

BICHAT-LEITLINIEN* ZUR KLINISCHEN BEHANDLUNG VON BOTULISMUS UND MIT BIOTERRORISMUS ZUSAMMENHÄNGENDEM BOTULISMUS

P. Bossi, A. Tegnell, A. Baka, F. Van Loock, J. Hendriks, A. Werner, H. Maidhof, G. Gouvras

„Task Force on Biological and Chemical Agent Threats“, Direktion Öffentliche Gesundheit, Europäische Kommission, Luxemburg.

Korrespondenzautor: P. Bossi, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Frankreich, E-Mail: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

Bei Botulismus handelt es sich um eine seltene, jedoch schwere Lähmungserkrankung, verursacht durch Botulinumtoxin, das von *Clostridium botulinum* gebildet wird. Dieses Toxin ist der giftigste bekannte Stoff. Es ist 100 000-mal so toxisch wie Saringas. Der Verzehr oder das Einatmen dieses Toxins führt beim Menschen zur Erkrankung. Es gibt vier verschiedene klinische Formen: den durch Lebensmittel verursachten, den durch Wunden verursachten, den infantilen und den Darmbotulismus. Die fünfte Form, der Inhalationsbotulismus wird durch vernebeltes Botulinumtoxin verursacht, das als biologische Waffe verwendet werden könnte. Eine absichtliche Freisetzung kann auch zur Kontamination von Lebensmitteln oder der Wasserversorgung mit Toxin oder *C-botulinum*-Bakterien führen. Die Dosis, die bei Einatmung bei 50 % der exponierten Personen (LD50) zum Tod führen würde, beträgt 0,003 µg/kg Körpergewicht. Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz müssen in der Intensivstation behandelt und langfristig mechanisch beatmet werden. Sobald wie möglich nach der klinischen Diagnose müssen den Patienten trivalente Antitoxine vom Pferd (A, B, E) verabreicht werden. In manchen Ländern stehen heptavalente Antitoxine vom Menschen (A-G) zur Verfügung.

Einleitung

Bei Botulismus handelt es sich um eine seltene, jedoch schwere Lähmungserkrankung, verursacht durch Botulinumtoxin, das von *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen gebildet wird [1, 2]. Dieses Bakterium ist ein weit verbreiteter, im Erdreich vorkommender Sporenbildner. Die Verwendung von Botulinumtoxin in der Kosmetik zur Verringerung von Falten im Gesicht und am Hals ist zu einer beliebten Alternative zur Schönheitsoperation geworden. Dennoch ist Botulinumtoxin der giftigste bekannte Stoff. Der Verzehr oder das Einatmen dieses Toxins führt beim Menschen zur Erkrankung.

Es gibt vier verschiedene klinische Formen: den durch Lebensmittel verursachten, den durch Wunden verursachten, den infantilen und den Darmbotulismus. Die fünfte Form, der Inhalationsbotulismus, wird durch vernebeltes Botulinumtoxin verursacht [3-8].

Botulismus und Bioterrorismus

Botulinumtoxin-Aerosole könnten als biologische Waffe verwendet werden [3-8]. Eine absichtliche Freisetzung kann auch zur Kontamination von Lebensmitteln oder der Wasserversorgung mit Toxin oder *C-botulinum*-Bakterien führen. Botulinumtoxin ist äußerst letal und leicht herzustellen. Die Aum-Shinrikyo-Sekte in Japan versuchte Anfang der 90er Jahre in Tokio bei drei verschiedenen Gelegenheiten erfolglos, eine aerogene Form des Botulinumtoxins freizusetzen, bevor sie dann letztendlich in Tokio Sarin verwendete [3]. Es ist

davon auszugehen, dass mehrere Länder Botulinumtoxin-Waffen entwickelt und auf Lager haben [3]. Im Jahr 1991 wurde berichtet, der Irak besitze Sprengköpfe mit Botulinumtoxinen [3]. Nach Schätzungen könnte eine von einem Ort ausgehende Aerosol-Freisetzung von Botulinumtoxin 10 % der Bevölkerung innerhalb von zirka 800 Kilometern in Windrichtung körperlich handlungsunfähig machen oder töten [3].

