

Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Botulismus

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: PD Dr. Bettina Pfausler, Innsbruck

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 31. August 2017

Online auf www.dgn.org seit: 7. November 2017

Gültig bis: 30. August 2019

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Pfausler B. et al. S1-Leitlinie Botulismus. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

B.Pfausler@i-med.ac.at

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Eine Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation ist erforderlich.
- [Magnesiumgabe ist bei Botulismus kontraindiziert.
- [Der Nachweis von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) erfolgt mittels Real-Time-PCR in Stuhlproben, Nahrungsmitteln, Speisebrei und Wundabstrich.
- [Das Syndrom eines chronischen Botulismus gibt es nicht beim Menschen.
- [Zu den Serotypen A–F wurde nun auch ein Serotyp H identifiziert.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Bei Auftreten von Symptomen ist eine Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation erforderlich.
- [Personen mit Verdacht auf eine BoNT-Intoxikation, jedoch fehlenden klinischen Symptomen müssen über Frühsymptome wie Mundtrockenheit und/oder Sehstörungen aufgeklärt werden.
- [Der Toxinnachweis erfolgt in Nahrungsmitteln, Fäzes und Wunden mittels Real-Time-PCR oder Massen-Spektrometrie. Informationen über notwendiges Probematerial und Versand können über die Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT, <https://www.klinitox.de/>) eingeholt werden.
- [Ein Wundbotulismus erfordert ein Wunddébridement und eine antibiotische Therapie mit Penicillin i.v.
- [Eine Magenspülung ist nicht indiziert. Eine Entfernung des Magenbreis kann unter strenger Indikationsstellung nur endoskopisch erfolgen.
- [Es ist nicht belegt, dass Einläufe und die Verwendung von Laxanzien den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Eine propeperistaltische Behandlung kann bei anhaltender toxinbedingter Darmatonie jedoch erforderlich sein.
- [Die symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Hemmern verlängert die Verweildauer des noch vorhandenen wirksamen Acetylcholin im synaptischen Spalt.
- [Eine Magnesiumgabe ist kontraindiziert.
- [Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn soll die Behandlung mit dem trivalenten Antitoxin gegen den Toxintyp A, B und E erfolgen. Bei Verschlechterung der Krankheitssymptome und Verdacht auf weitere Toxinaufnahme aus dem Darm kann die Applikation auf 48 Stunden ausgedehnt werden.
- [Das humane Hyper-Immunglobulin gegen BoNT A und B ist nur in den USA und bei Kindern im ersten Lebensjahr zugelassen.

Inhaltsverzeichnis

1	Definition und Klassifikation	5
1.1	Begriffsdefinition	5
1.2	Klassifikation	5
2	Epidemiologie	5
3	Pathophysiologie	6
4	Klinik und Leitsymptome	7
4.1	Nahrungsmittelbotulismus.....	7
4.2	Wundbotulismus	7
4.3	Säuglingsbotulismus	8
4.4	Intestinaler Botulismus bei Erwachsenen.....	8
5	Symptomatik	8
6	Diagnostik	10
7	Differenzialdiagnose	11
7.1	Iatrogen Botulismus	11
8	Therapie	12
8.1	Management des individuellen Patienten	12
8.2	Management eines Botulismusausbruchs	13
9	Versorgungskoordination	14
10	Redaktionskomitee	14
11	Erklärung und Prüfung von Interessen	14
12	Finanzierung der Leitlinie	15
13	Methodik der Leitlinienentwicklung	15
13.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	15
13.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	15
13.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	15
14	Literatur	15
15	Anhang	19
	Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	19

1 Definition und Klassifikation

1.1 Begriffsdefinition

Botulismus wird durch Neurotoxine hervorgerufen, die von dem anaeroben sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert werden. Botulinum-Toxine hemmen die Ausschüttung von Acetylcholin an den motorischen Endplatten, aber auch am cholinergen autonomen Nervensystem. Die Hauptsymptomatik des Botulismus ist charakterisiert durch eine schlaaffe symmetrische, meist absteigende Tetraparese mit „bulbärem“ Beginn (4 Ds: Diplopie, Dysarthrie, Dysphagie, Dysphonie) und Beteiligung des autonomen Nervensystems (anticholinerge Effekte wie Mydriasis, Mundtrockenheit).

1.2 Klassifikation

Botulinum-Toxine können auf verschiedenen Wegen in den Körper gelangen und Botulismus verursachen: durch mit BoNT verunreinigte Nahrungsmittel, heute meist Konserven und Geräuchertes (Nahrungsmittelbotulismus), durch eine Wundbesiedelung mit *Clostridium botulinum* (Wundbotulismus) oder durch eine Darmbesiedelung mit *Clostridium botulinum*, das in der Regel nur bei Neugeborenen vorkommt (Neugeborenenbotulismus), aber in Einzelfällen auch bei Erwachsenen (intestinaler Botulismus bei Erwachsenen) beschrieben wurde.

