

## Botulismus

### Was gibt es Neues?

- Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation (↑).
- Magnesiumgabe ist bei Botulismus kontraindiziert (↓).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation (A).
- Bei Wundbotulismus: Wunddébridement und antibiotische Therapie (B).
- Magenspülung, Einläufe, properistaltische Behandlung (C).
- Symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Hemmern (C).
- Magnesiumgabe ist kontraindiziert (B).
- Trivalentes Antitoxin (vom Pferd; Serotyp A, B, E) ist nur innerhalb der ersten 24 Stunden wirksam (B).
- Hypersensitivitätsreaktionen bei bis zu 9% der Patienten (B), eine vorherige Intrakutantestung wird empfohlen (B).

### Definition und Basisinformation

Botulismus wird durch Neurotoxine hervorgerufen, die von dem anaeroben sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert werden. Botulinumtoxine hemmen die Ausschüttung von Acetylcholin in den motorischen Endplatten, aber auch andere cholinerge Systeme sind betroffen. Die Hauptsymptomatik des Botulismus ist charakterisiert durch eine schlaffe symmetrische, meist absteigende Tetraparese mit bulbärem Beginn (Diplopie, Dysarthrie, Dysphagie) und Beteiligung des autonomen Nervensystems (anticholinerge Effekte wie Mydriasis, Mundtrockenheit).

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

### Epidemiologie

Botulismus kommt weltweit vor. Er tritt in der Regel in kleinen Epidemien (3– 5 Fälle) oder in Einzelfällen auf. Er ist nicht übertragbar, Epidemien beruhen auf dem Genuss des gleichen kontaminierten Lebensmittels durch mehrere Personen.

Verdacht, Erkrankung und Tod sind meldepflichtig in Deutschland nach § 6(1) IfsG!

#### Inzidenzen:

- Deutschland: im Durchschnitt 14 Fälle/Jahr (1989– 1998; Spanne: 4– 23 Fälle/Jahr)
- Österreich: Einzelfälle
- Italien: ca. 36 Fälle/Jahr (1984– 2005; Spanne 1– 58 Fälle/Jahr)

Während in Deutschland fast ausschließlich Fälle von Nahrungsmittelbotulismus gemeldet wurden, ist in den U.S.A. (100– 110 Fälle/Jahr) der Neugeborenenbotulismus (70% der Fälle) am häufigsten, gefolgt von Nahrungsmittel- (25%) und Wundbotulismus (5%).

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

## Pathogenese und Pathomechanismus

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 sieben biochemisch verschiedene Serotypen (A– G) von BTX produzieren. Beim Menschen sind vor allem die Clostridium-Spezies von Bedeutung, die die Serotypen A, B und E produzieren. Während in Deutschland typischerweise BTX-A und -E für die menschlichen Botulismusfälle verantwortlich sind, ist in Italien fast ausschließlich BTX-B für Nahrungsmittelbotulismus verantwortlich. Die beiden seltenen Clostridien-Spezies Clostridium baratii (BTX-F) und Clostridium butyricum (BTX-E) wurden ebenfalls als Ursache des Botulismus beim Menschen identifiziert.

Das BTX wird mit dem Blutstrom verteilt (ausgehend vom Magen-Darm-Trakt bzw. von den anaeroben Anteilen im Bereich der Verletzung) und endoneuronal in die peripheren cholinergen präsynaptischen Nervenendigungen aufgenommen. Hier wirkt es als Protease und inaktiviert spezifisch und je nach Serotyp an unterschiedlichen Stellen den Proteinkomplex SNARE, der die Fusion der Transmittervesikel mit der präsynaptischen Membran bewirkt, so dass die Azetylcholin-Ausschüttung blockiert wird. Dadurch erklären sich die Hauptsymptome des Botulismus, die Muskelschwäche und andere anticholinerge Effekte mit autonomer Mitbeteiligung.

Der Effekt des Toxins wird zunächst durch Neubildung cholinergischer Synapsen („ sprouting“ ) überwunden (Dauer mindestens 2– 3 Wochen). Im weiteren Verlauf wird durch Neusynthese des SNARE-Komplexes die Funktion der originären Synapsen wiederhergestellt (Dauer ca. 8– 16 Wochen) und die „ sprouts“ werden retrahiert.

Botulinumtoxin ist das potenteste natürliche Gift. Etwa 100 ng sind bei oraler Einnahme für den Menschen tödlich. Dies bedeutet, dass nur 1 Gramm BTX für 10 Millionen Menschen letal wäre, und das entspricht der etwa 100000-fachen Toxizität des Nervengiftes Sarin.