Mikrobiologische Merkmale

C. botulinum ist ein großes, grampositives, obligat anaerobes Bakterium, das eine subterminale Spore bildet. Diese Sporen kommen in Bodenproben und marinen Sedimenten auf der ganzen Welt vor. Es werden vier Gruppen von *C. botulinum* beschrieben. Die Organismen der Gruppe I sind im Kulturmedium proteolytisch und bilden Toxine des Typs A, B oder F; diejenigen der Gruppe II sind nicht proteolytisch und bilden Toxine des Typs B, E oder F, während die Organismen der Gruppe III Toxine des Typs C oder D und die Organismen der Gruppe IV Toxine des Typs G bilden. Bei diesen Toxinen handelt es sich um Proteine mit einem Molekulargewicht von zirka 150 000 D, die auf die gleiche Weise wirken, ob sie nun eingeatmet oder mit der Nahrung aufgenommen werden.

Bei Einatmung werden die Toxine im Zwölffingerdarm und im Leerdarm absorbiert, gelangen in den Blutkreislauf und somit an die peripheren cholinergen Synapsen. Botulinumtoxin durchdringt intakte Haut nicht [3]. Toxine wirken durch Bindung an die präsynaptische Nervenendigung an der neuromuskulären Verbindungsstelle und an cholinergen vegetativen Stellen. Dadurch wird die Freisetzung von Acetylcholin verhindert und die Neurotransmission unterbrochen [9].

Beim Menschen wird Botulismus fast ausschließlich durch Toxine des Typs A, B, E und in seltenen Fällen F verursacht. Typ C und Typ D hängen mit Erkrankungen bei Vögeln und Säugetieren zusammen. Typ G wird nicht mit Erkrankungen beim Menschen oder bei Tieren in Verbindung gebracht. Man geht davon aus, dass diese Toxine am Gewicht gemessen die toxischsten bekannten Verbindungen sind, wobei die toxische Dosis beim Toxin des Typs A schätzungsweise bei nur 0,001 µg/kg Körpergewicht bei intravenöser, subkutaner oder intraperitonealer Verabreichung liegt [10]. Bei Einatmung beträgt die Dosis, die 50 % der exponierten Personen (LD50) töten würde, 0,003 µg/kg Körpergewicht [10]. Dieses Toxin ist 100 000-mal toxischer als Saringas [7].

Klinische Symptome

Die Inkubationszeit ist mit 12-72 Stunden (Bereich: 2 Stunden-10 Tage) kurz und hängt von der Art und Dosis des Toxins ab [11]. Nach Aerosolexposition können die Symptome schneller auftreten, möglicherweise schon weniger als eine Stunde nach der Exposition (TABELLE I). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde nie beschrieben.

Unabhängig vom Kontaminationsweg tritt eine akute, fieberfreie, symmetrische, beim Kopf beginnende, absteigende

schlaflige Lähmung ein [7]. Multiple Hirnnervenparalysen führen zu Doppeltsehen, Ptose, verschwommener Sicht, erweiterten oder träge reagierenden Pupillen, Lichtscheu, Gesichtsschwäche, Stimmstörungen, Schluckstörungen und Dysarthrie. Danach folgt eine symmetrische, absteigende Skelettmuskellähmung mit Hypotonie, Schwäche in Hals und Armen, und schließlich werden die Atemmuskulatur und dann die distalen Muskeln befallen [7]. Es treten keine Wahrnehmungsstörungen auf, und die Patienten sind gut orientiert. Zu den vegetativen Symptomen können auch eine orthostatische Hypotonie, Mundtrockenheit sowie Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Magen-Darm-Trakts und der Harnorgane auftreten. Der Würgereflex geht möglicherweise nicht verloren. Tiefe Sehnenreflexe können vorhanden sein oder auch nicht. Die Pupillen sind erweitert und starr. Bei Atemlähmung ist möglicherweise Atemhilfe erforderlich. Setzt die Krankheit schnell ein, treten möglicherweise vor der plötzlichen Atemlähmung keine anderen Symptome auf. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall mit anschließender Verstopfung treten bei durch Lebensmittel verursachtem Botulismus auf. Differentialdiagnostisch kommen unter anderem das Guillain-Barré-Syndrom, das Lambert-Eaton-Syndrom, das Erb-Goldflam-Syndrom, eine Zeckenlähmung wie etwa die Lyme-Borreliose oder Magnesiumvergiftung infrage. Ergebnisse von Labortests, einschließlich der Analyse der Hirnflüssigkeit (CSF), sind unauffällig [3].

