

Botox – Vom Gift zur Faltenstrixte



© Picture-Alliance

Facharbeit Biologie

Annabel Fenwick

25.01.2008

Gliederung Facharbeit

Botox - Vom Gift zur Faltenpritze

1. Einleitung.....	3
2. Historischer Kontext	4
2.1 Entdeckung	4
2.2 Erste Anwendung	4
3. Chemischer Aufbau	6
4. Wirkungsmechanismus in Bezug auf die cholinergen Nervenzellen	8
5. Herkunft von Botulinumtoxin.....	12
6. Anwendungsgebiete von Botulinumtoxin	14
6.1 Therapiemöglichkeit für Krankheiten	14
6.1.1 Primäre und Sekundäre Dystonien.....	15
6.1.2 Spastik.....	17
6.2 In der Schönheitschirurgie.....	19
6.3 Als Biowaffe.....	21
7. Fallstudie	23
8. Nebenwirkungen.....	30
9. Statistiken zur Anwendung	32
9.1 Erfolge.....	32
9.2 Misserfolge.....	33
10. Zusammenfassung und persönliche Beurteilung.....	34
11. Quellenverzeichnis	35

1. Einleitung

„Dosis facit venenum“. Die Dosis macht das Gift. Kein Zitat könnte das toxische Protein Botulinumtoxin und seine Eigenschaften besser beschreiben als das eben genannte von Paracelsus.¹

Tatsächlich entdeckte man dieses hochgefährliche Gift erstmals anhand seiner giftigen Wirkung in verdorbenen Lebensmitteln, vor allem Fleischprodukten. Daher stammt auch der Name Botulismus, lateinisch botulus = „Wurst“. Erst viel später fand man über einen langwierigen Prozess, der über Jahrzehnte hinweg dauerte, heraus, dass Botulinumtoxin in sehr geringen Mengen auch als Mittel zur Heilung verschiedenster Krankheiten angewendet werden kann.

Heutzutage ist Botulinumtoxin eines der facettenreichsten Medikamente, das auf dem Weltmarkt ist und vielfach eingesetzt werden kann. Tatsächlich sind bereits mehr als 100 verschiedene medizinische Anwendungsbereiche vom Medikament BTX-A bekannt und beschrieben.²

Dieses vom Bakterium Clostridium Botulinum hergestellte Toxin ist das stärkste Gift, welches in der Natur vorkommt und bereits ein Milligramm kann 1000 bis 10000 Individuen töten. „Ein Gramm dieser Substanz wäre in der Lage, eine komplette Großstadt auszulöschen und bei einem Esslöffel wäre die gesamte EU beinahe menschenleer.“³ Trotzdem bietet es eine Hoffnung auf Heilung oder zumindest auf zeitweise Linderung der Probleme von Tausenden von Menschen.

Statistiken in den USA zeigen, dass der Verkauf von BTX-A in den letzten Jahren um das Zehnfache gestiegen ist. Der Umsatz im Jahr 2006 betrug bereits 1,08 Billionen US\$; Zahlen, die das Potential und die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten erkennen lassen.⁴

Doch zunächst möchte ich die Entdeckung des Toxins ebenso wie seine Struktur, seinen Aufbau und den Wirkungsprozess näher erläutern, um schließlich auf die Therapien genauer einzugehen und diese anschließend in einer Fallstudie erklären.

¹) Theophrastus Bombastus von Hohenheim, Arzt und Alchemist, *dritte defensio*, 1538; <http://www.kisters.de/download/pub/KISTERSinfo/KistersInfo2000-5.pdf>, S. 24, vom 31.12.2007

²) Global Industry Analysts, Inc. in <http://www.historicalgrowth.com/article.cfm/id/187836> vom 31.12.2007

³) Deam – Die etwas andere Medizin; http://www.deam.de/news/2002_4q/20021128a.htm vom 31.12.2007

⁴) Historical Growth; <http://www.historicalgrowth.com/article.cfm/id/187836> vom 31.12.2007