## Klinik/Leitsymptome

### Nahrungsmittelbotulismus

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

Die Erkrankung entsteht durch Ingestion eines toxischen Nahrungsmittels, das Toxin wird enteral 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 8 Stunden, Maximum 8 Tage) und steht in reziprokem Verhältnis zur Toxinmenge.

#### **Wundbotulismus**

Wundbotulismus ist eine Rarität und wird ähnlich wie Tetanus durch die Besiedelung von Wunden (inklusive Nadelstichverletzungen bei i. v. Drogenabhängigen) mit *Clostridium botulinum* verursacht, die lokal Toxin (meist Serotyp A) produzieren, das dann zu einer systemischen Intoxikation führt. Die Inkubationszeit beim Wundbotulismus beträgt typischerweise 7 Tage (4– 14 Tage).

#### **Neugeborenenbotulismus**

Der Neugeborenenbotulismus ist weltweit die häufigste Form und tritt meist um den 2. 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 2 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.

#### **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 Vorerkrankung, abdominaler Chirurgie oder ähnlichem).

#### **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, abdominalen Krämpfen, Diarrhoe), gleichzeitig oder im Gefolge treten okulomotorische und bulbäre Paresen (Ptose, Doppelbilder, Dysarthrie, Dysphagie) sowie autonome Symptome (Mydriasis, Mundtrockenheit) hinzu. In unterschiedlichem Ausmaß kommt es dann zu einer absteigenden Schwäche der Extremitäten sowie der Atemhilfsmuskulatur. Die Symptome sind typischerweise rein motorisch bzw. autonom, sensible Ausfälle kommen nicht vor, aber Parästhesien werden von einigen Patienten angegeben. Zu beachten ist zudem, dass bei bis zu 10% der Patienten Vigilanzstörungen auftreten können, ob als Folge einer Hyperkapnie bei Hypoventilation oder aber durch eine zentrale anticholinerge Toxinwirkung, ist ungeklärt.

Die Auftretenshäufigkeit der wesentlichen Symptome sind in **Tabelle 1** aufgelistet (modifiziert nach Tacket u. Rogawski 1989). Ein illustratives Fallbeispiel beschreibt das epidemiologische Bulletin (1712003, Nr. 3) des Robert-Koch-Instituts. (online: [http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2003/03\\_03.PDF](http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2003/03_03.PDF)).

**Tabelle 1** Symptomatik des Botulismus

<b>Gastrointestinale Symptome:</b>	
Obstipation (typischerweise später im Verlauf)	73%
Nausea	64%
Erbrechen	59%
Abdominale Krämpfe	42%
Diarrhoe (häufig frühzeitig)	19%
<b>Neurologische Symptome:</b>	
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%
<b>Ferner:</b> Ptose, beidseitige schlaffe N.-facialis-Parese, fehlender Schluckreflex, Mydriasis, Nystagmus, Hypo- bis Areflexie	

## Diagnostik

Botulismus wird häufig (zu) spät diagnostiziert, insbesondere bei sog. 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 Botulinumtoxin aus Stuhl und Serum (eventuell auch aus Mageninhalt bzw. asservierten Nahrungsmitteln) mittels Maus-Inokulationstest nachzuweisen, vor allem um den Toxintyp zu differenzieren. Die Ausbeute ist aber gering – BTX 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 zeitkritisch ist (s. u.).

Methoden des In-vitro-Nachweises von Botulinumtoxin mittels ELISA oder PCR müssen derzeit noch als experimentell bezeichnet werden (Cai et al. 2007) (↔).

Beim Wundbotulismus wird aus Wundmaterial eine anaerobe Kultur angelegt.

**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
<b>Initiale Tests</b>	
Neuroimaging	Normal
Lumbalpunktion	Normal
Elektromyographie (mehrere Muskeln sind zu untersuchen)	Reduzierte Amplitude des Aktionspotenzials
EMG mit repetitiver Nervenstimulation (20– 50 Hz)	Inkrement
Repetitive Nervenstimulation	Kein oder nur geringes Dekrement mit niedriger Frequenz (5 Hz)
Tensilon-Test (Edrophonium-Chlorid)	Negativ
<b>Konfirmatorische Tests</b>	
Maus-Inokulationstest für Toxinnachweis (Serum, Stuhl, Mageninhalt, Nahrungsmittel)	Positiv
Einzelfaser-EMG	Pathologischer Jitter
Stuhlkultur für Clostridium botulinum (bei Neugeborenem- und adultem infektiösen Botulismus)	Positiv
Kultur aus Wundsekret/Wundinhalt (nur Wund-Botulismus)	Positiv

## Differenzialdiagnose

### Iatrogen Botulismus

BTX Typ A und B werden zunehmend häufig zur Therapie der muskulären Hyperaktivität 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 2–14 Tagen zum Auftreten eines iatrogenen Botulismus kommen. Medikamentenanamnese!