Lebensmittel- oder wasserbedingter Botulismus wird durch den Verzehr von Lebensmitteln verursacht, die das vorgeformte Toxin enthalten. Ein normal gesunder Erwachsener kann eine kleine Anzahl Sporen mit der Nahrung aufnehmen, ohne zu erkranken. Lebensmittelbedingter Botulismus wurde häufig durch selbst eingemachte Lebensmittel mit geringem Säuregehalt, wie z. B. Spargel, grüne Bohnen, rote Beete oder Mais verursacht, in unüblicheren Fällen durch klein geschnittenen Knoblauch in Öl, Peperoni, Tomaten, unsachgemäß behandelte, in Aluminiumfolie eingewickelte in der Schale gebackene Kartoffeln sowie selbst eingemachten oder fermentierten Fisch [11].

Wundbotulismus entsteht nach Infektion von Wunden, die durch penetrierende Verletzungen entstanden [3,11]. *C. botulinum* vermehrt sich und erzeugt sein Toxin in der kontaminierten Wunde. Auch wurde berichtet, dass die Injektion oder das Schnüffeln von mit Sporen kontaminierten Drogen zu Botulismus führte. Zwar kann Fieber auftreten, doch dies rührt eher von der Wundinfektion als vom Botulismus her. Eine *C.-botulinum*-Infektion kann zur Bildung von Abszessen führen. Wundbotulismus kann man verhindern, indem man sich bei infizierten Wunden unverzüglich in ärztliche Behandlung begibt.

Infantiler Botulismus tritt im Allgemeinen bei Säuglingen unter sechs Monaten auf und ist vermutlich auf die endogene Erzeugung von Toxin durch keimende *C.-botulinum*-Sporen im Darm nach Aufnahme kontaminierter Lebensmittel zurückzuführen [11]. Honig, der *C.-botulinum*-Sporen enthalten kann, hat bei Kleinkindern unter zwölf Monaten bereits zur Infektion geführt.

Darmbotulismus wird verursacht durch Besiedelung des Magen-Darm-Trakts durch *C. botulinum* mit In-vivo-Erzeugung von Toxin [11].

Inhalationsbotulismus tritt nicht unter natürlichen Bedingungen auf, sondern kann infolge einer unbeabsichtigten

oder absichtlichen Freisetzung von Toxin in Form eines Aerosols verursacht werden. Über diesen Übertragungsweg beim Menschen liegen kaum Daten vor [3, 10, 12]. In einem Labor in Deutschland passierte ein Unfall, bei dem drei Menschen unbeabsichtigt gegenüber Botulinumtoxin exponiert wurden [12]. Die klinischen Symptome sind gleich denen, die bei den übrigen Formen beobachtet wurden.

Diagnose

Ohne starken klinischen Verdacht kann eine klinische Diagnose problematisch sein. Die ersten und frühen Fälle werden üblicherweise fehldiagnostiziert. In den Tabellen 2 und 3 sind Falldefinitionen für Verdachtsfälle oder bestätigte Fälle sowie Fälle aufgeführt, die auf absichtlicher Freisetzung beruhen.

Die Labordiagnose erfolgt durch Isolation und Identifizierung der Neurotoxine aus Seren oder sonstigen Proben (Stuhl, Magen, Erbrochenes und verdächtige Lebensmittel) [3]. Mancherorts wird die Meinung geäußert, dass vernebeltes Toxin normalerweise in Serum oder Stuhl nicht nachweisbar ist [7]. Das vernebelte Toxin kann durch ELISA auf der Nasenschleimhaut oder durch bronchoalveoläre Lavage bis 24 Stunden nach Inhalation nachweisbar sein. Als Standarddiagnostest gilt der Maus-Bioassay (Injektion von Serum, das vor der Verabreichung von Antitoxin entnommen wurde). Aus Wundeiter, Biopsiegewebe (chirurgische Wundausscheidung) sowie Fäkal- und Magenproben können ebenfalls *C.-botulinum*-Kulturen gewonnen werden (unter anaeroben Bedingungen).

Behandlung

Ohne unterstützende Behandlung tritt häufig auf Grund akuter respiratorischer Insuffizienz der Tod ein. Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz müssen in der Intensivstation behandelt und langfristig mechanisch beatmet werden (von 60 Tagen bis zu 7 Monaten) [11]. Den Patienten müssen sobald wie möglich nach der klinischen Diagnose durch langsame intravenöse Infusion trivalente (A, B, E) Antitoxine vom Pferd verabreicht werden [3, 5, 6, 13]. In manchen Ländern sind heptavalente Antitoxine vom Menschen (A-G) verfügbar [3, 14]. Anaerobe antibakterielle Mittel können zur Behandlung der Wundinfektion oder von Abszessen verwendet werden, haben jedoch auf Botulinumtoxin keine Wirkung. Eine Behandlung mit Antibiotika zur Kolonisierung ist nicht indiziert, da die Lyse intraluminale *C. botulinum*s die Menge an zur Absorption zur Verfügung stehendem Toxin erhöhen kann.

