

Privat-Dozentin Dr. med. Daniela Bruch-Gerharz

Universitäts-Hautklinik

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament und Lifestyle-Präparat

Dass Medikamente Nebenwirkungen besitzen und bei Überdosierung toxische Effekte entfalten, ist nicht ungewöhnlich. Viel eher erstaunt es, dass ein schon in winzigen Spuren tödliches bakterielles Nervengift wie Botulinumtoxin als Medikament eingesetzt wird für Erkrankungen, die vorher nur schlecht oder mit ausgeprägten Nebenwirkungen zu therapieren waren.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Botulinumtoxin ist das Neurotoxin des ubiquitär vorkommenden Anaerobiers *Clostridium botulinum* und hemmt die Acetylcholinausschüttung an motorischen und vegetativen Nervenendigungen. Dieses Toxin gilt als das stärkste bislang bekannte, natürliche Gift. Die für den Menschen berechnete letale Dosis beträgt nur 0.1 bis 1 µg, so dass schon kleinste Mengen von Nahrungsmitteln, die das Botulinumtoxin enthalten, schwere und sogar tödliche Lebensmittelvergiftungen verursachen können. Botulinumtoxin wird überall dort gebildet, wo die Erreger günstige anaerobe Wachstumsbedingungen finden, wie etwa in kontaminierten Nahrungskonserven. Nach Genuss Botulinushaltiger Nahrungsmittel kommt es - bei unbeeinträchtigtem Sensorium - zur symmetrischen Paralyse der motorischen und autonomen Nerven mit hochgradiger Mundtrockenheit, Dysphagie oder Aphagie und in schweren Fällen zum Tod durch Herz- oder Atemlähmung. Es ist deshalb erstaunlich, dass ein so potentes Nervengift heute als ein „Breitspektrumtoxin“ Einzug in zahlreiche Fachgebiete der Medizin gehalten hat und zum Medikament und Lifestyle-Präparat wurde.

Botulinumtoxin: Herkunft und molekulare Wirkungsprinzipien

Die erste Charakterisierung der Toxinherkunft gelang 1897 van Ermengen in Belgien. Er untersuchte einen

Schinken, der bei einer Totenfeier verspeist worden war und zu drei Todesfällen und zahlreichen, zum Teil lebensgefährlichen Erkrankungen mit den klinischen Zeichen des Botulismus geführt hatte. Van Ermengen züchtete aus Gewebeproben des Schinkens einen anaeroben, sporentragenden Bacillus und gab dem isolierten Bakterium den Namen „*Bacillus botulinus*“ – abgeleitet vom lateinischen Wort „*botulus*“ für Wurst.

Heute sind sieben serologisch unterschiedliche, aber strukturell sehr ähnliche Typen von Botulinumtoxin bekannt, von denen insbesondere der Typ A (Handelspräparate: Botox[®]), Dysport[®]), der am stärksten und längsten wirkt, seit kurzem aber auch der Typ B (Handelspräparat: NeuroBloc[®]) therapeutisch genutzt wird. Alle Toxin-Typen bestehen aus einem zweikettigen, etwa 150 kDa großen Polypeptid mit einer leichten und einer schweren Kette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind.

Seine Wirkung entfaltet das Botulinumtoxin an der neuromuskulären Endplatte und an anderen cholinergen Synapsen. Hier bindet das Toxin zunächst mit Hilfe der schweren Kette an einen für die meisten Toxin-Typen noch nicht näher definierten, hochspezifischen Rezeptor der präsynaptischen Membran, um dann durch Endozytose internalisiert zu werden. Anschließend wird die Disulfidbrücke des Botulinum-