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"> <li>• Belastungsabhängigkeit</li> <li>• Langsamere Progredienz</li> </ul>	Dekrement ACh-Rez.-AK
Guillain-Barré-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von distal aufsteigend</li> <li>• Fazialer/bulbärer Beginn äußerst selten!</li> </ul>	LP: zytoalbuminäre Dissoziation NLG: F-Wellen-Persistenz reduziert C.-jejuni-AK
Miller-Fisher-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxie</li> </ul>	LP: zytoalbuminäre Dissoziation
Diphtherie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodromale Schwäche, Fieber, Dysphagie, Halsschmerzen</li> <li>• Belegte Tonsillen, Pharynx</li> </ul>	Mikrobiologisch: Abstrich!
Poliomyelitis (bulbäre Polio!)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodromal: Fieber, Kopfschmerz, Myalgien, meningeale Symptome</li> </ul>	LP: entzündlich

## Management/Therapie

### Management des individuellen Patienten

Die Wirkung von BTX kann bis zu 12 Wochen anhalten, die Erholung von den Paresen (mit Atrophien!) kann in schweren Fällen Monate dauern. Daher ist in vielen Fällen eine langwierige symptomatische Behandlung erforderlich. Botulismus hinterlässt jedoch in der Regel keine bleibenden Schäden. Das Management beschränkt sich im Wesentlichen auf supportive Maßnahmen.

#### o Supportive Maßnahmen

- **Überwachung/Behandlung** auf Intensivstation (↑): Patienten mit Botulismusverdacht müssen zumindest in den ersten Tagen intensivmedizinisch überwacht werden. 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 Botulismustierlichkeit beigetragen.
- Wunddébridement (nur bei Wundbotulismus) und Antibiose (↑): Bei Wundbotulismus muss ein ausgiebiges chirurgisches Débridement durchgeführt werden und eine antibiotische Therapie mit Penicillin G erfolgen.
- Magenspülung: Nach Sicherung der Atmung und der Atemwege wird bei Patienten mit sehr kurzer Inkubationszeit (Stunden) eine Magenspülung durchgeführt, um eventuell noch kontaminierte Nahrungsreste zu entfernen.
- Einläufe/properistaltische Behandlung (↔): Obwohl immer wieder diskutiert, konnte nicht schlüs-

sig nachgewiesen werden, dass Einläufe oder properistaltisch wirksame Substanzen den Verlauf beeinflussen.

- Cholinesterase-Hemmer ( $\leftrightarrow$ ): Eine symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Hemmern (z. B. Neostigmin 2– 6 mg/24 h 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 Diarrhoen verstärken.
- Magnesiumgabe kontraindiziert! Magnesium muss aufgrund der theoretischen Möglichkeit, dass hohe Magnesiumspiegel die Wirkung von Botulinumtoxin erhöhen, vermieden werden ( $\downarrow$ ).

○ **Spezifische Maßnahmen**

- **Botulismusantitoxin vom Pferd (nur innerhalb der ersten 24 Stunden wirksam!):** Die Verabreichung von Botulismusantitoxin ist die einzige spezifische pharmakologische Maßnahme. Die intravenös verabreichten Antitoxine neutralisieren ausschließlich noch nicht an Nervenendigungen gebundene Toxinmoleküle und sind daher nur in den ersten 24 Stunden nach Einnahme des toxinhaltigen Nahrungsmittels sowie bei Wundbotulismus zu empfehlen ( $\uparrow$ ) (Chang u. Ganguly 2003). Das derzeit zugelassene Antitoxin stammt vom Pferd und ist trivalent, also gegen die Serotypen A, B und E wirksam. Die Dosis beträgt eine Ampulle (= 7500 I. E. Typ-A-, 5500 I. E. Typ-B- und 8500 I. E. Typ-E-Antitoxin). Die Antitoxine haben eine Halbwertszeit von 5– 8 Tagen.

**Cave**

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

- Eine häufig subjektiv empfundene Beeinträchtigung des Befindens wird oft noch Jahre nach einem Botulismus berichtet ( $\uparrow$ ) (Gottlieb et al. 2007).

**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 Botulinumtoxin (via Aerosol – biologische Waffen!?) ist es entscheidend, rechtzeitig ausreichende intensivmedizinische Kapazitäten inklusive Beatmungsplätze zur Verfügung zu stellen. Daneben muss so schnell wie möglich (innerhalb von 24 Stunden) allen dem Aerosol exponierten Personen Antitoxin verabreicht werden. 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.

Nicht zugelassene Botulismustoxoid-Vakzine müssen Monate vor der Exposition verabreicht werden, sie verleihen nur eine relativ kurz dauernde Immunität und sind derzeit nur für Hochrisikopersonen in Einzelfällen in Anwendung.