2. Historischer Kontext

2.1 Entdeckung

Erstmals wurde das damals häufig auftretende Krankheitsbild des Botulismus, einer Lebensmittelvergiftung, 1822 von dem schwäbischen Landarzt Julius Kerner beschrieben. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt erwähnte Kerner die seiner Meinung nach vielfältigen Möglichkeiten in der therapeutischen Verwendung des Giftes.⁵

1897 gelang dem belgischen Professor van Ermengen, das Toxin zu isolieren und dann zu charakterisieren.⁶ Während der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts kristallisierte Dr. Carl Lamanna Botulinumtoxin A und beschrieb den chemischen Aufbau des eben erforschten Moleküls.⁷

Mittlerweile haben Wissenschaftler rund sieben immunologisch verschiedene Serotypen des Giftes entdeckt; A, B, C₁, C₂, D, E und F, von denen außer C&D alle giftig sind. In klinischer Anwendung sind jedoch bloß A&B.⁸

Am Ende der 50er Jahre gelang dem Amerikaner Arnold S. V. Burgen vom Department of Defense Biological Warfare Installation in Camp Derrick der Durchbruch, als er den Wirkungsmechanismus des Giftes entdeckte. Diese Entdeckung wurde aber unter dem Siegel größter Verschwiegenheit gehalten und unterstand vielen Sicherheitsvorkehrungen, da Amerika Angst hatte, das Toxin könnte als biologische Waffe verwendet werden.⁹ Eine Sorge, die sich später als berechtigt herausstellte.

2.2 Erste Anwendung von Botulinumtoxin

Nach der Entschlüsselung des Toxins, suchte der amerikanische Augenarzt Alan Scott nach den von Kerner erwähnten Möglichkeiten, das Protein für medizinische

⁵) Deutsches Ärzteblatt 2003; 100(18): A-1204 / B-1014 / C-948
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=36711> vom 31.12.2007

⁶) Deutsches Ärzteblatt 2003; 100(18): A-1204 / B-1014 / C-948
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=36711> vom 31.12.2007

⁷) Schönheit und Medizin; Botox – Vom Nervengift zum Heilmittel
<http://www.schoenheit-und-medizin.de/schoenheitsbehandlungen/kopf-und-gesicht/falten-botox.html> vom 31.12.2007

⁸) Herder, Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1995; S.197

⁹) Karl C. Meyer, Glossar Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie,
http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=295 vom 31. 12. 2007

Zwecke nutzen zu können, vor allem um überaktive Muskeln zu schwächen. Nachdem zahlreiche Tierversuche mit Botulinumtoxin A positive Ergebnisse gezeigt hatten, durfte Scott nach einem 1978 erstmals von der FDA zugelassenem Protokoll das Botulinumtoxin an freiwilligen Probanden ausprobieren. Zwei Jahre später veröffentlichte er eine Arbeit über jenen ersten Einsatz an Patienten, die an Strabismus (Schielen) litten. Schließlich bemerkte der Augenarzt bei einem der ersten Einsätze des Giftes als Medikament zur Behandlung von Blepharospasmus (Lidkrampf), dass hierbei das Verschwinden von Gesichtsfalten als Nebenwirkung auftrat.

Es war seine Mitarbeiterin Jean Carruthers, die dieser Beobachtung zusammen mit ihrem Mann Alistair Carruthers große Beachtung schenkte und die Möglichkeit der Faltenbehandlung mit Botulinumtoxin A erstmals erwähnte.¹⁰

Es folgten Versuche zum Einsatz in der ästhetischen Medizin im Glabellabereich (Zornesfalte), genauso wie bei Krähenfüßen, Nasenfalten und in der Kinnregion. Die Stirnregion und das Platysma, die Halsregion, folgten bald darauf und heute gehört die Behandlung beim Laser Skin Resurfacing sowie gegen Hyperhidrose (Schweißdrüsenüberfunktion) und neurologischen Erkrankungen, wie z. B. Dystonien, Schreibkrampf und Torticollis zum Standardrepertoire der Ärzte in den USA.

