

Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin

Herausgegeben von
Boris Sommer
Gerhard Sattler
Dorothee Bergfeld

6. Auflage

 Online-Version in der eRef



Thieme

Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin

Herausgegeben von
Boris Sommer
Gerhard Sattler
Dorothee Bergfeld

Unter Mitarbeit von
Wolfgang G. Philipp-Dormston

6., aktualisierte Auflage

54 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

1 Entwicklung des Medikamentes Botulinumtoxin: Geschichte und Gegenwart

1.1 Geschichte der klinischen Anwendung von Botulinumtoxin

Wolfgang G. Philipp-Dormston

Übersicht

Heute sind 4 Formen des Botulismus bekannt:

- Nahrungsmittelinduzierter Botulismus durch orale Aufnahme von Botulinumtoxin.
- Infantiler Botulismus bei Säuglingen und Kleinkindern, nach Darmbesiedlung mit *Clostridium botulinum* (begünstigt durch Honigverzehr).
- Wundbotulismus bei Besiedlung von Wunden mit *Clostridium botulinum* und Toxinabgabe.
- Iatrogen Botulismus bei Therapie mit Botulinumtoxin [202].

Die Lebensmittelvergiftung des Botulismus begleitet die Menschheit wahrscheinlich schon seit deren Anfängen. Die ersten systematischen Aufzeichnungen finden sich im späten 18. Jahrhundert in Süddeutschland, als die Armut nach den französischen Kriegen den Hygienestandard bei der Zubereitung von Fleischspeisen verschlechterte. Die Vergiftung ganzer Personengruppen, so z.B. in Wildbad 1793, ließ den Zusammenhang zwischen Nahrungsmitteln und Todesfällen erkennen und löste die ersten Untersuchungen aus. 1802 gab die Regierung in Stuttgart eine Warnung über den „schädlichen Verzehr von geräucherter Blutwurst“ heraus.

Johann Heinrich Ferdinand Autenrieth, Professor der medizinischen Universität Tübingen, ordnete die Sammlung von Vergiftungsfällen aus den Berichten der Hausärzte und medizinischen Behörden an. Er erkannte daher auch die Wichtigkeit der Beobachtungen des württembergischen Arztes Justinus Kerner [112]. In den „Tübinger Blättern für Medizin und Arzneykunde“ hatte dieser über die Vergiftung durch eine von ihm vermutete „Fettsäure“, die „Mißbehagen, Erbrechen, Bauchbeschwerden, Durchfall und schmerzhaftes Verstopfung, Doppeltsehen der Gegenstände, Erweite-

rung des Augensterns, Mattigkeit, schwankenden Gang, erschwertes Schlingen und Trinken, heftigen Durst“ verursachte, berichtet. Vor dem Tod traten „Ohnmachten, heftige Krämpfe, Starrsucht, Opisthotonus und kalter Schweiß“ auf. Die detaillierte klinische Beschreibung vermerkte sogar die verminderte Produktion von Zerumen bei den Intoxikierten [150].

Im Laufe seiner Forschungen sammelte Kerner Krankengeschichten von 155 Patienten mit Botulismus, davon hatte er selbst 12 Patienten behandelt und z.T. obduziert. In tierexperimentellen Studien verabreichte er Extrakte der aus „polizey-ärztlichen Gründen“ beschlagnahmten Würste an Katzen und Kaninchen, Vögeln, Fröschen etc., beobachtete deren Reaktionen und obduzierte sie. Als Ergebnis seiner Forschungen kam Kerner zu der Ansicht, dass keine Therapie für diese Vergiftung zur Verfügung stehe und deshalb die Prophylaxe entscheidend sei: „Blut- und Leberwürste, die nach dem Februar noch im Kamin sind, soll der Schornsteinfeger mit allem Unrath wegwerfen.“ Landmetzger „soll zur Pflicht gemacht werden, für ein vollkommenes Absieden zu sorgen und sie [die Würste] ordentlich zu rauchen“. Die experimentellen Erkenntnisse wurden in behördliche Verordnungen umgesetzt. Kerner schlug auch – in bemerkenswerter Voraussicht – die mögliche therapeutische Verwendung des „Wurstgiftes ... in außerordentlich kleinen Dosen“ zur Behandlung von muskulären Überbewegungen vor, v.a. beim Veitstanz [147].

Justinus Kerner war neben seiner ärztlichen und wissenschaftlichen Tätigkeit auch ein bedeutender Vertreter der deutschen Romantik. Seine lyrische Dichtung ist heute noch durch die „Kerner-Lieder“ Robert Schumanns bekannt.