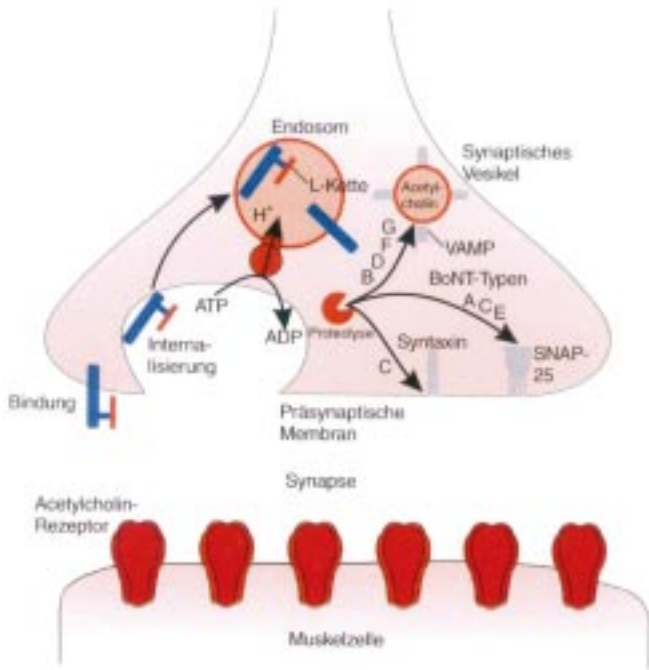
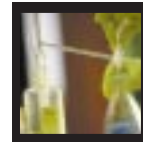


Abb. 1: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (aus Naumann, M.: Botulinumtoxin, UNI-MED, 1998). Nach Bindung und rezeptorvermittelter Endozytose (Internalisierung) werden die schwere (blau) und leichte Kette (rot) des Botulinum-toxins im Zytoplasma durch zelleigene Enzyme getrennt. Die leichten Ketten entfalten dann selbst eine Eiweiß-spaltende, proteolytische Wirkung, wobei die leichten Ketten der Serotypen A, C und E das Protein SNAP-25 (Synaptosomal-assoziiertes Protein, 25 kD) spalten, während die leichten Ketten der Typen B, D, F und G das Protein VAMP (Vesikelassoziiertes Membranprotein; Synaptobrevin) und die Typ C-Leichtkette Syntaxin spalten.

toxins gespalten, so dass nun die leichte Kette als zinkabhängige Endopeptidase ihre proteolytische Aktivität entfalten kann und - je nach serologischem Typ unterschiedliche - Proteine spaltet. Dazu zählen SNAP-25, Synaptobrevin und Syntaxin, die in einem sogenannten Fusionskomplex das Andocken der Acetylcholin-haltigen Vesikel an die präsynaptische

Membran vermitteln und damit die Transmitterfreisetzung überhaupt erst ermöglichen (Abb. 1).

Nach der Spaltung dieser Proteine durch die leichte Kette von Botulinumtoxin kann Acetylcholin nicht mehr ausgeschüttet werden, die Synapse ist blockiert. Diese chemische Denervierung führt zu einer schlaffen Parese der quergestreif-

ten Muskulatur, einer Atonie glatter Muskulatur oder zu einer Anhidrose von Schweiß- und Speicheldrüsen.

Vom Gift zum Medikament

Die ersten medizinischen Applikationsmöglichkeiten dieses hochwirksamen Nervengiftes wurden Anfang der 80er Jahre von der



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____



Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

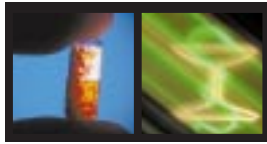
PD Dr. C. Passreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 9

Ophthalmologie getestet, um mittels lokaler Injektionen selektiv die Muskulatur beim Strabismus zu paralisieren.

Sehr viel erfolgreicher wurde Botulinumtoxin danach bei verschiedenen Formen der muskulären Dystonie eingesetzt, wie etwa bei der Behandlung des Blepharospasmus, des hemifazialen Spasmus oder des muskulären Schiefhalses. Hierbei handelt es sich um neuromuskuläre Erkrankungen, die durch anhaltende

erzielt werden.

In den frühen 90er Jahren hielt das Botulinumtoxin dann Einzug in die dermatologische Therapie und hat sich auch hier innerhalb kürzester Zeit als sichere und effektive Behandlungsmethode für sehr unterschiedliche Krankheitsbilder etabliert.

Botulinumtoxin in der Dermatologie: Medikament und Lifestyle-Präparat

Da Botulinumtoxin die Acetylcholin-Freisetzung nicht nur in neuromuskulären Synapsen blockiert, sondern auch in cholinergen sympathischen Nerven von Schweißdrüsen, konnte dieses Toxin zu einem wichtigen Medikament in der Therapie der Hyperhidrosen avancieren.