Laut Statistiken ist die Behandlung von Mimikfalten mit Botulinumtoxin A inzwischen die weitverbreitetste, obwohl sie weder in Europa noch in den USA offiziell zugelassen ist.¹¹

Die erste Zulassung für das Medikament Botox® bekamen die USA 1989, zwei Jahre später auch Großbritannien, hier jedoch unter dem Namen Dysport®.

In Deutschland sind diese beiden Medikamente erst seit 1993 erhältlich und auch nur bei bestimmten augenärztlichen und neurologischen Erkrankungen zugelassen.¹²

Doch das Toxin wird auch in Bereichen eingesetzt, für die es noch keine Zulassung gibt, man bezeichnet sie dann als "Off-label-Use". Vor einer Behandlung muss stets eine Einwilligungserklärung unterschrieben werden, um die rechtliche Absicherung des Arztes zu erhalten.¹³

¹⁰) Schönheit und Medizin; Botox – Vom Nervengift zum Heilmittel
<http://www.schoenheit-und-medizin.de/schoenheitsbehandlungen/kopf-und-gesicht/falten-botox.html> vom 1.1.2008

¹¹) Schönheit und Medizin; Botox – Vom Nervengift zum Heilmittel, siehe Fn. 10

¹²) Schönheit und Medizin; Botox – Vom Nervengift zum Heilmittel, siehe Fn. 10

¹³) Andreas Ceballos-Baumann, Child&Brain, Bonn 2005, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.47)

3. Chemischer Aufbau

Botulinusneurotoxine gehören zur Gruppe der Exotoxine, d.h. sie werden von der Bakterienzelle ausgeschieden und können Symptome hervorrufen, ohne dass das dazugehörige Bakterium vorhanden ist. Zu denen Exotoxinen zählen auch Tetanus und Diphtherie.¹⁴

Bei Exotoxinen handelt es sich um makromolekulare Polypeptide, die man in zellmembranschädigende und intrazellulär wirkende Toxinen unterscheiden kann. Botulinumtoxin gehört zur letzteren Gruppe. Exotoxine zeichnen sich durch hohe Wirksamkeit und Selektivität aus.¹⁵

Botulinumtoxin wird als einkettiges Polypeptid vom Bakterium produziert. Es kann jedoch von clostridialen Proteasen genauso wie von Endoproteinasen in eine leichte sowie eine schwere Kette gespalten werden. Die beiden Untereinheiten des Proteins sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft. Das gesamte Molekül, welches man in der 1. Abbildung rechts erkennen kann, hat ein Molekulargewicht von 150kDa.¹⁶



Abbildung 1: Quartärstruktur des Botulinumtoxinproteins Serotyp A

Die leichte Kette ist der tatsächlich giftige Teil des Moleküls und bindet zusätzlich ein Zink-Ion. Sie wirkt somit als Zink-Endopeptidase, dessen zugehörige Substrate die Proteine des Exocytosekomplexes Synaptobrevin, Syntaxin und SNAP-25 sind. Die schwere Kette ist für die Bindung an die Zellmembran des Axonendknöpfchens und für den transmembranären Transport zuständig.¹⁷

¹⁴⁾ Neil A. Campell, Jane B. Reece, Spektrum Akademischer Verlag Gustav Fischer, Heidelberg, Berlin, 2003, Biologie (S. 644)

¹⁵⁾ Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Urban&Fischer, München, Jena, 2005 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S. 1090)

¹⁶⁾ Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S. 1099)

¹⁷⁾ Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S. 1099)

