden, was darauf hin deutet, dass deutlich mehr Serotypen existieren als bisher angenommen wurde.

S. aureus ist der wesentliche humanpathogene Erreger unter den Staphylokokken. Die von ihm verursachten Krankheitsbilder lassen sich in zwei Kategorien einteilen:

Das Bakterium selber verursacht eitrige Infektionen, die lokal-oberflächlich als Furunkel, Eiterbeulen und Wundinfektionen auftreten können. Es sind auch schwere tiefe, systemische Prozesse (z. B. Blutvergiftung, Knochenentzündung, Lungenentzündung, Abszess, Endokarditis) möglich. *S. aureus* zählt zu den wichtigsten Erregern im Krankenhaus erworbener Infektionen. Staphylokokken-Stämme, die gegen eine ganze Reihe von Antibiotika resistent sind (die eine so genannte Multiresistenz aufweisen), kommen weltweit in fast allen Spitälern vor.

Toxinvermittelte Erkrankungen kommen durch die Einnahme von Enterotoxinen (Lebensmittelintoxikationen) zustande, welche von *S. aureus* vor der Nahrungsaufnahme in kontaminierten Speisen produziert wurden. Vergiftungen können aber auch durch Einatmen der Enterotoxine verursacht werden. Tödliche Vergiftungen sind eher selten und betreffen vor allem Neugeborene und geschwächte Personen.

Struktur und Eigenschaften der Staphylokokken Enterotoxin B

Das Staphylokokken Enterotoxin B gehört zu den sogenannten Superantigenen und ist ein Protein mit einer Masse von 28.4 kDa. Es zeigt im Vergleich mit anderen proteinbasierenden Toxinen (Ricin bzw. Botulinumneurotoxine) eine deutliche bessere Stabilität bei unphysiologischen Bedingungen. So übersteht SEB für mehrere Minuten die Wirkung von kochendem Wasser, während z.B. Ricin nach ca. 15 Minuten bei +80°C weitgehend inaktiviert wird

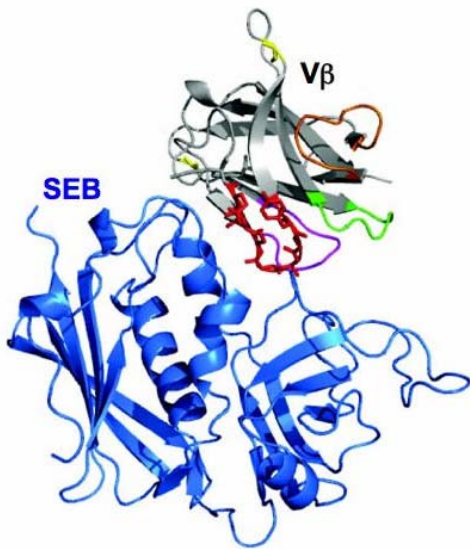


Bild 2: Struktur von Staphylokokken Enterotoxin B mit der variablen Region (grau/mehrfarbig) des T-Zell Rezeptor Proteins.

Quelle: <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/05/070521145512.htm>

SEB bewirkt eine Disregulation des Immunsystems über die Aktivierung von menschlichen T-Lymphozyten. Durch die superantigen vermittelte Aktivierung kommt es zu einer Überproduktion von Cytokinen. Der massive Cytokinausstoss führt vermutlich zu einer verzögerten Erkennung der Bakterien (*Staphylococcus aureus*), wodurch eine effektive Ausbreitung möglich wird. Dieser Cytokinausstoss scheint die Ursache für das toxische Schock-Syndrom (TSS) zu sein. In vitro Studien haben gezeigt, dass diese Toxine in bestimmten Fällen auch die humorale Immunantwort unterdrücken können und somit auch die Bildung von Antikörpern unterbinden.

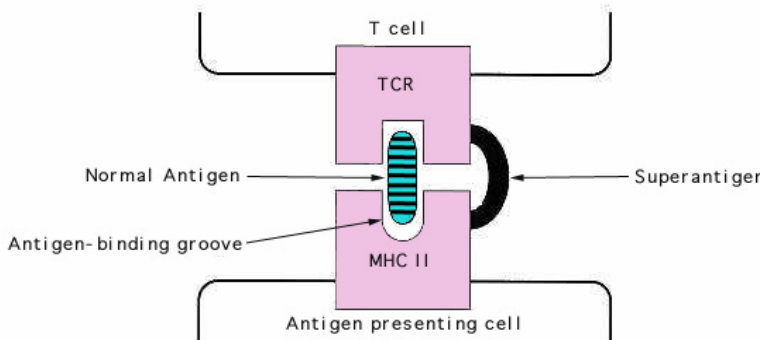


Bild 3:

Wirkungsweise eines Superantigens. Als bifunktionelle Moleküle verbinden sie gleichzeitig die Rezeptorstellen von Klasse-II-MHC-Molekülen der Antigen-präsentierenden Zellen mit den T-Zell-rezeptor-Elementen (TCR) der T-Zellen.