Überlebende Botulismus-Patienten können noch jahrelang an Kraftlosigkeit und erschwerte Atmung leiden, und zur Unterstützung der Genesung ist möglicherweise eine langfristige Therapie erforderlich. Die Muskelfunktionen werden nach drei bis sechs Monaten wieder hergestellt, da sich die neuromuskuläre Verbindungsstelle regeneriert.

In den USA wird ein pentavalenter (A-E) Botulinumtoxid-Impfstoff als Prüfpräparat für in Hochrisikobereichen arbeitendes Laborpersonal und für Militärpersonal verwendet. In vielen Ländern wurden mehrere tausend Labormitarbeiter im Verlauf von mehreren Jahrzehnten immunisiert. Mit diesem Impfstoff wird die Immunität langsam herbeigeführt, und häufige Auffrischungsimpfungen sind notwendig [15]. In den USA und in Europa werden derzeit im Experiment neue Impfstoffe entwickelt [14, 16, 17].

Abschließend ist festzustellen, dass die Gefahr, dass Botulismus in der biologischen Kriegsführung verwendet wird, als sehr groß eingeschätzt wird. Bekannt ist, dass das Toxin in mehreren Ländern hergestellt wird, seine Verwendung wurde jedoch noch nie nachgewiesen.

Literatur

1. Shapiro R, Hataway C, Swerdlow D. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998; 129: 221-8
2. Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R. Foodborne botulism. A review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med* 1998; 148: 578-80
3. Arnon S, Schechter R, Inglesby T et al. Botulinum toxin as a biological weapon. *JAMA* 2001; 285: 1059-70
4. Guide pour l'investigation épidémiologique du botulisme. INVS
5. <http://www.afssaps.sante.fr/>
6. http://www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
7. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411
8. Biological threats: a health response for Ireland.
9. Humeau Y, Doussau F, Grant N, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release *Biochimie* 2000; 82: 427-46
10. Middlebrook J, Franz D. Botulinum toxins. In Zajtcuk R, ed. Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute 1997: 643-54
11. Centers for Diseases Control and Prevention. Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for epidemiologists, clinicians, and laboratory workers, Atlanta, GA. Centers for Diseases Control and Prevention, 1998
12. Holzer V. Botulismus durch Inhalation. *Med Klin* 1962; 57: 1735-8
13. Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln/CPMP: Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. July 2002; www.emea.eu.int
14. Byrne M, Smith L. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie* 2000; 82: 955-66
15. Siegel L. Human immune response to botulinum pentavalent (ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1998; 26: 2351-6
16. Foyne S, Holley J, Garmory H, Titball R, Fairweather N. Vaccination against type F botulinum toxin using attenuated *Salmonella enterica* var Typhimurium strains expressing the BoNT/F H(C) fragment. *Vaccine* 2003; 21: 1052-9
17. Park J, Simpson L. Inhalational poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component. *Infect Immun* 2003; 71: 1147-54
18. Entscheidung der Kommission vom 19. März 2002. Falldefinitionen für die Meldung übertragbarer Krankheiten an das Gemeinschaftsnetz gemäß der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*. ABl. L 86 vom 3.4.2002; 44-62
19. Entscheidung zur Änderung der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und der Entscheidung 2000/96/EG des Rates hinsichtlich der in diesen Entscheidungen aufgeführten übertragbaren Krankheiten und zur Änderung der Entscheidung 2002/253/EG hinsichtlich der Festlegung von Falldefinitionen für übertragbare Krankheiten. *Amtsblatt der Europäischen Union*. ABl. L 184 vom 23.7.2003; 35-39

* **BICHAT**, die Taskforce der Europäischen Kommission zur Bedrohung durch biologische und chemische Stoffe, hat diese Leitlinien erstellt, die den nationalen Behörden als Grundlage für die Ausarbeitung eigener Anleitungen dienen, aber auch von Klinikern, Allgemeinmedizinern und Fachärzten direkt genutzt werden können, wenn sie mit Infektionen durch Erreger konfrontiert sind, die aus der absichtlichen Freisetzung biologischer Stoffe stammen könnten. Siehe hierzu Bossi P., Van Loock F., Tegnell A., Gouvras G. Bichat clinical guidelines for bioterrorist agents. *Euro Surveill.* 2004; 9(12)

Anmerkung der Redaktion: Diese klinischen Leitlinien wurden von der Taskforce und von je zwei von den Mitgliedstaaten der Europäischen Union ernannten Experten überprüft. Die Überprüfung wurde Ende Februar 2003 abgeschlossen. Die überprüften Leitlinien wurden dem Ausschuss für Gesundheitssicherheit vorgelegt, der sie im April 2003 annahm und ihrer Veröffentlichung in einer Zeitschrift mit hoher Auflage zustimmte, um ein möglichst breites Publikum zu erreichen. Bei der redaktionellen Bearbeitung durch Eurosurveillance wurde der Inhalt dieser Leitlinien weiter verbessert.