Botulinumtoxin, das Neurotoxin wird von nichttoxischen Komplexproteinen (Hüllproteinen) bakteriellen Ursprungs umgeben. Die Aufgabe der Hüllproteine besteht darin, den eigentlich toxischen Teil des Moleküls zu schützen, z. B. vor dem sauren Milieu im Magen, in dem es ansonsten proteolytisch degradiert werden würde.¹⁸ Das Hüllprotein wird jedoch bei Hitze genauso wie bei neutralen pH-Wert seiner Umgebung z.B. des Gewebes instabil. Deswegen werden den Hüllproteinen bei der medizinischen Anwendung, die im Gewebe stattfindet, keine weiter wichtigen Aufgaben zugeschrieben. Allerdings könnten die verschiedenartigen Komplexproteine der Grund für die Unterschiede der verschiedenen Serotypen im therapeutischem Bereich sein.¹⁹

Das meist verbreitete Medikament Botox® ist ein steriles, verdünntes und vakuumgetrocknetes Botulinumtoxin A. Es wird durch Stämme der Clostridien botulinum über den Vorgang der Gärung produziert. Anschließend wird noch Natriumchlorid und menschliches Albumin hinzugefügt.²⁰

¹⁸⁾ Enzyklopädie Wikipedia, <http://de.wikipedia.org/wiki/Botulinumtoxin> vom 1.1.2008

¹⁹⁾ Enzyklopädie Wikipedia, <http://de.wikipedia.org/wiki/Botulinumtoxin> vom 1.1.2008

²⁰⁾ Pharmakonzern Allergan, <http://www.allergan.com/download/BotoxPI.pdf> vom 1.1.2008

4. Wirkungsmechanismus in Bezug auf die cholinergen Zellen im ZNS

Das Nervensystem kann man untergliedern in das Zentrale Nervensystem ZNS und in das periphere Nervensystem PNS. Das ZNS kann man wiederum in Gehirn und Rückenmark, welches die Verknüpfung zwischen Gehirn und PNS darstellt, unterteilen. Das PNS setzt sich aus dem somatischen Nervensystem und aus dem vegetativen NS, bei dem wiederum eine lockere Verbindung zum Gehirn besteht, zusammen.²¹

Das Nervensystem besteht aus unzähligen Nervenzellen, den Neuronen. Aus der Abbildung 2 wird der Aufbau eines Neurons ersichtlich. Neuronen besitzen einen Zellkörper, das Soma, von dem viele Fortsätze abgehen, die kürzeren werden als Dendriten bezeichnet, während die etwas längeren die sogenannten Axone bilden.

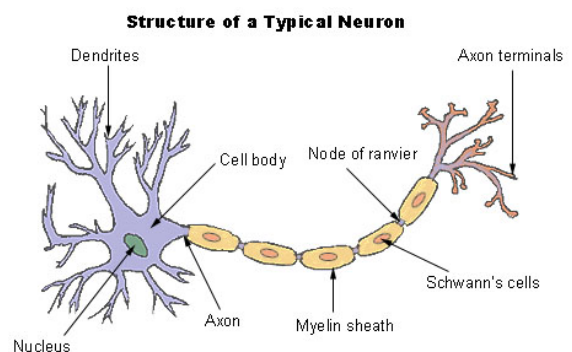


Abbildung 2: Beschriftetes Bild eines Neurons

Neuronen können durch Reize aus der Umgebung stimuliert werden. Ankommende Reize werden nach der Weiterleitung über Dendriten am Axonhügel im Soma verrechnet, um dann über Affenzen zum ZNS, wo sie erneut verrechnet werden, um schließlich über Efferenzen zum Erfolgsorgan weitergeleitet zu werden, wo sie eine Reaktion auslösen können. Diese Weiterleitung der Informationen erfolgt über elektrische Impulse mit Hilfe von Ionen und an den Synapsen mittels chemischer Botenstoffe.²²

Eine wichtige Rolle übernehmen dabei die cholinergen Zellen, welche die Impulsinformationen durch den Transmitter Acetylcholin, einen sogenannten chemischen Botenstoff, mit dem diese Impulsinformationen an die Muskelfasern übertragen werden, weiterleiten. Acetylcholin ist bei Vertebraten und Invertebraten einer der häufigsten Transmitter. Bei Vertebraten übernimmt Acetylcholin die Aufgabe des Botenstoffes zwischen einem Motoneuron mit neuromuskulärer Synapse und der Skelettmuskelzelle.