Das Krankheitsbild des chronischen Botulismus bei Menschen, die in der Landwirtschaft mit engem Rinder-/Tierkontakt konfrontiert sind, konnte nicht bestätigt werden (Dorner, 2014).

2 Epidemiologie

Botulismus kommt weltweit vor. Er tritt in der Regel in kleinen Epidemien (drei bis fünf Fälle) oder in Einzelfällen auf. Er ist nicht übertragbar, Epidemien beruhen auf dem Genuss des gleichen kontaminierten Lebensmittels durch mehrere Personen. Lokale Ausbrüche durch Wundbotulismus wurden zuletzt vermehrt bei Heroinabhängigen beobachtet (seit 2014: Norwegen vier, Schottland 15, Deutschland vier Fälle).

Verdacht, Erkrankung und Tod sind in Deutschland nach § 6(1) IfsG meldepflichtig, ebenso in Österreich, wo es seit 2008 eine nationale Referenzzentrale für Botulismus gibt. In der Schweiz ist nur der Nahrungsmittelbotulismus meldepflichtig, nicht jedoch der Wund- und Säuglingsbotulismus.

Inzidenzen

- [In Deutschland erkranken zwischen zehn und 20 Personen an BoNT pro Jahr (2015: zwei Nahrungsmittel-, ein Wundbotulismus; 2016: insgesamt 15 Fälle; Robert Koch-Institut).
- [In Österreich sind seit dem Jahr 2000 insgesamt 23 Botulismusfälle gemeldet, 2013 wurde erstmals ein Säuglingsbotulismus diagnostiziert.
- [In der Schweiz werden pro Jahr ein bis zwei Fälle von Nahrungsmittelbotulismus gemeldet (Quelle: Schweiz. Bundesamt für Gesundheit 2017). Bemerkenswerterweise verendeten aber 2016 in der Ostschweiz 63 Kühe aus einer Herde von 160 Tieren an Botulismus, und unabhängig davon 200 von 700 Tieren einer Schafherde, nachdem die Futtermittel offenbar durch ins Silo gelangte Tierkadaver kontaminiert wurden.

Während in unseren Breiten der Nahrungsmittelbotulismus vorherrschend ist, ist in den USA der Säuglingsbotulismus mit 100–110 Fällen/Jahr (70% der Fälle) am häufigsten, gefolgt von Nahrungsmittel- (25%) und Wundbotulismus (5%).

BoNT kann als Aerosol über die Lungen absorbiert werden und zum Botulismus führen, was nur für den Einsatz als biologische Waffe (Bioterrorismus) von Interesse ist (Adalja, 2015).

3 Pathophysiologie

Clostridien sind anaerobe, grampositive, sporenbildende Bakterien, die weltweit in der Erde vorkommen. Clostridium-botulinum-Sporen sind hitzeresistent und überleben alle Konservierungsmethoden, die üblicherweise nicht sporenbildende Organismen abtöten. Unter den anaeroben Bedingungen der konservierten Nahrungsmittel entwickeln sich die Sporen. Die Clostridien vermehren sich und produzieren letztlich das potente Neurotoxin, das im Gegensatz zu den Sporen hitzelabil ist. Die Vermehrung der Clostridien wird durch ein relativ gering saures Milieu ($\text{pH} > 4,6$) erleichtert, vor allem wenn große Teile der konservierten Nahrungsmittel solide sind.

Clostridium botulinum ist eine einzelne Bakterienspezies mit zumindest drei genetisch unterscheidbaren Subspezies, die acht biochemisch verschiedene Serotypen (A–H) von BoNT produzieren (Dover, 2014). Beim Menschen sind vor allem die Clostridium-Spezies von Bedeutung, die die Serotypen A, B und E produzieren. In Deutschland sind typischerweise BoNT-A und -E für die menschlichen Botulismusfälle verantwortlich, bei Wundbotulismus wurde auch BoNT des Serotyps B isoliert. Die beiden seltenen Clostridien-Spezies Clostridium baratii (BoNT-F) und Clostridium butyricum (BoNT-E) wurden ebenfalls als Ursache des Botulismus beim Menschen identifiziert.

Das BoNT wird, ausgehend vom Magen-Darm-Trakt bzw. von den anaeroben Anteilen im Bereich der Verletzung, mit dem Blutstrom verteilt und nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor im Bereich der präsynaptischen Terminalen peripherer cholinergischer Neurone endoneuronal aufgenommen. Durch eine Konfigurationsänderung im sauren Milieu des

Lyosoms wird BoNT in die Nervenendigung freigesetzt und wirkt hier als Protease. BoNT inaktiviert spezifisch und je nach Serotyp an unterschiedlichen Stellen den Proteinkomplex SNARE, der die Fusion der Transmittervesikel mit der präsynaptischen Membran bewirkt, sodass die Acetylcholin-Ausschüttung blockiert wird (Pantano, 2014). Dadurch erklären sich die Hauptsymptome des Botulismus wie die Muskelschwäche und die anticholinergen Effekte.