Die idiopathische Hyperhidrose ist eine relativ häufige Erkrankung der Schweißdrüsen, die zu exzessivem Schwitzen mit beachtlichem Leidensdruck und erheblichen Beeinträchtigungen im beruflichen und privaten Leben führt. Als lokale Behandlungsverfahren werden in leichten Fällen Säuren, Metallsalze und die Iontophorese eingesetzt. In schweren Fällen wird auf systemische Anticholinergika, Sympathikusblockaden und chirurgische Maßnahmen wie die transthorakale Sympathektomie oder Kürettage der aktivsten Schweißsekretionsareale zurückgegriffen. Gerade diese invasiven Verfahren sind jedoch mit einer hohen Rezidivquote, manchmal exzessiver Narbenbildung und sogar paradoxen Effekten behaftet. Auch hier hat sich nun die Botulinumtoxin-Behandlung als äußerst effektiv und sicher erwiesen, um die Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen gezielt herabzusetzen. Vor jeder Behandlung wird zunächst mittels eines Jod-Stärke-Schweißtestes die exakte Ausdehnung des hyperhidrotischen Areals definiert und dort das Botulinumtoxin intrakutan injiziert (**Abb. 2**). Durch eine einmalige Injektion kann der Patient bis zu 12 Monaten von seinen Beschwerden befreit werden.

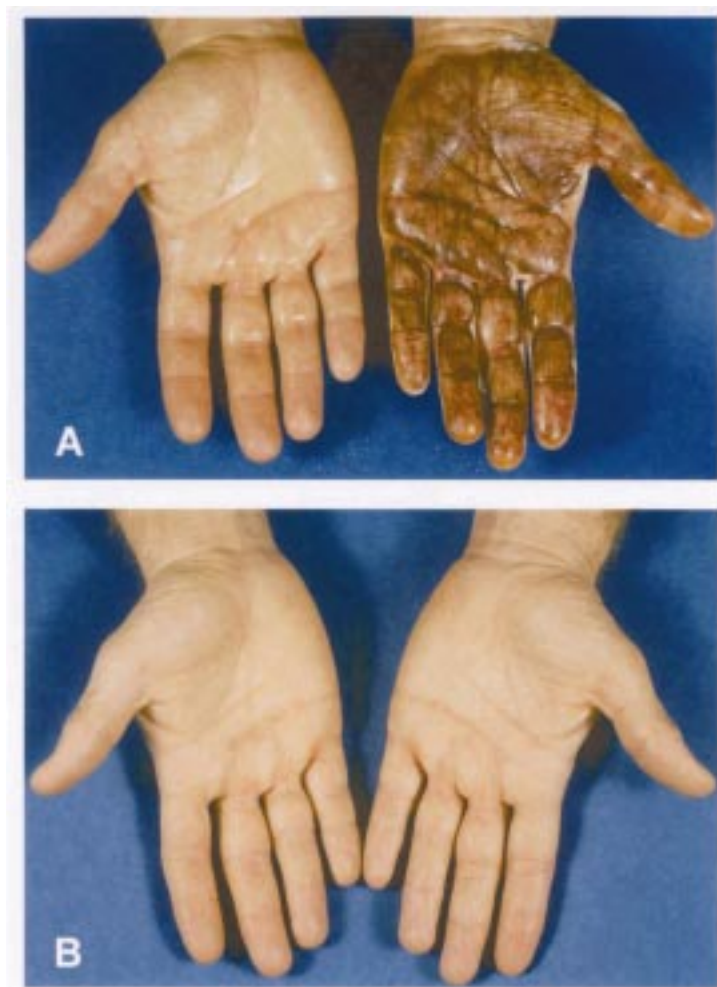


Abb. 2: Hyperhidrose der Hände vor (A) und nach (B) Behandlung mit Botulinumtoxin (Dunkelfärbung der linken, hyperhidrotischen Hand im Jod-Stärke-Test, (A))

unwillkürliche Muskelkontraktionen und gelegentlich auch schmerzhafte Verspannungen oder Fehlhaltungen charakterisiert sind. Hierdurch kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt sein bis hin zu sozialer Isolation und Arbeitsunfähigkeit.