²¹⁾ Meinhard, Moisl, Stark Verlag, Freising, 2005, Abitur-Training Biologie 2 (S. 6)

Der Transmitter befindet sich in den synaptischen Bläschen im Endknöpfchen des Axons, das einen Teil der Synapse bildet. Meist enthalten diese Vesikel um die 5000 Acetylcholin-Moleküle.²³

Im Normalfall erreicht ein Aktionspotential das Axon Endknöpfchen, welches in der Abbildung 3 dargestellt ist. Daraufhin entsteht an der präsynaptischen Membran eine Depolarisation und es öffnen sich spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Poren, durch die auf Grund von Konzentrationsgefälle Ca^{2+} -Ionen in das Endknöpfchen einströmen. Dieser Einstrom löst wiederum das Verschmelzen von 100 bis zu 200 möglichen synaptischen Bläschen, in denen sich Acetylcholin, befindet, mit der präsynaptischen Membran aus.

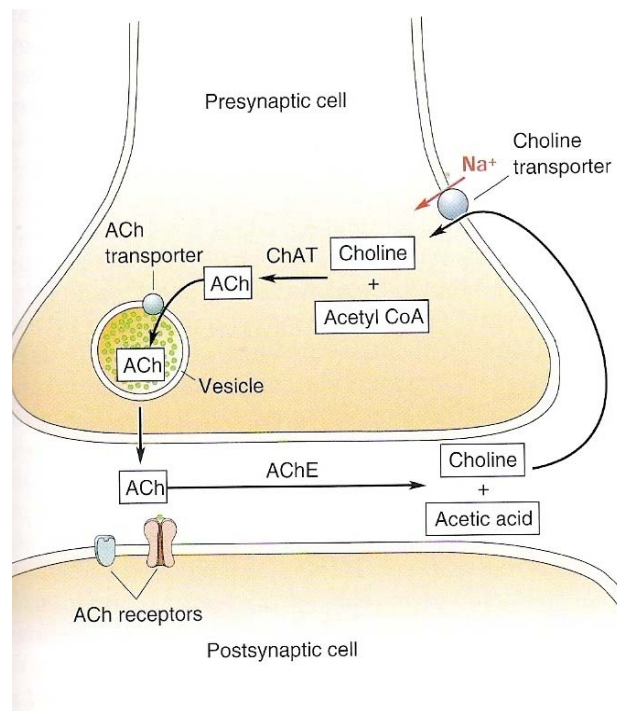


Abbildung 3: Neuromuskuläre Synapse und die Wirkungsweise des Transmitters Acetylcholin

Diese Exocytose läuft mithilfe sogenannter G-Kopplungsproteine ab, die mit den umhüllenden Vesikeln einen Kopplungskomplex bilden, und dadurch mit der Membran fusionieren können. Wie in der Abbildung ersichtlich, wird der Transmitter daraufhin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Diese Transmittermoleküle diffundieren durch den synaptischen Spalt bedingt durch die Braunsche Molekularbewegung und binden sofort an spezifische Rezeptoren an der subsynaptischen Membran des Muskelfasers, welche dadurch ihre Konformation verändern. Diese Strukturveränderung bewirkt, dass sich verschiedene Poren öffnen, sprich die Permeabilität der Membran verändert wird, und spezifische Ionen dadurch hindurchdringen können. Somit können Na^{+} - Ionen von außen nach innen und gleichzeitig auch K^{+} - Ionen nach außen in den synaptischen Spalt gelangen.