Der Effekt des Toxins wird zunächst durch Neubildung cholinerg Synapsen („sprouting“) überwunden (Dauer mindestens zwei bis drei Wochen). Im weiteren Verlauf wird durch Neusynthese des SNARE-Komplexes die Funktion der originären Synapsen wiederhergestellt (Dauer ca. acht bis 16 Wochen), und die „sprouts“ werden retrahiert.

Botulinum-Toxin ist das potenteste natürliche Gift. Etwa 100ng sind bei oraler Einnahme für den Menschen tödlich. Dies bedeutet, dass nur ein Gramm BoNT für zehn Millionen Menschen letal wäre, das entspricht der etwa 100.000-fachen Toxizität des Nervengiftes Sarin. 2010 konnte in Österreich in Sojamilchprodukten Clostridium sporogenes nachgewiesen werden. Dieser Erreger ist zwar biochemisch identisch mit Clostridium botulinum, es fehlt ihm aber die Fähigkeit, BoNT zu bilden.

4 Klinik und Leitsymptome

4.1 Nahrungsmittelbotulismus

Nahrungsmittelbotulismus ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz die bei weitem häufigste Form, meist verursacht durch BoNT der Serotypen A und E.

Die Erkrankung entsteht durch Ingestion eines toxinhaltigen Nahrungsmittels. Im Intestinaltrakt wird das Toxin resorbiert. Meist handelt es sich um hausgemachte Fleisch- und Gemüsekonserven, in sehr seltenen Fällen waren kommerzielle Produkte, nämlich konservierte, relativ wenig saure (pH > 4,6) Nahrungsmittel wie Gemüse, Fleisch, Fisch, Chilischoten, in Öl eingelegter Knoblauch, Käsesaucen, eingelegte Zwiebeln sowie Fisch und andere Meerestiere die Intoxikationsquelle.

Die Inkubationszeit ist kurz (meist 18–36 Stunden; Minimum acht Stunden, Maximum acht Tage) und steht in reziprokem Verhältnis zur Toxinmenge.

4.2 Wundbotulismus

Wundbotulismus ist deutlich seltener als Nahrungsmittelbotulismus und wird wie Tetanus durch die Besiedelung von Wunden (inklusive Nadelstichverletzungen bei I.v.-Drogenabhängigen) mit Clostridium botulinum verursacht, die lokal Toxin (im aktuellen in Deutschland gemeldeten Fall Serotyp B) produzieren, das dann zu einer systemischen Intoxikation führt. Die Inkubationszeit beim Wundbotulismus beträgt typischerweise sieben Tage (vier bis 14 Tage).

4.3 Säuglingsbotulismus

Der Säuglingsbotulismus ist weltweit die häufigste Form und tritt meist um den zweiten Lebensmonat auf. Hierbei handelt es sich um eine enterale Kolonisierung mit *Clostridium botulinum* nach oraler Aufnahme der Sporen. Eine typische Quelle der Sporen ist Honig, der daher grundsätzlich nicht Kindern unter zwei Jahren gegeben werden sollte. In vielen Fällen lässt sich jedoch die Herkunft der Sporen nicht ermitteln. Die Klinik ist meist relativ blande, gekennzeichnet durch Ptose, Adynamie, muskuläre Hypotonie und Trinkschwäche.

4.4 Intestinaler Botulismus bei Erwachsenen

Gelegentlich wird noch eine vierte Form, nämlich die des intestinalen Botulismus bei Erwachsenen, unterschieden. Diese sehr seltene Form tritt nur nach vorausgehender breitbandantibiotischer Therapie mit Zerstörung der natürlichen gastrointestinalen Flora auf (eventuell bei vorbestehender gastrointestinaler Erkrankung, abdominaler Chirurgie oder Ähnlichem).

5 Symptomatik

Alle drei (vier) Formen des Botulismus zeigen (mit Ausnahme der unterschiedlichen Inkubationszeiten) eine ähnliche neurologische und systemische Symptomatik. Der Nahrungsmittelbotulismus beginnt typischerweise mit gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Krämpfen, Diarrhö), gleichzeitig oder im Gefolge treten okulomotorische und bulbäre Paresen (Ptose, Doppelbilder, Dysarthrie, Dysphagie) sowie autonome Symptome (Mydriasis, Mundtrockenheit) auf. In unterschiedlichem Ausmaß kommt es dann zu einer absteigenden Schwäche der Extremitäten unter Miteinbeziehung der Atemhilfsmuskulatur. Die Symptome sind typischerweise rein motorisch bzw. das autonome Nervensystem betreffend. Sensible Ausfälle kommen nicht vor, Parästhesien werden aber von einigen Patienten angegeben. Bei bis zu 10% der Patienten treten Vigilanzstörungen auf, ob als Folge einer Hyperkapnie bei Hypoventilation oder aber durch eine zentrale anticholinerge Toxinwirkung ist ungeklärt.