Die bislang angewandten Therapieverfahren (medikamentöse Spasmolyse oder chirurgische Maßnahmen) führten meist zu unbefriedigenden Ergebnissen. Durch eine einmalige intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin können nun - bei einer Wirkdauer bis zu 9 Monaten - dramatische Behandlungserfolge

Darüber hinaus wird Botulinumtoxin heute auch in der dermatologischen Proktologie eingesetzt. Am besten dokumentiert ist seine Wirkung bei der chronischen Analfissur, bei der ein erhöhter Tonus des Sphincter ani ein wesentlicher pathogenetischer Faktor zu sein scheint. Die bislang gängigsten Therapieverfahren sind die Sphinkterdilatation und Sphinkterotomie.

Die Injektion von Botulinumtoxin ist nun ein elegantes alternatives Therapieverfahren, um den erhöhten Sphinktertonus zu durchbrechen. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, dass man eine passagere Sphinkterparese erreichen kann, ohne die irre-

Botulinumtoxin

versiblen Komplikationen chirurgischer Verfahren - wie etwa eine dauerhafte Inkontinenz - fürchten zu müssen. Ein weitaus spektakulärerer Anwendungsgebiet ist in jüngster Zeit der kosmetische Einsatz von Botulinumtoxin zur Korrektur mimischer Altersfalten. Schon nach einer einmaligen intramuskulären Injektion sind hierbei erstaunliche Erfolge zu verzeichnen, die ganz wesentlich zu einer raschen Verbreitung dieser Methode beigetragen haben. Obwohl diese kosmetische Indikation bis heute weder in den USA noch in Europa offiziell zugelassen ist, hat gerade diese Anwendung ein enormes Nachfragepotential erzeugt und Botulinumtoxin - ähnlich wie Viagra - zu einem Lifestyle-Präparat gemacht.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Gerade bei einer Ausweitung der Botulinumtoxin-Anwendung bis in den kosmetischen Bereich hinein stellt sich natürlich die Frage nach

Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Kontraindikationen einer Behandlung mit Botulinumtoxin sind Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung, wie zum Beispiel die Myasthenia gravis. Auch während der Schwangerschaft und Stillzeit darf Botulinumtoxin aus Vorsichtsgründen nicht angewandt werden.

Die Nebenwirkungen der Hyperhidrose- und Falten-Behandlung mit Botulinumtoxin sind im wesentlichen durch eine Diffusion des Toxins in benachbarte Regionen bedingt. So kann es bei der Behandlung der Hyperhidrosis palmaris zu einer passageren Parese der kleinen Handmuskeln kommen, die meist subklinisch bleibt, sich mitunter aber in einer Störung der Fein-motorik manifestiert. Auch bei der Korrektur mimischer Gesichtsfalten kann es zu einer passageren Parese benachbarter Muskeln kommen.

FORTSETZUNG AUF SEITE 12 >>

INDIKATION	ZIEL ORGAN	WIRKWEISE
Strabismus	Äußere Augenmuskeln	Hemmung der neuromuskulären Übertragung
Spastizität	Skelettmuskeln	Hemmung der neuromuskulären Übertragung
Muskuläre Dystonien (z.B. Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus, muskulärer Schiefhals)	Skelettmuskeln	Hemmung der neuromuskulären Übertragung
Achalasie	Ösophagusphinkter	Hemmung der neuromuskulären Übertragung
Analfissur	Analsphinkter	Hemmung der neuromuskulären Übertragung
Hyperhidrose	Schweißdrüsen	Hemmung der Sekretion
Kosmetische Behandlung	Mimische Gesichtsmuskeln	Hemmung der neuromuskulären Übertragung

Tabelle 1: Medizinische Indikationen, Zielorgane und Wirkweise von Botulinumtoxin



>> FORTSETZUNG von SEITE 11

Experimentelle Studien lassen auch darauf schließen, dass eine gewisse Menge Toxin in den Kreislauf übergeht, ohne dass dies jedoch bislang zu klinisch relevanten Nebenwirkungen geführt hätte.