²²⁾ Meinhard, Abitur-Training Biologie 2 (S. 2f)

²³⁾ Meinhard, Abitur-Training Biologie 2 (S. 34f)

Da jedoch weniger K^+ - Ionen als Na^+ - Ionen ausströmen, entsteht an der subsynaptischen Membran eine lokale Depolarisation und schließlich dadurch das sogenannte Endplattenpotential. Dieses Potential löst daraufhin an der postsynaptischen Membran ein Aktionspotential aus, welches nach aktiver Weiterleitung über den Muskelfaser am Ende schließlich die Kontraktion des Muskels zur Folge hat. Die Bindung an die Rezeptoren dauert bloß einen Bruchteil einer Sekunde und sogleich wird der Transmitter durch das Enzym Acetylcholinesterase, in der Abbildung mit AChE abgekürzt, in seine ursprünglichen, unwirksamen Bestandteile zerlegt, Essigsäure und Cholin. Das Cholin wird im Endknöpfchen schließlich in Vesikeln, den bereits erwähnten synaptischen Bläschen, wieder durch Endocytose aufgenommen, während das Acetat im Blut diffundiert. Es wird durch die in der Synapse vorkommenden Mitochondrien mittels Glucoseabbau im Zitronensäurezyklus wiederhergestellt. Schließlich werden die Bestandteile in den synaptischen Bläschen mit Hilfe des Enzyms Cholinacetylase zusammengebaut und gespeichert. Die Natriumkanäle schließen sich sofort wieder, sodass eine Dauererregung der postsynaptischen Membran verhindert wird.²⁴

Das Gift Botulinumtoxin wird nach der subkutanen oder intramuskulären Applikation durch Diffusion im Gewebe verteilt. Es greift bereits im frühen Stadium an.

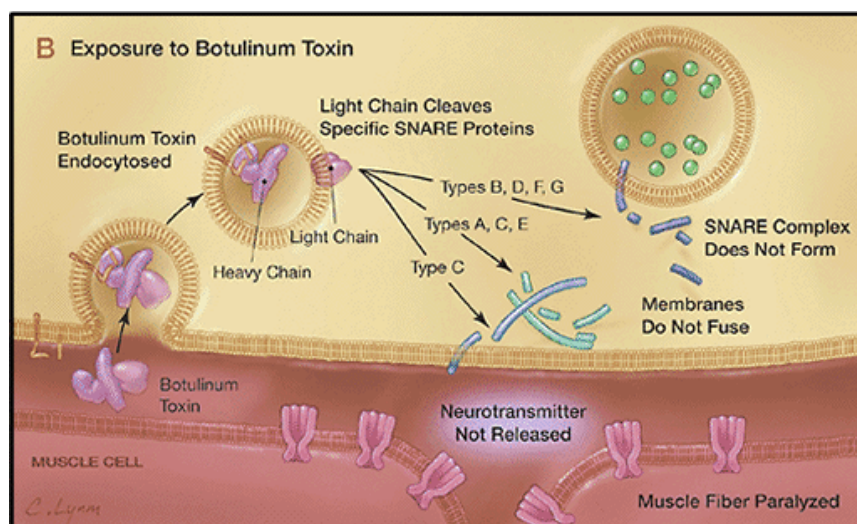


Abbildung 4: Wirkungsweise von Botulinumtoxin an der neuromuskulären Synapse

Hierbei übernehmen die H- und L-Kette wichtige pharmakologische Aufgaben. Die C-terminale Region der H-Kette des Proteins bindet selektiv und mit hoher Affinität

²⁴⁾ Meinhard, Abitur-Training Biologie 2 (S. 35)

seinerseits an Rezeptoren der präsynaptischen Membran der cholinergen Neuronen. Das gesamte Molekül gelangt daraufhin durch Endozytose in das Endknöpfchen des Axons, wobei die H - Kette eine "Einschleußfunktion" hat und einen Kanal durch die Membran bildet, durch die der eigentlich giftige Teil des Moleküls ins Cytosol gelangen kann; diesen Vorgang nennt man Translokation.²⁵

