

2/2018 April

C 14118

derm

Praktische Dermatologie



Spätfolgen von Botulinum

Leseranfrage von P. S. aus H.

Frage

Gibt es wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse, ob durch Botulinum Spätschäden entstehen können?

Antwort

Botulinumtoxin ist ein natürliches Exotoxin, das unter anaeroben Bedingungen von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Bisher sind acht Subtypen bekannt, A-H (1, 2), von denen der Subtyp A die höchste Potenz, die längste Wirkungsdauer und die größte klinische Erfahrung hat (3). Bei ästhetischer Anwendung sollte terminologisch besser von Botulinum gesprochen werden.

Botulinumtoxin wird schon seit über 30 Jahren für medizinische Zwecke beim Menschen angewendet. 1980 wurde das Botulinumtoxin A erstmals von den Ophthalmologen A. Scott und Kollegen zur Behandlung von Strabismus eingesetzt (4). Schnell erkannte man sein Potenzial, sodass die Anwendungsgebiete in den nächsten Jahrzehnten schnell anstiegen, vor allem im Rahmen neurologischer Krankheitsbilder wie Dystonien und Spastik, aber auch beispielsweise bei fokaler Hyperhidrose, Faltenkorrektur, Anal fissur, Migräne und Spannungskopfschmerzen (1). Es werden auch positive Effekte bei Depressionen und Persönlichkeitsstörungen berichtet (5, 6).

Kontraindikationen für eine Behandlung mit Botulinumtoxin sind Erkrankungen der neuromuskulären Erregungsüberleitung (z.B. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom),

ausgeprägte Myopathien oder Motoneuronenerkrankungen (1, 4, 7), Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Injektionslösung (7), Infektion oder Entzündung der vorhergesehenen Injektionsstellen, Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika oder Spectinomycin (frühestens 3 Tage nach Ende einer Therapie mit diesen Pharmaka Botulinumtoxin anwenden, da sie die neuromuskuläre Erregungsübertragung interferieren und vorübergehend blockieren können) (1, 7).

Relative Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit (1, 7, 8), Gerinnungsstörungen oder gerinnungshemmende Therapien (1, 7), mangelhafte Kooperation des Patienten, un stabile psychische Konstellation des Patienten, Patienten mit unrealistischen Erwartungen und Patienten mit unrealistischer Angst vor systemischem Botulismus (7).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Botulinuminjektionen sind Folgen der Applikationstechnik, wie lokale Schmerzen, Hämatome oder Schwellungen an den Injektionspunkten (7). Pharmakodynamisch erklärbare unerwünschte Effekte sind zu schwache/starke Ruhigstellung der Zielmuskulatur und Parese benachbarter Muskeln (je nach behandeltem Gebiet sind die unerwünschten Effekte in diesem Fall sehr unterschiedlich, so kann es z.B. bei einer Blepharospasmus-Behandlung durch unbeabsichtigte Parese des M. levator palpebrae zu einer Ptose kommen).

In der Literatur wird auch eine sehr seltene systemische Wirkung auf andere nicht-injizierte Muskeln oder andere cholinerge vegetative Synapsen beschrieben. Die Befunde lassen darauf schließen, dass eine gewisse Menge To-

xin in den Kreislauf übergeht und systemische Wirkung entfalten kann. Diese Veränderungen waren bisher aber nicht klinisch relevant und konnten nur mittels Einzelfaser-Elektromyografie nachgewiesen werden (9–13). Bei Anwendung für ästhetische Indikationen muss auch die Patientenunzufriedenheit bei Dysmorphophobie als wichtiger Aspekt beachtet werden (7).

Sämtliche unerwünschten Wirkungen sind, zusammen mit den erwünschten Wirkungen, vollständig reversibel (7).

Botulinum blockiert selektiv die Acetylcholin-Freisetzung innerhalb cholinergischer Nervenendigungen durch die Proteolyse von bestimmten Fusionsproteinen die mitverantwortlich für die Ausschüttung von Acetylcholin sind (1). Die Wirkung von Botulinumtoxin A hält in der Regel drei bis vier Monate an, kann sich jedoch in seltenen Fällen bis auf neun Monate verlängern (1, 4).

Während dieser Zeitspanne wird die Funktionsfähigkeit der cholinergen Synapsen durch zwei Mechanismen wiederhergestellt: einerseits wird das Toxin intraneuronal von zelleigenen Proteasen gespalten und somit inaktiviert (4), wonach neue Fusionsproteine synthetisiert werden (11, 14). Auf der anderen Seite konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass zusätzliche neugebildete Nervensynapsen aussprossen, die jedoch nach Restitution der ursprünglichen Synapse wieder beseitigt werden und somit nur einer vorübergehenden Kompensation dienen (15). Somit erlangen die Nervenendigungen ihre ursprüngliche Funktion zurück.

Auch nach wiederholten Injektionen von Botulinumtoxin A konnten keine

persistierenden morphologischen Veränderungen (wie z.B. Muskelfaseratrophien) beobachtet werden (11, 14), lediglich eine leichte Fasertypengruppierung und Prädominanz von Typ-I-Fasern (4).

Das Fazit ist, dass die Nervenendigungen durch Botulinum nicht irreversibel geschädigt werden (4).

Hierdurch lässt sich nachvollziehen, dass es, im Gegenteil zu vielen Theorien, nach dem Nachlassen des Effekts von Botulinumtoxin nicht zu einer vermehrten Funktion der behandelten Muskulatur kommt. So entstehen bei ästhetischen Anwendungen von Botulinum für Faltenbehandlungen, sofern man die Botulinumanwendungen einstellt, nicht ausgeprägtere Falten als beim Ausgangsbefund.

