

Jahrgang 29

Nummer 1/2007

Botulinumtoxin (UP. Masche) 1

Botulinumtoxin, das Produkt von *Clostridium botulinum* und eines der stärksten Gifte, wird in verschiedenen Bereichen der Medizin therapeutisch verwendet. Insbesondere bei gewissen neurologischen Erkrankungen wie Dystonien oder Spastizität gilt es als etablierte Behandlung; bei anderen möglichen Einsatzgebieten ist die Rolle noch nicht exakt definiert. In der öffentlichen Diskussion steht Botulinumtoxin in erster Linie wegen der Anwendung in der ästhetischen Medizin, was zahlenmässig zum Haupteinsatzgebiet geworden sein dürfte.

Übersicht

Botulinumtoxin

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von P. Fuhr, A. Horst, A. Kaelin, H.E. Killer, R. Rüdinger, B. Rzany, B. Schurich

Clostridium botulinum ist ein anaerobes grampositives Bakterium mit weltweiter Verbreitung, dessen Sporen im Boden und im Wasser vorkommen und auch Hitze bis 100°C überstehen können. Es produziert *Botulinumtoxin*, von dem sieben verschiedene Serotypen bekannt sind (A bis G) und das – mit einer letalen Dosis in der Grössenordnung von 10^{-9} g/kg – den Platz als eines der stärksten Gifte überhaupt beansprucht. Es ist Ursache des *Botulismus*, der klassischerweise nach Einnahme von Nahrungsmitteln auftritt, die nicht korrekt konserviert worden sind («botulus» heisst lateinisch Wurst); er kann sich aber auch ausbilden, wenn das Toxin als Aerosol inhaliert wird oder Clostridien in Wunden gelangen, wo anaerobe Bedingungen herrschen. Der Botulismus zeichnet sich durch eine Vielfalt vor allem neurologischer und gastrointestinaler Symptome aus. Die Hauptmanifestation ist eine symmetrische, schlaffe Lähmung, die sich vom Kopf her (mit Hirnnervenausfällen) auf Arme und Beine ausbreitet. Frühsymptome, über welche die meisten Betroffenen klagen, sind ophthalmologische Beschwerden wie verschwommenes Sehen, Doppelbilder und Lidptose.

Botulinumtoxin ist ein hitzelabiles Makromolekül, bestehend aus einem Neurotoxin und weiteren, nicht-toxischen Proteinen, die zum Teil hämagglutinierend wirken und die den Komplex schützen und stabilisieren. Beim Neurotoxin handelt es sich um zwei unterschiedlich lange Polypeptide, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die lange Kette ist verantwortlich für die Rezeptorbindung an den Nervenendigungen, für die Aufnahme in die Neuronen und für die Selektivität der Wirkung auf periphere motorische und vegetative Nervenfasern. Dort entfaltet die kurze Kette die neurotoxischen Wirkungen,

indem sie als zinkhaltige Metalloprotease die Spaltung von Proteinen einleitet, die für die Freisetzung des Neurotransmitters *Acetylcholin* benötigt werden (nicht beeinflusst werden die Synthese oder die Speicherung von *Acetylcholin*). Dadurch kommt es zu einer *Blockade der cholinergen Übertragung* an den präganglionären und den parasympathischen postganglionären Endigungen sowie an der motorischen Endplatte. Alle 7 Serotypen hemmen die *Acetylcholin*freisetzung; sie haben jedoch nicht alle dieselben intrazellulären Zielproteine, weshalb sie sich im genauen Wirkungsmechanismus und ihrer Potenz etwas unterscheiden. Botulinumtoxin hemmt möglicherweise auch die Freisetzung anderer Neurotransmitter; diskutiert wird insbesondere eine Beeinflussung nozizeptiver Neuropeptide (Substanz P u.a.). Der Effekt von Botulinumtoxin hält wochen- bis monatelang an. Die lähmende Wirkung tritt je nach Muskelgrösse innerhalb von 2 bis 14 Tagen ein, erreicht nach wenigen Wochen ein Maximum und klingt nach 2 bis 3 Monaten ab, dadurch eingeleitet, dass sich neue Synapsen bilden («sprouting») und die alten sich erholen.^{1,2}

Seit etwa 30 Jahren wird Botulinumtoxin als medizinische Substanz verwendet. Zunächst bei wenigen ophthalmologischen und neurologischen Leiden eingesetzt, erfreut es sich unterdessen infolge der kosmetischen Anwendungen grösster Popularität. Verwendet wird Botulinumtoxin in Form der beiden Serotypen A und B, wobei in der Schweiz zur Zeit nur Präparate mit dem Serotyp A offiziell zugelassen sind: Das eine Präparat wird als *Botox*® für therapeutische und als *Vistabel*® für kosmetische Zwecke angeboten, das andere unter dem Namen *Dysport*® für therapeutische Anwendungen.

Die Dosis von Botulinumtoxin wird in Einheiten biologischer Aktivität (E) angegeben; 1 E entspricht der Menge, die in einem standardisierten Tiermodell 50% der Tiere tötet (LD₅₀). Da die Bestimmung im Tierversuch bei den einzelnen Präparaten verschieden durchgeführt wird, kann die biologische Aktivität nicht eins zu eins gegenübergestellt werden. *Botox*® bzw. *Vistabel*® werden als zwischen 3- bis 5-mal potenter eingestuft als *Dysport*® (1 E *Botox*®/*Vistabel*® ≈ 3-5 E *Dysport*®).² Die Dosierung von Botulinumtoxin bewegt sich – je nach Indikation und Präparat – zwischen ein paar wenigen und mehreren hundert Einheiten. Eine Durchstichflasche enthält bei *Botox*®