Tabelle 1

Symptomatik des Botulismus (mod. nach Tacket et al., 1989, und Zhang et al., 2010)

Symptomatik	Häufigkeit
Gastrointestinale Symptome	
Obstipation (typischerweise später im Verlauf)	73%
Nausea	64%
Erbrechen	59%
Abdominale Krämpfe	42%
Diarrhö (häufig frühzeitig)	19%
Neurologische Symptome	
Dysphagie	96%
Mundtrockenheit	93%
Doppelbilder/Verschwommensehen	91%
Dysarthrie	84%
Atemnot (bis zur Beatmungspflichtigkeit)	60%
Absteigende Arm- und Beinpareesen	70%
Akkommodationsstörungen	65%
Mydriasis	44%
Nystagmus	22%
Parästhesien	14%
Vigilanzstörung	10%
Ferner: Ptose, beidseitige schlaffe N.-facialis-Parese, fehlender Schluckreflex, Hypo- bis Areflexie	

6 Diagnostik

Botulismus wird häufig (zu) spät diagnostiziert, insbesondere bei sogenannten Indexpatienten (erster Patient eines Botulismusausbruchs bzw. einziger Botulismuspatient).

Die Diagnose ist in erster Linie anamnestisch (Verzehr von eingemachten, konservierten Produkten bzw. Auftreten einer ähnlichen Symptomatik in der Familie oder Umgebung) und klinisch (s.o.) zu stellen.

Bei Verdacht sollte unverzüglich versucht werden, das Botulinum-Toxin aus Stuhl und Serum (eventuell auch aus Mageninhalt bzw. asservierten Nahrungsmitteln) mittels Maus-Inokulationstest (Bio-Assay) nachzuweisen, vor allem, um den Toxintyp zu differenzieren. Die Ausbeute ist aber gering; BoNT wird im Serum oder im Stuhl von Patienten mit Nahrungsmittelbotulismus in weniger als 50% der Fälle nachgewiesen. Das Ergebnis der Tests sollte nicht abgewartet werden, bei hinreichendem Verdacht ist die Therapie sofort einzuleiten, da insbesondere die Gabe von Antitoxin zeitlimitiert ist (s.u.).

Der In-vitro-Nachweis von Botulinum-Toxin mittels ELISA, PCR, Real-Time-PCR oder Massen-Spektrometrie (Endopep-MS) hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert und ermöglicht eine Bestätigung der Diagnose in wenigen Stunden (Dorner, 2013; Rosen, 2015).

Beim Wundbotulismus muss aus dem Wundmaterial eine anaerobe Kultur angelegt werden.

Tabelle 2 listet weitere zusatzdiagnostische Tests auf, die auch zur differenzialdiagnostischen Einordnung dienen.

Tabelle 2

Diagnostische Tests bei Verdacht auf Botulismus

Test	Botulismus bestätigendes Ergebnis
Initiale Tests	
Neuroimaging	Normal
Lumbalpunktion	Normal
Elektromyographie (mehrere Muskeln sind zu untersuchen)	Reduzierte Amplitude des Aktionspotenzials
EMG mit repetitiver Nervenstimulation (20–50Hz)	Inkrement

Repetitive Nervenstimulation	Kein oder nur geringes Dekrement mit niedriger Frequenz (5Hz)
Tensilon-Test (Edrophonium-Chlorid)	Negativ
Konfirmatorische Tests	
Maus-Inokulationstest für Toxinnachweis (Serum, Stuhl, Mageninhalt, Nahrungsmittel)	Positiv
Einzelfaser-EMG	Pathologischer Jitter
Stuhlkultur für Clostridium botulinum (bei Neugeborenen- und adultem infektiösem Botulismus)	Positiv
Kultur aus Wundsekret/Wundinhalt (nur Wundbotulismus)	Positiv
Toxinnachweis (Toxin A, B, E, F in Nahrungsmitteln, Fäzes und sonstigen Materialien): Real-Time-PCR	Positiv

7 Differenzialdiagnose

7.1 Iatrogen Botulismus

BoNT Typ A und B werden zunehmend häufig zur Therapie der Dystonie eingesetzt. Insbesondere bei pharynxnaher Anwendung (Antecollis) oder hochdosierter Gabe (z.B. Behandlung der Spastik) kann es durch lokale Diffusion oder ungewollten systemischen Übertritt innerhalb von zwei bis 14 Tagen zum Auftreten eines iatrogenen Botulismus kommen.