Wenn Botulismus als Epidemie auftritt, 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.

## Expertengruppe

*Dr. med. K. R. Kessler, Klinik für Neurologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main*

*PD Dr. U. Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main.*

*PD Dr. B. Pfausler, Medizinische Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck*

*Univ.-Prof. Dr. E. Schmutzhard, Medizinische Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck*

**Federführend:** *Univ.-Prof. Dr. E. Schmutzhard, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Tel.: + 43 512 504 23853, Fax: + 43 512 504 24243*

*E-Mail: erich.schmutzhard@i-med.ac.at*

Die Konsensfindung erfolgte im modifizierten Delphi-Verfahren.

## Literatur

- Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, et al. A large outbreak of botulism: the hazardous baked potato. *J. Infect Dis.* 1998;178:172– 177.
- Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, et al. Generalised muscle weakness after botulinum toxin injection for dystonia: A report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;67:90– 94.
- Binz T, Kurazono H, Willie M, et al. The complete sequence of botulism neurotoxin type A and comparison with other clostridial neurotoxins. *J Biol Chem* 1990;265:9153– 9158.
- Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. *Am J Med* 1980;69:567– 570.
- Botulism (foodborne) by year, United States, 1975– 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;43:22.
- Botulism in the United States, 1899– 1996. Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Infectious Diseases, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, 1998.
- Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997;S 6:146– 168.
- Bruno S. Botulism caused by Italian bottled vegetables. *Lancet* 1998;352:884.
- Cai S, Singh BR, Sharma S, et al. 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.
- Chang GY, Ganguly G. Early antitoxin treatment in wound botulism results in better outcome. *Eur Neurol* 2003;49:151– 153.
- Cole LA. The specter of biological weapons. *Sci Am* 1996;275:60– 65.
- Elmore MJ, Hutson RA, Collins MD, et al. Nucleotide sequence of the gene encoding for proteolytic (Group 1). Clostridium botulinum type F neurotoxin: genealogical comparison with other clostridial neurotoxins. *Syst Appl Microbiol* 1995;18:23– 31.
- Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984– 2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:385– 394.
- Gottlieb SL, 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 PM, Hatheway CL, Rosenbaum RB, et al. Endogenous antibody production to botulinum toxin in an adult with intestinal colonization botulism and underlying Crohn' s disease. *J Infect Dis* 1997;175:633– 637.
- Hatheway CL, Snyder JD, Seals JE, et al. Antitoxin levels in botulism patients treated with trivalent equine botulinum antitoxin to toxin types A, B, and E. *J Infect Dis* 1984;150:407– 412.
- Kalka-Moll WM, Aurbach U, Schaumann R, et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007;13:942– 943.
- Kessler KR, Pfausler B. Tetanus und Botulismus. In: Sitzer M, von Stuckrad-Barre S, Schmutzhard E, Hrsg. *Neurologischer*



- Notfall und Intensivmedizin. München: Urban & Fischer, 2004:208– 210.
- MacDonald KL, Spengler RF, Hatheway CL, et al. Type A botulism from sauteed onions. Clinical and epidemiologic observations. *JAMA* 1985;253:1275– 1278.
- Maselli RA, Ellis W, Mandler RN, et al. Cluster of wound botulism in California: Clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Muscle Nerve* 1997;20:1284– 1295.
- Reller ME, Douce RW, Maslanka SE, et al. Wound botulism acquired in the Amazonian rain forest of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:628– 631.
- Royl 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.
- Sandrock CE, Murin S. Clinical predictors of respiratory failure and long-term outcome in black tar heroin-associated wound botulism. *Chest* 2001;120:562– 566.
- Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, et al. Botulism surveillance and emergency response: a public health strategy for a global challenge. *JAMA* 1997;278:433– 435.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998; 129:221– 228.
- Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005;41:1167– 1173.
- Szabo EA, Pemberton JM, Gibson AM, et al. Polymerase chain reaction for detection of *Clostridium botulinum* types A, B, and E in food, soil and infant faeces. *J Appl Bacteriol* 1994;76:539– 545.
- Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984;76:794– 798.
- Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego: Academic Press, 1989: 351– 378.
- Werner SB, 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 SM, Elmore MJ, Bodsworth NJ, et al. The complete amino acid sequence of *Clostridium botulinum* type-E neurotoxin, derived by nucleotide-sequence analysis of the encoding gene. *Eur J Biochem* 1992;204:657– 667.
- Whelan SM, Elmore MJ, Bodsworth NJ, 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.
- Xiaoqi M, Tadahiro K, Kaiyong Z, et al. Characterisation of a neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* strain isolated from the food implicated in an outbreak of food-borne type E botulism. *J Clin Microbiol* 1997;35:2160– 2162.