

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Botulismus

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: PD Dr. Bettina Pfausler, Innsbruck

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 5.0

Vollständig überarbeitet: 02.03.2024

Gültig bis: 01.03.2029

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Pfausler B. et al., Botulismus, S1-Leitlinie, 2024; 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.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Dr. Kirn R. Kessler, NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus Grevenbroich
- Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main
- PD Dr. Bettina Pfausler, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (DGN, ÖGN)
- Dr. Sara Nagy, Universitätsspital Basel (SNG)

Federführend

Priv.-Doz. Dr. Bettina Pfausler, Neurologische Universitätsklinik, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich, Fax: +43 512 504 24284

E-Mail: B.Pfausler@i-med.ac.at

Was gibt es Neues?

- Seit 2019 steht ein heptavalentes equines Antitoxin (Serogruppe A, B, C, D, E, F, G) zur Verfügung (vormals trivalent).
- Ein humanes Botulinum-Immunglobulin für Kleinkinder ist in Europa weiterhin nicht erhältlich.
- Der Nachweis des Toxins ist nur in spezialisierten Laboren möglich, wobei neuere technische Entwicklungen den Toxinnachweis erleichtern.
- Ein Ausbruch eines Gesundheitstourismus-assoziierten iatrogenen Botulismus nach bariatrischer intragastrischer Therapie mit Botulinum-Toxin trat in mehreren europäischen Ländern im März 2023 auf.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Eine Überwachung/Behandlung auf einer Intensivstation ist erforderlich, da die Krankheitsdynamik initial nicht vorhergesagt werden kann.
- Der Toxinnachweis erfolgt in Serum, Fäzes, Wunden und Nahrungsmitteln mittels immunologischer (ELISA, Multiplex-ELISA), spektrometrischer (MALDI-TOF-MS) und funktioneller Verfahren (Maus-Bioassay, EndopepMS-Assay).
- Die Isolierung des Erregers wird mit mikrobiologischen und molekulargenetischen Verfahren (Kultur, PCR) durchgeführt.
- Bei einem Wundbotulismus müssen umgehend ein Wunddébridement und eine antibiotische Therapie erfolgen.
- Eine Magenspülung muss unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden und ist nur unter der Annahme sinnvoll, dass noch Nahrungsreste im Magen sind und von einer protrahierten Toxinaufnahme ausgegangen werden kann.
- Die symptomatische Therapie erfolgt mit Cholinesterasehemmern.
- Die Gabe von Magnesium ist kontraindiziert.
- Die Therapie mit dem heptavalenten equinen Antitoxin (BAT®) muss innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. Das humane Hyperimmunglobulin gegen BoNT-A und -B ist nur in den USA und bei Kindern im ersten Lebensjahr zugelassen.

Inhalt

1	Definition und Klassifikation	6
1.1	Begriffsdefinition.....	6
1.2	Klassifikation.....	6
2	Epidemiologie	6
3	Pathophysiologie	7
4	Klinik und Leitsymptome	8
4.1	Nahrungsmittelbotulismus.....	8
4.2	Wundbotulismus.....	8
4.3	Neugeborenenbotulismus.....	8
4.4	Intestinaler Botulismus bei Erwachsenen.....	9
5	Symptomatik	9
6	Diagnostik	10
7	Differenzialdiagnose	11
8	Therapie	12
8.1	Management des individuellen Patienten/der individuellen Patientin	12
8.2	Management eines Botulismusausbruchs	13
9	Versorgungskoordination	14
10	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	14
11	Finanzierung der Leitlinie	15
12	Methodik der Leitlinienentwicklung	15
12.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	15
12.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	15
12.3	Verfahren zur Konsensfindung	15
	Literatur	16

1 Definition und Klassifikation

1.1 Begriffsdefinition

Botulismus wird durch Neurotoxine hervorgerufen, die von dem anaeroben sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert werden. Botulinumtoxine hemmen die Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte und am parasympathischen Nervensystem. Die Hauptsymptomatik des Botulismus ist charakterisiert durch eine schlaffe, symmetrische, meist absteigende Tetraparese mit „bulbärem“ Beginn („4Ds“: Diplopie, Dysarthrie, Dysphagie, Dysphonie) und peripher anticholinergen Symptomen mit Mydriasis, Mundtrockenheit und gastrointestinalen Symptomen.