Quelle: <http://bioinfo.bact.wisc.edu/themicrobialworld/staph.html>

Toxizität von SEB

Drei bis zwölf Stunden nach Inhalation des Toxins treten grippeartige Symptome mit hohem Fieber, trockenem Hustenreiz, Muskel- und Kopfschmerzen auf, evtl. auch Durchfall und Erbrechen. Weitere Symptome sind Atembeschwerden, Übelkeit, Schwäche bis zu Lungenödemem bei hoher Konzentration. Fälle mit Todesfolgen sind eher selten.

Bereits kurze Zeit nach oraler Aufnahme (2 bis 4 Stunden) zeigt sich erhöhter Speichelfluss mit Übelkeit, gefolgt von schlagartigem Erbrechen, Bauchkrämpfen und Durchfall. Bei oraler Intoxikation treten normalerweise keine Atembeschwerden und kein Fieber auf. Auch hier können hohe Dosen zu septischem Schock und Tod führen.

Ein wirksames Therapeutikum gegen SEB ist nicht verfügbar. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Der orale ED₅₀-Wert (Effektdosis) von SEB beträgt 0.3 µg/kg¹ und die Toxizität inhalativ (LD₅₀) 20 µg/kg¹. Das bedeutet, dass ca. 25 µg SEB oral aufgenommen in 50% der Fälle deutliche Symptome verursachen. In der Literatur wird beschrieben, dass die Sensitivität individuell stark variieren kann.

Nachweis

Staphylokokken Enterotoxin B (SEB) lässt sich als Protein sehr gut mit immunologischen Methoden nachweisen. Kommerziell erhältlich sind Schnellnachweissysteme, sogenannte Lateral Flow Assays, welche SEB mit guter Sensitivität (Limit of Detection = < 10 ppb oder < 10 ng/ml) in 20 Minuten nachweisen können (Hersteller: Tetracore, USA, siehe Links). Der Assay ist primär konzipiert für wässrige Lösungen und Wischproben.

Als Kit ist auch ein kommerzieller ELISA verfügbar (Hersteller: R-Biopharm, D, siehe Links), mit welchem verschiedene Serotypen von Staphylokokken Enterotoxinen in Lebensmitteln nachgewiesen werden können.

In der klassischen Laboranalytik werden neben immunologischen Methoden wie Sandwich-ELISA in 96-Well Platten oder multiplex fähige Systeme (X-Map Luminex Technology, BioPlex 200 von Bio-Rad) auch massenspektrometrische Verfahren wie Peptide-Map eingesetzt. Im LABOR SPIEZ ist ein Verfahren zum simultanen Nachweis von SEB neben Ricin und Botulinumneurotoxinen mit dem Bio-Plex 200 etabliert.

SEB als biologischer Kampfstoff

SEB ist in Militärkreisen als sogenanntes "*incapacitating agent*" bekannt geworden. Geringe Mengen können bei Betroffenen starke Vergiftungssymptome verursachen, welche sie nach kurzer Zeit komplett handlungsunfähig machen. Letale Vergiftungen sind aber selten. Ein Einsatz mit diesem Agens kann aufgrund der grossen Patientenzahl rasch zum Zusammenbruch einer medizinischen Infrastruktur führen.

Ein Einsatz ist sowohl als Aerosol als auch durch Sabotage der Lebensmittelversorgung möglich.

Literatur

- Toxine - Biogene Gifte und potenzielle Kampfstoffe; H. Russmann (2003) 46:989-996; Springer-Verlag Heidelberg
- Review Staphylococcal Enterotoxins; N. Balaban, International Journal of Food Microbiology 61 (2000) 1–10
- Staphylokokken-Enterotoxine: Bildung, Eigenschaften und Nachweis; Becker H. et al, Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Volume 2, Number 2 / Mai 2007, S. 171-189
- Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance (2004), Annex 2: Toxins
- Laboratory exposures to staphylococcal enterotoxin B; Rusnak J.M. et al, Emerg Infect Dis. 2004 Sep;10(9):1544-9.
- Strategies to Protect the Health of Deployed U.S. Forces (Detecting, Characterizing and Documenting Exposures, National Academy Press (2000), Author: Thomas E. McKone, Page 60

Links

- <http://de.wikipedia.org/wiki/Superantigen>
- http://de.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus
- <http://emedicine.medscape.com/article/830715-overview>
- <http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/>
- <http://www.tetracore.com/>
- <http://www.r-biopharm.com/>

LABOR SPIEZ, 05.10.2005