Weitere wesentliche Differenzialdiagnosen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3

Wesentliche Differenzialdiagnosen zum Botulismus mit den klinischen Merkmalen, die für den Botulismus untypisch sind, sowie mit den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen zur Abgrenzung

	Klinik anders als beim Botulismus	Diagnostik
Myasthenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> – Belastungsabhängigkeit – Langsamere Progredienz 	Dekrement Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper
Guillain-Barré-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Von distal aufsteigend – Fazialer/bulbärer Beginn äußerst selten! 	LP: zytoalbuminäre Dissoziation NLG: F-Wellen-Persistenz reduziert Campylobacter-jejuni-Antikörper

Miller-Fisher-Syndrom	Ataxie	LP: zytoalbuminäre Dissoziation
Diphtherie	<ul style="list-style-type: none"> – Prodromale Schwäche, Fieber, Dysphagie, Halsschmerzen – Belegte Tonsillen, Pharynx 	Mikrobiologisch: Abstrich!
Poliomyelitis (bulbäre Polio!)	Prodromal: Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, meningeale Symptome	LP: entzündlich

8 Therapie

8.1 Management des individuellen Patienten

Die Wirkung von BoNT kann bis zu zwölf Wochen anhalten, die komplette Erholung von den Paresen (mit Atrophien!) kann in schweren Fällen Monate dauern. Daher ist in vielen Fällen eine langwierige symptomatische Behandlung erforderlich. Eine häufig subjektiv empfundene Beeinträchtigung des Befindens wird oft noch Jahre nach einem Botulismus berichtet (Gottlieb et al., 2007). Botulismus hinterlässt jedoch in der Regel keine bleibenden Schäden. Das Management beschränkt sich im Wesentlichen auf supportive Maßnahmen.

8.1.1 Supportive Maßnahmen

- [Bei klinischen Symptomen ist eine Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation erforderlich: Gründe dafür sind die bulbäre Symptomatik mit Gefahr der Aspiration und Atemlähmung sowie die autonomen Störungen. Die Intensivmedizin hat in den letzten 40 Jahren substanziell zur Reduktion der Botulismusterblichkeit beigetragen. Patienten mit Botulismusverdacht müssen über Frühsymptome wie Mundtrockenheit und Sehstörungen aufgeklärt werden. Eine intensivmedizinische Überwachung bei fehlenden Symptomen ist nicht erforderlich.
- [Wunddébridement (nur bei Wundbotulismus) und Antibiose: Bei Wundbotulismus muss ein ausgiebiges chirurgisches Débridement durchgeführt werden und eine antibiotische Therapie mit Penicillin G (3x5 bis 3x10 Mega I.E.) erfolgen.
- [Magenspülung: Nach Sicherung der Atmung und der Atemwege wird bei Patienten mit sehr kurzer Inkubationszeit (Stunden) eine endoskopisch gestützte Magenspülung durchgeführt, um eventuell noch kontaminierte Nahrungsreste zu entfernen.
- [Einläufe/properistaltische Behandlung: Obwohl immer wieder diskutiert, konnte nicht schlüssig nachgewiesen werden, dass Einläufe oder properistaltisch wirksame Substanzen den Verlauf beeinflussen. Bei anhaltender toxinbedingter Darmatonie kann jedoch eine properistaltische Therapie mit motilitätsfördernden Substanzen erforderlich sein (z.B. Metoclopramid 30mg/d oder Domperidon 40mg/d).
- [Cholinesterase-Hemmer: Eine symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Hemmern (z.B. Neostigmin 2–6mg/24h i.v.) erscheint sinnvoll, ihre Auswirkung auf Intensivpflichtigkeit, Morbidität und Mortalität ist jedoch noch nie Gegenstand einer prospektiven Studie gewesen. Die Behandlung kann die intestinalen Krämpfe und

Diarrhöen verstärken.

- [Die Magnesiumgabe ist kontraindiziert! Magnesium muss aufgrund der theoretischen Möglichkeit, dass hohe Magnesiumspiegel die Wirkung von Botulinum-Toxin erhöhen, vermieden werden.