1.2 Klassifikation

Botulinumtoxine (BoNT) 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*, die in der Regel nur bei Neugeborenen vorkommt (Neugeborenenbotulismus). Ein intestinaler Botulismus kommt in Einzelfällen jedoch auch bei Erwachsenen vor (intestinaler Botulismus bei Erwachsenen). Während in unseren Breiten der Nahrungsmittelbotulismus vorherrschend ist, ist in den USA (zuletzt bei 250 Fällen/Jahr) der Neugeborenenbotulismus (70% der Fälle) am häufigsten, gefolgt von Nahrungsmittel- (25%) und Wundbotulismus (5%).

Iatrogene Botulismusfälle werden vereinzelt nach therapeutischen oder ästhetischen Behandlungen beschrieben, sind jedoch meist auf die Behandlungsregion lokalisiert. Bei der Verwendung sehr hoher Dosierungen, wie z. B. in der Spastikbehandlung, bei Fehldosierungen oder akzidenteller intravenöser Gabe kann es aber zu einer intensivüberwachungspflichtigen bulbären oder generalisierten Symptomatik kommen (Crown et al. 2007, Coban et al. 2010).

Aerosolisiertes BoNT kann über die Lungen absorbiert werden und zum Botulismus führen. Dies ist kein natürlicher Infektionsweg; aerosolisiertes BoNT kann aber hypothetisch als Biowaffe/Bioterrorismus eingesetzt werden (Adalja et al. 2015, Rathjen & Shahbodaghi 2021).

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

2 Epidemiologie

Botulismus kommt weltweit vor. In der Europäischen Union wurden zwischen 2012 und 2021 pro Jahr weniger als 100 Fälle registriert. Beim Nahrungsmittelbotulismus treten Erkrankungen meist in kleinen Epidemien (3–5 Fälle) oder in Einzelfällen nach dem Genuss von kontaminierten Lebensmitteln auf.

Im März 2023 kam es in Europa zu über 30 Botulinum-Erkrankungsfällen bei tagesklinisch betreuten chirurgischen Patienten/Patientinnen. Nachdem Nahrungsmittel oder kontaminierte Infusionslösungen als Ursache ausgeschlossen werden konnten, muss eine Überdosierung von BoNT angenommen werden, welches bei bariatrischer Indikation (Gewichtsreduktion) intragastrisch injiziert wurde (Deutschland 30 Fälle, Schweiz 2 Fälle, Österreich und Frankreich je 1 Fall). Es handelt sich dabei um keine zugelassene Indikation. Die Analyse der Fälle erfolgte über das European surveillance portal for infectious diseases (EpiPulse) des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Lokale Ausbrüche von Wundbotulismus wurden auch bei injizierendem Drogengebrauch beobachtet (in Deutschland 4 Fälle seit 2014).

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

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, sprossen zum reifen Bakterium aus 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 3 genetisch unterscheidbaren Subspezies, die 8 biochemisch verschiedene BoNT-Serotypen (A–H) von BoNT produzieren (Dover 2014, Rawson 2023). Beim Menschen sind vor allem die Clostridium-Spezies von Bedeutung, die die Serotypen A, B, E, selten F, produzieren. In Deutschland sind typischerweise BoNT-A und -E für die humanen Botulismusfälle verantwortlich. BoNT-A hat einen deutlich schwereren Erkrankungsverlauf mit hohem Risiko einer Beatmungspflichtigkeit.

Neben dem Clostridium botulinum können auch die beiden seltenen Clostridien-Spezies Clostridium baratii (BoNT-F) und Clostridium butyricum (BoNT-E) einen Botulismus beim Menschen verursachen.

Das BoNTX wird hämatogen, ausgehend vom Magen-Darm-Trakt bzw. von den anaeroben Anteilen im Bereich der Verletzung, disseminiert und nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor im Bereich der präsynaptischen Terminalen peripherer cholinergischer Neurone endoneuronal aufgenommen. Durch eine Konfigurationsänderung im sauren Milieu des Lysosoms 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 (Blasi et al. 1993, Pantano & Montecucco 2014). Das nun nicht mehr vorhandene Acetylcholin im synaptischen

Spalt führt zu den Hauptsymptomen des Botulismus, der Muskelschwäche und den anticholinergen Symptomen.

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“ retrahieren.