GLOSSAR

• Analfissur	Schmerzhafter Riss des äußeren Schließmuskels
• Blepharospasmus	Unwillkürliche Kontraktion der Muskulatur des Augenlides
• Hemifazialer Spasmus	Unwillkürliche Kontraktion der Muskulatur einer Gesichtshälfte
• Hyperhidrose	Krankhaftes, exzessives Schwitzen
• Myasthenia gravis	Krankhafte Störung der neuromuskulären Übertragung, die zu Muskelschwäche führt
• Spasmolyse	Krampflösung
• Strabismus	Schielen
• Sphinkterotomie	Operative Durchtrennung eines Schließmuskels
• Sympathektomie	Operative Durchtrennung von Sympathikus-Nerven
• Spasmolyse	Krampflösung

Tabelle 2: Glossar der wichtigen, im Text vorkommenden medizinischen Fachbegriffe

Insbesondere nach der intensiven Anwendung von Botulinumtoxin bei neurologischen Indikationen sind inzwischen auch sekundäre Therapieversager bekannt geworden. Die Ursache hierfür liegt meist in dem Auftreten neutralisierender Antikörper, die bei etwa 1 bis 10% der chronisch mit Botulinumtoxin behandelten Patienten nachweisbar werden. Das Auftreten dieser Antikörper wird mit zunehmender Gesamtdosis wahrscheinlicher und durch kurze Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Injektionen begünstigt.

Zur Reduktion dieses Risikos wird es wichtig sein, in Zukunft auf möglichst reine Präparationen und andere Serotypen von Botulinumtoxin zurückgreifen zu können.

Perspektiven

Noch bis vor wenigen Jahren hätte niemand es für möglich gehalten, dass Botulinumtoxin - das stärkste natürliche Nervengift und damit leider auch ein potentieller biologischer Kampfstoff - einen derartig breiten Einsatz auf vielen Gebieten der Medizin finden könnte. Neben den genannten und bereits etablierten Indikationen zeichnen sich in jüngster Zeit

auch zusätzliche therapeutische Möglichkeiten ab. So werden große Hoffnungen in die Botulinumtoxin-Behandlung von chronischen Schmerzzuständen wie beispielsweise dem Spannungskopfschmerz gesetzt.

Botulinumtoxin ist aber auch für die Wissenschaft eine hochinteressante und vielversprechende Substanz. So könnten in Zukunft gentechnisch modifizierte Botulinumtoxin-Varianten in Situationen einsetzbar sein, die ein gezieltes Einschleusen von Substanzen in cholinerge Neurone oder eine Regulierung der Transmitterfreisetzung verlangen. Man darf deshalb gespannt sein, welche neuen therapeutischen Anwendungen sich daraus in Zukunft ergeben werden. **!.. <**

Kontaktadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Daniela Bruch-Gerharz
Universitäts-Hautklinik
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
D-40225 Düsseldorf

Über die Autorin

Frau Privatdozentin Dr. med. Daniela Bruch-Gerharz, Hautfachärztin, studierte von 1986 - 1992 Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz und erhielt 1994 ihre Approbation als Ärztin. Seit 1993 ist Frau Bruch-Gerharz als Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitäts-Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. T. Ruzicka) tätig und erhielt 2001 die Venia legendi für das Fach Dermatologie und Venerologie.

Literatur

1. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl T, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K. Botulinum toxin as a biological weapon. *JAMA* 2001; 285:1059-70
2. Bhutani MS. Gastrointestinal uses of botulinum toxin. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 29-33
3. Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1168-70
4. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinumtoxin A in der Therapie von Kopfschmerzkrankungen und perikranialen Schmerzsyndromen. *Nervenarzt* 2001; 72: 261-74
5. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249-59
6. Jancovic J. Botulinumtoxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 358-66
7. Jost WH, Schimrigk K. Botulinum toxin in therapy of anal fissure. *Lancet* 1995; 345:188-9
8. Naumann M, Flachenecker P, Bröcker EB, Toyka KV, Reiners K. Botulinum toxin for palmar hyperhidrosis. *Lancet* 1997; 349:252