Bei der Behandlung von Hyperhidrose mit Botulinumtoxin A konnten regelmäßig längere Wirkungszeiten im Muskel beobachtet werden, 6 bis 12 Monate, in Einzelfällen auch bis zu 18 Monate. Es ist nicht bekannt, ob an sympathischen Nervenendigungen ähnliche Regenerationsprozesse stattfinden wie an motorischen Synapsen und somit für das Wiederauftreten der Hyperhidrosis verantwortlich sein können. Morphologische Veränderungen der Schweißdrüsen oder der innerverierenden sympathischen Nerven wurden nicht beobachtet (1).

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Botulinumtoxin A Effekte auf das zentrale Nervensystem hat, wenn es in periphere Muskeln, Haut oder andere Gewebe injiziert wird (1, 16, 17). Auch eine Aufnahme über die Hautbarriere ist wegen der Molekülgröße des Toxins nicht möglich (1).

Botulinumtoxin ist ein potentes Toxin. Seine biologische Aktivität wird in »mouse units« (MU) angegeben. Eine MU entspricht der Menge Toxin, die nötig ist, damit nach intraperitonealer Applikation des Toxins die Hälfte der behandelten Tiere einer bestimmten Mäusepopulation versterben (LD50)

(4). Es liegen keine genauen Daten zur LD50 beim Menschen vor. Aus einer Untersuchung an Affen schätzt man beim Menschen eine LD50 von etwa 39 Einheiten/kg Körpergewicht Onabotulinum-Toxin A intramuskulär (18). Laut Heckmann und Rzany (1) beläuft sich die geschätzte LD50 für den Menschen auf 39.200 bis 78.400 Einheiten Abobotulinum-Toxin A nach intramuskulärer Applikation, beziehungsweise auf 3.000 bis 30.000 Einheiten bei Onabotulinum-Toxin A nach oraler Einnahme.

Die angewandten Mengen von Botulinumtoxin für die verschiedenen Indikationen liegen je nach Anwendungsgebiet weit unter der geschätzten menschlichen LD50. Aus diesem Grund wird Botulinum, bei richtiger Anwendung, durch erfahrene Ärzte und mit lizenzierten Präparaten als »sehr sicheres Medikament« eingestuft (1, 7, 19). Leider gibt es auf dem Markt unautorisierte/ungeschulte Anwender, die gegebenenfalls zudem auch noch gefälschte/nicht zugelassene Botulinumtoxin Präparate anwenden, was die Gefahr von Nebenwirkungen und/oder Toxizität der Behandlung erheblich steigert. So wurden vier Fälle von iatrogenem Botulismus beschrieben, die nach Anwendung von hohen Mengen von einem nicht zugelassenen Präparat Botulinumtoxin A für ästhetische Indikationen stattfanden (20).

Zusammenfassend sind nach aktuellen Kenntnissen bei korrekter Anwendung keine Langzeitfolgen von Behandlungen mittels Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin bekannt (1, 4, 7, 21).

Literatur

1. Heckmann M, Rzany B (2002): Botulinumtoxin in der Dermatologie. Grundlagen und praktische Anwendung. Urban und Vogel, München
2. Barash JR, Arnon SS (2014): A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins. J Infect Dis 209 (2), 183–191

3. Montecucco C, Schiavo G (1994): Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. Mol Microbiol 13 (1), 1–8
4. Naumann M (1998): Botulinumtoxin Wirkprinzip und klinische Anwendung. UNI-MED Verlag, Bremen
5. Kruger THC, Magid M, Wollmer MA (2016): Can Botulinum Toxin Help Patients With Borderline Personality Disorder? Am J Psychiatry 173 (9), 940–941
6. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger THC, Wollmer MA (2014): Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 75 (8), 837–844
7. Sommer B, Sattler G (eds) (2003): Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin. 2. Auflage. Blackwell Verlag, Berlin, Wien
8. Pohl L, Raulin C (2017): Botulinumtoxin in der Schwangerschaft. Derm praktische Dermatologie 23, 262–263
9. Vita G, Giralda P, Puglisi RM, Marabello L, Messina C (1987): Cardiovascular-reflex testing and single-fiber electromyography in botulism. A longitudinal study. Arch Neurol 44 (2), 202–206
10. Giralda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C (1992): Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 (9), 844–855
11. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S (1991): Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. Muscle Nerve 14 (7), 672–675
12. Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH (1988): Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. Neurology 38 (11), 1780–1783
13. Claus D, Druschky A, Erbguth F (1995): Botulinum toxin: influence on respiratory heart rate variation. Mov Disord 10 (5), 574–579
14. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K (1994): Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. Mov Disord 9 (1), 31–39
15. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO (1999): Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 96 (6), 3200–3205
16. Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, de Paiva A, Houchen TL, Chasseaud LF, Webber C (2003): Intramuscular injection of 125I-botulinum neurotoxin-complex versus 125I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution. Toxicon 42 (5), 461–469
17. Klein AW (2004): Complications with the use of botulinum toxin. Dermatol Clin 22 (2), 197–205, vii
18. Scott AB, Suzuki D (1988): Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 3 (4), 333–335

19. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C (2017): Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 69 (2), 200–235
20. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, Bernstein J, Marcus SM, Kumar S, Malecki J, Sobel J, Braden CR (2006): Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 296 (20), 2476–2479
21. Gendler E, Nagler A (2015): Aesthetic use of BoNT: Options and outcomes. *Toxicon* 107 (Pt A), 120–128

Anschrift der Verfasser:

Isabel Ott

Prof. Dr. med. Christian Raulin

Laserklinik Karlsruhe

*Klinik für ästhetische Lasertherapie
und dermatologische Kosmetik*

Kaiserstraße 104

76133 Karlsruhe

E-Mail info@raulin.de