Botulinumtoxin ist das potenteste natürliche Gift. Etwa 100 ng sind bei oraler Einnahme für den Menschen tödlich. Dies bedeutet, dass nur 1 Gramm BoNT für 10 Millionen Menschen letal wäre, und das entspricht der etwa 100.000-fachen Toxizität des Nervengifts Sarin.

4 Klinik und Leitsymptome

4.1 Nahrungsmittelbotulismus

Der Nahrungsmittelbotulismus ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz die häufigste Manifestation der Erkrankung.

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

Die Inkubationszeit ist kurz (meist 18–36 Stunden; Minimum 8 Stunden, Maximum 8 Tage) und steht in reziprokem Verhältnis zur Toxinmenge.

4.2 Wundbotulismus

Der Wundbotulismus ist deutlich seltener als der Nahrungsmittelbotulismus und wird wie Tetanus durch die Besiedelung von Wunden (inklusive Nadelstichverletzungen bei i.v. Drogenabhängigen) mit *Clostridium botulinum* verursacht. Es erfolgen eine lokale Toxinproduktion und in der Folge eine hämatogene Streuung mit systemischer Wirkung. Die Inkubationszeit beim Wundbotulismus beträgt typischerweise 7 Tage (4–14 Tage).

4.3 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 benigne und durch Ptose, Adynamie, muskuläre Hypotonie und Trinkschwäche gekennzeichnet.

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 Vorerkrankung, abdominaler Chirurgie oder Ähnlichem).

5 Symptomatik

Alle 3 (4) 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) hinzu. In unterschiedlichem Ausmaß kommt es anschließend 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 Patientinnen/Patienten immer wieder angegeben. Bei bis zu 10 % der Patientinnen/Patienten können Vigilanzstörungen auftreten, ob als Folge einer Hyperkapnie bei Hypoventilation oder aber durch eine zentrale anticholinerge Toxinwirkung, ist ungeklärt.

Die Auftretenshäufigkeit der wesentlichen Symptome ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Symptomatik des Botulismus (mod. nach Tacket et al. 1989 und Zhang et al. 2010)

Symptomatik	Häufigkeit
Gastrointestinalle 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, Mydriasis, Nystagmus, Hypo- bis Areflexie	

6 Diagnostik

Botulismus wird häufig (zu) spät diagnostiziert, insbesondere bei sog. Indexpatienten/-patientinnen (erster Patient/erste Patientin eines Botulismusausbruchs bzw. einziger Botulismuspatient/einzige Botulismuspatientin).

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

Bei Verdacht sollte unverzüglich versucht werden, das Botulinumtoxin (eventuell auch aus Mageninhalt bzw. asservierten Nahrungsmitteln) nachzuweisen und den Toxintyp zu differenzieren. Die Untersuchungen erfolgen im Serum und abhängig vom vermuteten Infektionsmodus in Stuhl, Erbrochenem, Nahrungsmittel und Wundabstrich. Bei Verdacht auf einen Wundbotulismus muss zusätzlich eine anaerobe Kultur aus der Wunde angelegt werden. Der Nachweis von BoNT erfolgt in spezialisierten Laboren mittels immunologischer (ELISA, Multiplex-ELISA), spektrometrischer (MALDI-

TOF-MS, Endopep-MS) und funktioneller Verfahren (Maus-Bioassay, EndopepMS-Assay) und des Nukleinsäurenachweises (RKI ZBS3: Biologische Toxine, Dorner et al. 2013, Rosen et al. 2015, von Berg et al. 2019). Die Nachweismethoden haben sich in den letzten Jahren verbessert, sind jedoch weiterhin von der Menge des zirkulierenden BoNT abhängig. 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.).

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 (20–50 Hz)	Inkrement
repetitive Nervenstimulation	kein oder nur geringes Dekrement mit niedriger Frequenz (5 Hz)
Tensilon-Test (Edrophonium-Chlorid)	negativ
Konfirmatorische Tests	
Maus-Inokulationstest für Toxinachweis (Serum, Stuhl, Mageninhalt, Nahrungsmittel)	positiv
Einzelner EMG	pathologischer Jitter
Stuhlkultur für Clostridium botulinum (bei Neugeborenen- und adultem infektiösem Botulismus)	positiv
Kultur aus Wundsekret/Wundinhalt (nur Wundbotulismus)	positiv
Toxinachweis (Toxin A, B, E, F in Nahrungsmitteln, Fäzes und sonstigen Materialien): Real-Time-PCR	positiv

7 Differenzialdiagnose

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der klinischen Überlappung von Symptomen mit anderen Erkrankungen stellt die Diagnose eines Botulismus häufig eine Herausforderung dar (Barbato et al. 2023)!