TABELLE 1

Zusammenfassung der klinischen Symptome und der Diagnose von Botulismus

Klinische Symptome
<ul style="list-style-type: none">○ Inkubationszeit: 12-72 Stunden (nach Aerosolexposition <1 Stunde)○ Bei der Erkrankung handelt es sich um eine akute, fieberfreie, symmetrische, absteigende schlaffe Lähmung, die am Kopf beginnt mit Doppeltsehen, Ptosis, verschwommener Sicht, erweiterten oder träge reagierenden Pupillen, Lichtscheu, Gesichtsschwäche, Stimmstörung, Schluckstörung und Dysarthrie○ Symmetrische absteigende Skelettmuskellähmung mit Hypotonie, Schwäche in Hals und Armen; nachfolgend werden die Atemmuskeln und dann die Muskeln der Extremitäten befallen○ Kein Verlust der sensorischen Wahrnehmung, Patienten sind gut orientiert○ Sonstige vegetative Symptome mit orthostatischer Hypotonie, Mundtrockenheit und Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Magen-Darm-Trakts sowie der Harnorgane
Diagnose
<ul style="list-style-type: none">○ Standardlabordiagnostiktest: Maus-Bioassay○ Isolierung und Nachweis der Neurotoxine aus Seren oder anderen Proben (Stuhl, Magen, Erbrochenes und verdächtige Lebensmittel)○ Vernebeltes Toxin ist normalerweise im Serum oder Stuhl nicht nachweisbar: kann mit Hilfe von ELISA auf Magenschleimhäuten oder Bronchoalveolär-Lavage bis zu 24 Stunden nach Inhalation nachgewiesen werden○ Aus Wundeiter, Biopsiegewebe, Fäkal- und Magenproben können ebenfalls <i>C-botulinum</i>-Kulturen gewonnen werden (unter anaeroben Bedingungen)
Behandlung
<ul style="list-style-type: none">○ Bei akuter respiratorischer Insuffizienz: langfristige mechanische Beatmung (60 Tage bis 7 Monate)○ Verabreichung von trivalenten (A, B, E) Antitoxinen vom Pferd so bald wie möglich nach der klinischen Diagnose○ In manchen Ländern stehen heptavalente Antitoxine (A-G) vom Menschen zur Verfügung○ Anaerobe antibakterielle Mittel: zur Kolonisierung nicht indiziert

TABELLE 2

Falldefinitionen für Verdachtsfälle und bestätigte Fälle

Verdachtsfall
<ul style="list-style-type: none">○ Zuvor gesunder Patient mit plötzlichem Einsetzen fieberloser, symmetrischer, absteigender, schlaffer Lähmung mit auffälliger Bulbärparalyse (Doppeltsehen, Dysarthrie, Schluckstörungen) und klarem Bewusstsein
Bestätigter Fall
<ul style="list-style-type: none">○ Ein Fall, der den Kriterien für Botulismusverdacht entspricht + ≥ 1 der Laborkriterien
Laborkriterien zur Diagnose
<ul style="list-style-type: none">○ Nachweis von Botulinumtoxin aus Serum oder sonstigen pathologischen Proben (Stuhl, Erbrochenes, Magen) oder Nachweis von <i>C. botulinum</i> im Stuhl

Quelle: [18,19]

TABELLE 3

Absichtliche Freisetzung
<ul style="list-style-type: none">○ Clusters von >2 Fällen akuter schlaffer Lähmung mit auffällenden Bulbärparalysen, insbesondere dort, wo gemeinsame geografische Faktoren auf die Fälle zutreffen, jedoch keine gemeinsame Exposition gegenüber Lebensmitteln oder gemeinsame Verwendung injizierter Drogen○ Mehrere gleichzeitige Ausbrüche ohne erkennbare gemeinsame Quelle

○ Botulismus-Fälle mit unüblicher Toxinart (C, D, F oder G oder Toxin E, das nicht von aus dem Wasser stammenden Lebensmitteln erworben wurde)