8.1.2 Spezifische Maßnahmen

Botulinum-Antitoxin vom Pferd soll innerhalb der ersten 24 Stunden appliziert werden. Dies ist die einzige spezifische pharmakologische Maßnahme. Bei Verschlechterung der Krankheitssymptome und Verdacht auf weitere Toxinaufnahme aus dem Darm oder der Wunde kann die Applikation auf 48 Stunden ausgedehnt werden. Die intravenös verabreichten Antitoxine neutralisieren ausschließlich noch nicht an Nervenendigungen gebundene Toxinmoleküle und zeigen daher in den ersten 24 Stunden nach Einnahme des toxinhaltigen Nahrungsmittels sowie bei Wundbotulismus die maximale Wirkung (Chang & Ganguly, 2003). In Europa ist nur das trivalente Antitoxin gegen die Serotypen A, B und E zugelassen. Die Dosis beträgt eine Flasche (250ml mit 7500 I.E. Typ-A-, 5500 I.E. Typ-B- und 8500 I.E. Typ-E-Antitoxin). Die Antitoxine haben eine Halbwertszeit von fünf bis acht Tagen. In den USA ist seit 2013 ein heptavalentes equines Botulinum-Antitoxin (Serotyp A–G) erhältlich, welches ein geringeres Risiko einer Anaphylaxie und Serumerkrankung als das trivalente Antitoxin haben soll.

Cave

Hypersensitivitätsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie wurden bei bis zu 9% der Patienten berichtet! Eine vorherige Intrakutantestung wird empfohlen.

Ein Botulinum-Hyper-Immunglobulin ist nur in den USA erhältlich, wird beim kindlichen (Säuglings-)Botulismus verabreicht und beeinflusst die Dauer der Beatmungspflichtigkeit, des Krankenhausaufenthalts und des Wiederbeginns der oralen Ernährung günstig (Chalk et al., 2011).

8.2 Management eines Botulismusausbruchs

Bei einem Botulismusausbruch müssen so rasch wie möglich die Gesundheitsbehörden verständigt werden, um die Quelle der Kontamination zu lokalisieren und entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Bei Exposition einer großen Zahl von Menschen gegenüber Botulinum-Toxin (via Aerosol als biologische Waffen!) ist es entscheidend, rechtzeitig ausreichende intensivmedizinische Kapazitäten inklusive Beatmungsplätze zur Verfügung zu stellen. In einem Experiment der US-Armee mit Toxinexposition (via Aerosol) gegenüber Rhesusaffen war der entscheidende Faktor die rechtzeitige Verfügbarkeit einer mechanischen Ventilation, erst in zweiter Linie die frühzeitige Verabreichung von Antitoxin.

Bis 2011 war über das Center for Disease Control (CDC, Atlanta, USA) eine pentavalente Botulinum-Toxoid-Vakzine für Hochrisikopersonen in Anwendung. Wegen der zunehmend geringen immunogenen Wirkung wurde der Impfstoff zurückgenommen. Ein rekombinanter Botulinumimpfstoff gegen Serotyp A und B ist in einer Phase-II-Studie.

Im Falle eines epidemisch auftretenden Botulismus müssen alle potenziellen, asymptomatischen Kontaktpersonen sehr eng überwacht werden. Eine prophylaktische Gabe von Antitoxin ist nicht indiziert, sollte jedoch beim Auftreten der ersten Symptome nach stationärer Aufnahme unverzüglich erfolgen.

9 Versorgungskoordination

Die Aufnahme auf einer neurologischen Intensivstation ist unumgänglich.

10 Redaktionskomitee

Dr. K. R. Kessler, NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus Grevenbroich
Prof. Dr. U. Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main

Für die schweizerische Fachgesellschaft:

Prof. Dr. K. M. Rösler, Inselspital Bern

Für die österreichische Fachgesellschaft:

PD Dr. B. Pfausler, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Federführend:

PD Dr. Bettina Pfausler, Neurologische Universitätsklinik,
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich, Fax: +43 512 504 24243
E-Mail: B.Pfausler@i-med.ac.at

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

11 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mit dem Formular der AWMF rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016).

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle

thematisch relevante Interessenkonflikte begutachtet. Da die von den Autoren dargelegten Interessen keine thematischen Bezüge zur Leitlinie aufweisen, liegen keine die Objektivität der Beiträge einschränkenden Interessenkonflikte vor.

Daher wurde auch die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene potenzielle Interessenkonflikte besitzen, eingehalten.

Die dargelegten Interessen der beteiligten Autoren sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

12 Finanzierung der Leitlinie

Entstandene Kosten wurden durch die Autoren übernommen.

13 Methodik der Leitlinienentwicklung

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Siehe Redaktionskomitee. Es wurden keine weiteren Gruppen beteiligt.

13.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Für Botulismus gibt es keine sonstige LL. Daher wurde die 2012er-DGN-LL durch eine Literatur-Recherche (durchgeführt von Bettina Pfausler) in Medline 2010–2016 mit den Schlüsselwörtern Botulismus, Clostridium botulinum, therapy, prevention, intensive care, critical care ergänzt und einem Update zugeführt.