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	<ul style="list-style-type: none"> – Ataxie 	LP: zytoalbuminäre Dissoziation
Diphtherie	<ul style="list-style-type: none"> – prodromale Schwäche, Fieber, Dysphagie, Halsschmerzen – belegte Tonsillen, Pharynx 	mikrobiologisch: Abstrich!
Poliomyelitis (bulbäre Polio!)	<ul style="list-style-type: none"> – prodromal: Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, meningeale Symptome 	LP: entzündlich

8 Therapie

8.1 Management des individuellen Patienten/der individuellen Patientin

Die Wirkung von BoNT 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. 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

Überwachung/Behandlung auf Intensivstation: Patientinnen/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 Botulismussterblichkeit beigetragen.

Wunddébridement (nur bei Wundbotulismus) und Antibiose: Bei Wundbotulismus muss ein ausgiebiges chirurgisches Débridement durchgeführt werden und eine antibiotische Therapie mit Penicillin G erfolgen.

Endoskopische Magenspülung: Nach Sicherung der Atemwege kann bei Patientinnen/Patienten mit sehr kurzer Inkubationszeit (Stunden) eine Magenspülung durchgeführt werden, um eventuell noch kontaminierte Nahrungsreste zu entfernen.

Einläufe/properistaltische Behandlung: Obwohl immer wieder diskutiert, konnte nicht schlüssig nachgewiesen werden, dass Einläufe den Verlauf beeinflussen. Bei einer toxinbedingten Darmatonie können properistaltisch wirksame Substanzen versucht werden.

Cholinesterase-Hemmer: 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 Diarrhöen verstärken.

Magnesiumgabe kontraindiziert! Magnesium muss aufgrund der theoretischen Möglichkeit, dass hohe Magnesiumspiegel die Wirkung von Botulinumtoxin erhöhen, vermieden werden.

8.1.2 Spezifische Maßnahmen

Die Verabreichung von Botulinum-Antitoxin ist die einzige spezifische pharmakologische Maßnahme. Die Antitoxine neutralisieren ausschließlich noch nicht an Nervenendigungen gebundene Toxinmoleküle und sollte daher innerhalb von 48 Stunden verabreicht werden. Eine spätere Applikation ist mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt assoziiert (Peñuelas 2022).

Seit 2019 ist in Europa das heptavalente Antitoxin (Serotypen A–G) erhältlich (BAT®, Pferdeserum). Es gibt Ampullen mit einer Größe von 20 ml und 50 ml und mit unterschiedlichen Füllvolumina. Jede Ampulle enthält jedoch –unabhängig von Größe und Füllmenge– eine Mindestkonzentration der Antitoxine. Nach Verabreichung einer Testdosis in der Verdünnung 1 : 10 erfolgt eine kontinuierliche i.v. Gabe (Fachinformation beachten!).

Cave

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

Botulinum-Hyperimmunglobulin: Möglicherweise ist beim kindlichen (Neugeborenen-)Botulismus die Verabreichung eines humanen Botulinum-Hyperimmunglobulins günstiger in Bezug auf Dauer der Beatmungspflichtigkeit, Krankenhausaufenthalt, parenterale Ernährung und Nebenwirkungen (Chalk et al. 2011). Das Hyperimmunglobulin ist jedoch nur in den USA erhältlich (BabyBIG®).

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.

Asymptomatische Kontaktpersonen sollen über Krankheitssymptome aufgeklärt werden.

Eine prophylaktische Gabe von Antitoxin ist nicht indiziert, sollte jedoch beim Auftreten der ersten Symptome nach stationärer Aufnahme unverzüglich erfolgen.

Eine Exposition einer großen Zahl von Menschen gegenüber Botulinumtoxin könnte durch einen Bioangriff erfolgen. Die Dekontamination der Kleidung, Waschen der Haut und Tragen einer FFP-3-

Maske wären erste Schutzmaßnahmen. Das Bereitstellen von Antitoxin und ausreichende intensivmedizinische Kapazitäten stellen besondere Herausforderungen dar.