Die erste Charakterisierung des Toxins gelang 1897 Professor Emile van Ermengen in Belgien [307]. Er untersuchte den Schinken, der vom Musikverein „Fanfare les Amis Réunis“ in Ellezelles anlässlich einer Totenfeier verspeist worden war und dort zu 3 Todesfällen und zahlreichen, z.T. lebensgefährlichen Erkrankungen mit den klinischen Zeichen des Botulismus geführt hatte. Van Ermengen züchtete aus den Gewebeproben des Schinkens einen „anaeroben, großen, sporentragenden Bacillus“. Die aus den Kulturen gewonnene

2 Grundlagen

2.1 Pharmakologie des Botulinumtoxins

Wolfgang G. Philipp-Dormston

2.1.1 Struktur, Serotypen

Botulinumtoxin ist das Exotoxin des sporenbildenden Anaerobiers *Clostridium botulinum*. Die Sporen des *Clostridium botulinum* sind ubiquitär verbreitet. Das Bakterienwachstum und die Toxinproduktion finden nur unter anaeroben, salzarmen, wenig sauren Bedingungen statt. Unter 4 °C oder über 121 °C, bei einem pH unter 4,5 oder bei hohem osmotischen Umgebungsdruck könnten die Bakterien nicht wachsen. Das Toxin wird bei Hitze einwirkung von 85 °C über 5 min zerstört, die Sporen erst bei Temperaturen von 121 °C für 20 min unter erhöhtem Druck (15–20 lb/in) [202].

Das zweikettige Polypeptid besteht aus einer leichten (L-Kette, ca. 50 kDa) und schweren (H-Kette, ca. 100 kDa) Kette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind und durch Proteolyse („nicking“) aus einem einsträngigen Vorläufermolekül gebildet werden [99]. Es sind 7 serologisch unterschiedliche Formen bekannt, Typ A–G. Die Aminosäuresequenzen der Toxine sind entschlüsselt und zeigen untereinander eine große Homologie. Es bestehen auch große Ähnlichkeiten zum Tetanustoxin. Die Typen unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer, Potenz und ihrer enzymatischen Wirkung auf intrazelluläre Proteine, wobei Typ A am stärksten und längsten wirkt. Therapeutisch wurden bisher – z.T. nur experimentell – neben Typ A die Typen B, C und F angewendet. Typ A ist etwa 10-mal stärker als Typ C [87] und etwa 50-mal stärker als Typ B [289]. Typ F wirkt beim Menschen ca. 4–5 Wochen [148], Typ B etwa 6–8 Wochen [44].

2.1.2 Wirkmechanismus

Botulinumtoxin wirkt an cholinergen Synapsen. Therapeutisch wird derzeit v.a. die Blockade der neuromuskulären Endplatte, daneben auch der cholinergen vegetativen Synapsen der Schweiß- und Speicheldrüsen ausgenutzt. Das Toxin hemmt nicht nur die Sekretion von Acetylcholin, sondern auch von Substanz P, Glutamat, CGRP (Calcitonine Gene related Peptide) und Noradrenalin. In den

letzten Jahren wurde die Wirkung am TRPV1 (transient receptor potential vanilloid receptor-1) mit der analgetischen Wirkung des Botulinumtoxins in Verbindung gebracht [4], wie auch die Hemmung der zusätzlichen peripheren Neurotransmitter einen Teil der analgetischen Wirkung von Botulinumtoxin-Injektionen erklären kann. Daneben bestehen wahrscheinlich auch zentrale Ansatzpunkte der analgetischen Wirkungen (s. u.).

Übersicht

Wirkmechanismus von Botulinumtoxin

Zur Entfaltung der Wirkung sind 5 Schritte notwendig:

- Schritt 1: Bindung an die Zielzelle mittels schwerer Kette.
- Schritt 2: Internalisation (Endozytose).
- Schritt 3: Azidifikation und konformative Strukturänderung.
- Schritt 4: Trennung der beiden Ketten (Disulfidreduktion) und Ausschleusung der leichten Kette (Translokation).
- Schritt 5: Enzymatische Wirkung der leichten Kette (Spaltung am SNARE-Komplex).

→ Hemmung der Acetylcholin-Ausschüttung.

Bindung und Internalisation

Nach Injektion oder oraler Aufnahme bindet das Toxin mit Hilfe der C-terminalen Domain (Hc) der schweren Kette rasch an 2 voneinander unabhängige präsynaptische niedrig- und mittelaffine Rezeptoren der cholinergen Nervenendigung, die für die Bindung miteinander kooperieren müssen (die SV [„synaptic vesicle“] 2-Rezeptorgruppe für die Typen A, C, D und F; für Typ B Synaptotagmin) [94], [263]. Das Toxin wird hierauf durch Endozytose in lysosomale Vesikel aufgenommen. Der Vorgang ist abhängig von der Energiezufuhr und teilweise auch von der Aktivität der Synapse. An innervierten Synapsen wird mehr Toxin gebunden als an inaktiven, was in der Therapie berücksichtigt werden kann [163].