13.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensbildung unter den Autoren dieses Kapitels erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens. Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

14 Literatur

- [Adalja A.A., Toner E., Inglesby T.V. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. N Engl J Med 2015; 372:954–962.
- [Angulo F.J., Getz J., Taylor J.P. et al. A large outbreak of botulism: the hazardous baked

- potato. *J Infect Dis* 1998; 178:172–177.
- [Austin J.W., Leclair D. Botulism in the North: a disease without borders. *Clin Infect Dis* 2011; 52:593–592.
 - [Bhatia K.P., Munchau A., Thompson P.D. et al. Generalised muscle weakness after botulinum toxin injection for dystonia: A report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67:90–94.
 - [Black R.E., Gunn R.A. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. *Am J Med* 1980; 69:567–570.
 - [Black J.D., Dolly J.O. Interaction of 125-I-labelled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. *J Cell Biol* 1986; 103:521–534.
 - [Böhnel H., Schwagerick B., Gessler F. Visceral botulism – a new form of bovine *Clostridium botulinum* toxication. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48:373–378.
 - [Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 6:146–168.
 - [Bruno S. Botulism caused by Italian bottled vegetables. *Lancet* 1998; 352:884.
 - [Cai S., Singh B.R., Sharma S. Botulism diagnostics: from clinical symptoms to in vitro assays. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33:109–125.
 - [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant botulism – New York City, 2001–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:21–24.
 - [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigational heptavalent botulinum antitoxin (HBAT) to replace licensed botulinum antitoxin AB and investigational botulinum antitoxin E. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:299.
 - [Chalk C., Benstead T.J., Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3:CD008123.
 - [Chang G.Y., Ganguly G. Early antitoxin treatment in wound botulism results in better outcome. *Eur Neurol* 2003; 49:151–153.
 - [Dressler D., Saberi F.A. Botulinum Toxin: vom Medikament zum Toxin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77:49–54.
 - [Dorner M.B., Schulz K.M., Kull S. et al. Complexity of botulinum neurotoxins: challenges for detection technology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 364:219–255.
 - [Dorner B.G., Werber D., Dorner M.B. et al. „Chronischer Botulismus“: Als neue Erkrankung nicht belegt. *Dtsch Arztebl* 2014; 111 (35-36)-1468-A-1471.
 - [Dover N., Barash J.R., Hill K.K. et al. Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene. *J Infect Dis.* 2014; 209:192–202.
 - [European Centre for Disease Prevention and Control. Wound botulism in people who inject heroin, Norway and the United Kingdom – 14 February 2015: www.ecdc.europa.eu/en/press/news
 - [Fenicia L., Anniballi F., Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984–2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:385–394.
 - [Fenicia L., Fach P., van Rotterdam B.J. et al. Towards an international standard for detection and typing botulinum neurotoxin-producing *Clostridia* types A, B, E and F in food, feed and environmental samples: A European ring trial study to evaluate a real-time PCR assay. *Int J Food Microbiol* 2011; 145 (Suppl. 1):S152–S157.
 - [Galldiks N., Nolden-Hoverath S., Kosinski C.M. et al. Rapid geographical clustering of wound botulism in Germany after subcutaneous and intramuscular injection of heroin. *Neurocrit Care* 2007; 6:30–34.
 - [Gottlieb S.L., Kretsinger K., Tarkhashvili N. et al. Long-term outcomes of 217 botulism