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. Neue Impfstoffe sollen sich in Entwicklung befinden.

9 Versorgungskoordination

Die Aufnahme auf einer möglichst neurologischen oder neurologisch mitbetreuten Intensivstation ist unumgänglich.

10 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren/Koordinatorinnen bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatorin Frau PD Dr. Pfausler, ihre Interessen wurden vom Editorial Office der DGN bewertet. Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Die Relevanz der Beziehung kann allerdings gesondert innerhalb der LL-Gruppe zur Diskussion gestellt werden, sie muss nicht zwingend als „hoch“ gewertet werden.

Ein geringer Interessenkonflikt hat keinen Einfluss auf das Stimmrecht, führt jedoch zur Limitierung von Leitungsfunktionen. Ein moderater Interessenkonflikt führt zur Stimmenthaltung bei thematisch relevanten Empfehlungen (oder Doppelabstimmung) und ein hoher Interessenkonflikt schließt von der Beratung und Abstimmung aus.

Ergebnisse

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte vor, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

11 Finanzierung der Leitlinie

Die Mitwirkenden der Leitliniengruppe waren ehrenamtlich tätig. Entstandene Kosten wurden durch die Autoren und Autorinnen selbst übernommen.

12 Methodik der Leitlinienentwicklung

12.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Siehe Redaktionskomitee auf Seite 3. Neben der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) wurden keine weiteren Gruppen beteiligt.

12.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Für Botulismus gibt es keine sonstige LL. Daher wurde die 2017-DGN-Leitlinie durch eine Literaturrecherche (durchgeführt von Bettina Pfausler) in Medline 2017–2023 mit den Schlüsselwörtern Botulismus, Clostridium botulinum, therapy, prevention, intensive care, critical care ergänzt und einem Update zugeführt.

12.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusbildung unter den Autorinnen/Autoren dieses Kapitels erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Literatur

1. Abdolmohammadi Khiav L, Zahmatkesh A. Major pathogenic Clostridia in human and progress toward the clostridial vaccines. *Iran J Basic Med Sci.* 2022;25:1059-1068.
2. Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med* 2015;372:954-962
3. Anniballi F. Lessons from a recent multicountry iatrogenic botulism outbreak. *Euro Surveill.*2023;28:2300280
4. Antonucci L, Locci C, Schettini L et al. Infant botulism: an underestimated threat. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(9):647-660
5. Austin JW, Leclair D. Botulism in the North: a disease without borders. *Clin Infect Dis* 2011;52:593-592
6. Barbato F, Allocca R, Altruda C et al. Botulism in emergency department. *Intern Emerg Med.* 2023;18:203-205
7. 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: 90-9
8. Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinal antitoxin. *Am J Med* 1980; 69: 567-570
9. Blasi J, Chapman ER, Link E et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature.* 1993;365(6442):160-3
10. 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
11. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997;6:146-168
12. Cai S, Singh BR, Sharma S. Botulism diagnostics: from clinical symptoms to in vitro assays. *Crit Rev Microbiol* 2007;33:109-125
13. Chalk C, Benstead TJ, Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD008123
14. Chang GY, Ganguly G. Early antitoxin treatment in wound botulism results in better outcome. *Eur Neurol* 2003;49:151-153
15. Coban A, Matur Z, Hanagasi HA et al. Iatrogenic botulism after botulinum toxin type A injections. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:158-60
16. Crown BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin. Neuropharmacol* 2007;30:310-3
17. Dressler D, Saber FA. Botulinum Toxin: vom Medikament zum Toxin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:49-54
18. Dorner MB, Schulz KM, Kull S, et al. Complexity of botulinum neurotoxins: challenges for detection technology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;364:219-255
19. Dorner MB. Why foodborne botulism cannot be caused by honey. *Anaerobe.* 2022;77:102631
20. Dorner MB, Wilking H, Skiba M et al. A large travel-associated outbreak of iatrogenic botulism in four European countries following intragastric botulinum neurotoxin injections for weight reduction, Türkiye, February to March 2023. *Euro Surveill.* 2023;28:2300203

21. Dover N, Barash JR, Hill KK et al. Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene. *J Infect Dis*. 2014; 209:192-202
22. 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
23. Fenicia L, Fach P, van Rotterdam BJ 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
24. Ghantarchyan H, Phan AT, Hu J et al. Wound Botulism in the Setting of Pregnancy: A Literature Review and Case Report. *Cureus*. 2022;14(9):e29273
25. Galldiks N, Nolden-Hoverath S, Kosinski CM et al. Rapid geographical clustering of wound botulism in Germany after subcutaneous and intramuscular injection of heroin. *Neurocrit Care* 2007;6:30-34
26. 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
27. Griffin PM, Hatheway CL, Rosenbaum RB 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
28. Goldberg B, Danino D, Levinsky Y et al. Infant Botulism, Israel, 2007-2021. *Emerg Infect Dis*. 2023;29:235-241
29. Hill SE, Iqbal R, Cadiz CL, Le J. Foodborne botulism treated with heptavalent botulism antitoxin. *Ann Pharmacother*. 2013;47:e12
30. Horowitz BZ. Type E botulism. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 880-895.
31. Jeffery IA, Karim S. Botulism. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
32. Karsen H, Ceylan MR, Bayindir H, Akdeniz H. Foodborne botulism in Turkey, 1983 to 2017. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:91-96
33. Kalka-Moll WM, Aurbach U, Schaumann R et al. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 942-943CDC
34. Leonardi L, Haggiag S, Petrucci A, Lispi L. Electrophysiological abnormalities in iatrogenic botulism: Two case reports and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2019;60:138-41
35. Lúquez C, Edwards L, Griffin C, Sobel J. Foodborne Botulism Outbreaks in the United States, 2001-2017. *Front Microbiol*. 2021;12:713101
36. Ni SA, Brady MF. Botulism Antitoxin. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
37. 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
38. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:793-811

39. Parrera GS, Astacio H, Tunga P et al. Use of Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G)- (Equine) (BAT®) in Clinical Study Subjects and Patients: A 15-Year Systematic Safety Review. *Toxins (Basel)*. 2021;14:19
40. Peñuelas M, Guerrero-Vadillo M, Valdezate S et al. Botulism in Spain: Epidemiology and Outcomes of Antitoxin Treatment, 1997-2019. *Toxins (Basel)*. 2022;15:2
41. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-30
42. Rathjen NA, Shahbodaghi SD. Bioterrorism. *Am Fam Physician*. 2021;104:376-38
43. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *Virulence*. 2023;14:2205251
44. Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber. Botulismus. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Botulismus.html#doc10845480bodyText14. Zugriff 30. Juni 2023
45. Robert Koch-Institut (RKI). ZBS Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogenese. https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/ZBS/ZBS3/zbs3_node.html. Zugriff 30. Juni 2023
46. Robert Koch-Institut (RKI). Wundbotulismus in Deutschland. In: Robert Koch-Institut, ed. *Epidemiologische Bulletin* 14; 2015:114-115
47. 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
48. 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
49. Sam AH, Beynon HL. Images in clinical medicine: Wound botulism. *N Engl J Med* 2010;363:2444
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
50. Scalfaro C, Auricchio B, De Medici D, Anniballi F. Foodborne botulism: an evolving public health challenge. *Infect Dis (Lond)*. 2018;1-5
51. Shapiro RL, 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
52. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998;129:221-228
53. Sicurella L, Alfonzo AL, Alessi S et al. Botulism Mimicking Miller Fisher Syndrome. *Neurol Clin Pract*. 2021;11:e365-e366.
54. Smith LA. Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine* 2009; 4: D33-D39 Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005;41:1167-1173
55. Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, ed. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego: Academic Press, 1989;351-378
56. Tiwari A, Nagalli S. *Clostridium botulinum* Infection. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
57. von Berg L, Stern D, Pauly D et al. Functional detection of botulinum neurotoxin serotypes A to F by monoclonal neoepitope-specific antibodies and suspension array technology. *Sci Rep*. 2019;9:5531

58. Walters MS, 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; 105:225622-61
59. Wang D, Baudys J, Kalb SR, Barr JR. Improved detection of botulinum neurotoxin type A in stool by mass spectrometry. *Anal Biochem* 2011;412:67-73
60. 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
61. Wylie CE, Proudman CJ. Equine grass sickness: epidemiology, diagnosis, and global distribution. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009;25:381-399
62. 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
63. Zhang JC, Sun L, Nie QH. Botulism, where are we now? *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:867-869

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	5.0
Erstveröffentlichung:	10/2005
Überarbeitung von:	03/2024
Nächste Überprüfung geplant:	03/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online