- cases in the Republic of Georgia. *Clin Infect Dis* 2007; 45:174–180.
- [Griffin P.M., Hatheway C.L., Rosenbaum R.B. et al. Endogenous antibody production to botulism toxin in an adult with intestinal colonization botulism and underlying Crohn's disease. *J Infect Dis* 1997; 175:633–637.
 - [Hill S.E., Iqbal R., Cadiz C.L., Le J. Foodborne botulism treated with heptavalent botulism antitoxin. *Ann Pharmacother*. 2013; 47:e12.
 - [Horowitz B.Z. Type E botulism. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:880–895.
 - [Kalka-Moll W.M., Aurbach U., Schaumann R. et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:942–943.
 - [Kongsangdao S., Samintarapanya K., Rasmeechan S. et al. An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. *Clin Infect Dis* 2006; 143:1247–1256.
 - [Reller M.E., Douce R.W., Maslanka S.E. et al. Wound botulism acquired in the Amazonian rain forest of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:628–631.
 - [Pantano S., Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71:793–811.
 - [Robert Koch-Institut. Wundbotulismus in Deutschland. In: Robert Koch-Institut, ed. *Epidemiologisches Bulletin* 14; 2015:114–115.
 - [Robinson R.F., Nahata M.C. Management of botulism. *Ann Pharmacother* 2003; 37:127–131.
 - [Rosen O., Feldberg L., Gura S. et al. Early, Real-Time Medical Diagnosis of Botulism by Endopeptidase-Mass Spectrometry. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:e58–61.
 - [Royle G., Katchanov J., Stachulski F. et al. Diagnostic pitfall: wound botulism in an intoxicated intravenous drug abuser presenting with respiratory failure. *Intens Care Med* 2007; 33:1301.
 - [Rusnak J.M., Smith L.A. Botulinum neurotoxin vaccines: Past history and recent developments. *Hum Vaccin* 2009; 5:794–805.
 - [Sam A.H., Beynon H.L. Images in clinical medicine: Wound botulism. *N Engl J Med* 2010; 363:2444.
 - [Sandrock C.E., Murin S. Clinical predictors of respiratory failure and long-term outcome in black tar heroin-associated wound botulism. *Chest* 2001; 120:562–566.
 - [Shapiro R.L., Hatheway C., Becher J. et al. Botulism surveillance and emergency response: a public health strategy for a global challenge. *J Am Med Ass* 1997; 278:433–435.
 - [Shapiro R.L., Hatheway C., Swerdlow D.L. Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998; 129:221–228.
 - [Smith L.A. Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine* 2009; 4:D33–D39.
 - [Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1167–1173.
 - [Tacket C.O., Rogawski M.A. Botulism. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego: Academic Press, 1989; 351–378.
 - [Walters M.S., Sreenivasan N., Person B. et al. A Qualitative Inquiry About Pruno, an Illicit Alcoholic Beverage Linked to Botulism Outbreaks in United States Prisons. *Am J Public Health*. 2015; 105:2256–61.
 - [Wang D., Baudys J., Kalb S.R., Barr J.R. Improved detection of botulinum neurotoxin type A in stool by mass spectrometry. *Anal Biochem* 2011; 412:67–73.
 - [Werner S.B., Passaro D., McGree J. et al. Wound botulism in California, 1951–1998. Recent epidemic in heroin injectors. *Clin Infect Dis* 2003; 31:1018–1024.
 - [Whelan S.M., Elmore M.J., Bodsworth N.J. et al. Molecular cloning of the Clostridium

botulinum structural gene encoding the type B neurotoxin and determination of its entire nucleotide sequence. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58:2345–2354.

- [Wylie C.E., Proudman C.J. Equine grass sickness: epidemiology, diagnosis, and global distribution. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009; 25:381–399.
- [Xiaoqi M., Tadaihiro K., Kaiyong Z. et al. Characterisation of a neurotoxic Clostridium butyricum strain isolated from the food implicated in an outbreak of food-borne type E botulism. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2160–2162.
- [Yuan J., Inami G., Mohle-Boetani J. et al. Recurrent wound botulism among injection drug users in California. *Clin Infect Dis* 2011; 52:862–866.
- [Zhang J.C., Sun L., Nie Q.H. Botulism, where are we now? *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:867–869.

15 Anhang

Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator/Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen*	Arbeitgeber	Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme
Bettina Pfausler (Koordinatorin)	nein	nein	Kongressunterstützung	ja, aber ohne Zuwendung und ohne Bezug zur LL	ja, aber ohne Bezug zur LL	nein	Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Österreichische Gesellschaft für neurologische und neurochirurgische Intensivmedizin, Österreichische Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation	Neurologische Infektionen, Neurologische Intensivmedizin	Österreichisches Facharztseminar	nein	Universitätsklinik für Neurologie, Tirol-Kliniken, Innsbruck	keine Interessenkonflikte

Botulismus – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Kirn Kessler	k.A.	k.A.	Novartis, UCB	k.A.	k.A.	k.A.	Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) – Vertreter in der Leitlinienkommission der S3-Leitlinie Schlaganfall	Bewegungsstörungen, Botulinumtoxinsprechstunde, Neuromyografie, Konsultätigkeit einschl. Intensivstationen	k.A.	keine	NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus Grevenbroich	keine Interessenkonflikte
Uta Meyding-Lamadé	k.A.	k.A.	diverse Vorträge für Kongresse, Unis, Kliniken und Firmen wie Bayer, Pfizer, Novartis, Genzyme, Roche	k.A.	Drittmittel oder sonstige Unterstützung als „JRS Neurologie-Referentin“ für Firmen wie Boehringer, Genzyme, Merck Sono, Bayer Vital/ Bayer Health Care, Biogen, Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer UCB, Roche oder TEVA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main	keine Interessenkonflikte
Kai M. Rösler	Allianz Schweiz Versicherungen	Sanofi Genzyme, Schweiz	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie seit 2016, vorher Vorstandsmitglied	Transkranielle Magnetstimulation, Methodik elektrophysiologischer Untersuchungen, Neuromuskuläre Krankheiten	Mitorganisation vieler klinikinterner und schweizweiter Fortbildungen /Kongresse	keine	Neurologische Universitätsklinik, Bern	keine Interessenkonflikte
<p>Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN: Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.</p>												

* zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades



Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25,
80538 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt: leitlinien@dgn.org