Schließlich wird die Disulfidkette, welche die schwere und die leichte Kette des Proteins verbindet, auf Grund von zelleigenen Reduktionsenzymen gebrochen und das Toxin erreicht das Cytoplasma.²⁶ Genau der Eiweißkomplex, SNARE genannt, der in der Abbildung 4 ersichtlich ist und mit den G-Kopplungsproteinen für das Verschmelzen mit der Membran zuständig ist, wird durch die leichte Kette des Botulinumtoxins, einer Zink-Endopeptidase, proteolytisch zerstört. Anhand von Abbildung 4 kann man erkennen, dass hiermit die Exozytose und dadurch die Ausschüttung vom notwendigen Transmitter Acetylcholin in den synaptischen Spalt irreversibel gehemmt.²⁷ Das Membranprotein Synaptobrevin, ein essentieller Bestandteil der sekretorischen Vesikel, wird durch die katalytische Wirkung des toxischen Proteins kontinuierlich gespalten. Bei diesem Vorgang wird jedoch kein Botulinumtoxin verbraucht.²⁸ Zusätzlich werden zwei andere an dem SNARE-Komplex beteiligte Proteine SNAP-25 und Syntaxin gespalten.²⁹ Dieser Vorgang läuft so lange weiter, bis die Nervenzelle zerstört ist und der Muskelfaser nicht mehr angesteuert und nur durch Neubildung, die sogenannte Reinnervation, reaktiviert werden kann.

Der angekommene Impuls kann nicht an sein zu erreichendes Erfolgsorgan weitergeleitet werden. Das hat eine Lähmung der quergestreiften, aber auch der glatten Muskulatur zur Folge. Die Lähmung ist allerdings nicht irreversibel, da sich Nervenzellen nach acht Wochen schon regenerieren, ein Prozess, der von drei bis zu acht Monaten dauern kann. Deshalb muss eine Behandlung mit Botulinumtoxin in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.³⁰

²⁵) Inaugural Dissertation von Heike Grit Fischer, 2006,
http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=983346429&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=983346429.pdf vom 1.1.2008

²⁶) Chemie.de Information Service, <http://www.chemie.de/lexikon/d/Botulinumtoxin> vom 1.1.2008

²⁷) Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke,
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S. 1099)

²⁸) Chemie.de Information Service, <http://www.chemie.de/lexikon/d/Botulinumtoxin> vom 1.1.2008

²⁹) Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke,
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S. 1099)

³⁰) Inaugural Dissertation von Heike Grit Fischer, 2006,

5. Herkunft des Botulinumtoxins

Botulinumtoxin ist ein für Menschen giftiges Stoffwechselprodukt des Bakteriums *Clostridium botulinum*, von denen im Bild 5 rechts eine Kultur abgebildet ist. Clostridien sind anaerobe, gram-positive, sporenbildende Bakterien, die ubiquitär in der Erde vorkommen. Sie können in über 90% aller Bodenproben in Mitteleuropa nachgewiesen werden.³¹

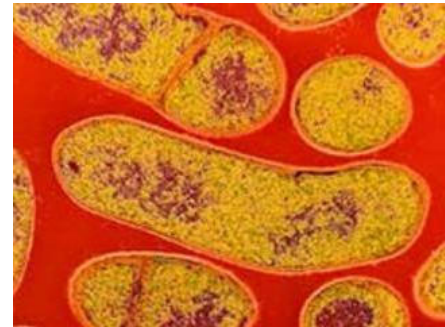


Abbildung 5: Bakterien des *Clostridium botulinum*s

Clostridium botulinum ist ein ausschließlich einzellig wachsendes Bakterium mit bisher drei bekannten genetisch verschiedenen Subspezies, welche die bereits vorher genannten sieben verschiedenen Serotypen produzieren.³²

Die Sporen sind resistent gegenüber Hitze und überleben daher im Gegensatz zu allen nicht sporenbildenden Organismen die meistens Konservierungsmethoden. Das Bakterium vermehrt sich nur in anaerober Umgebung und bildet dann neben den Fermentationsprodukten auch die giftige Substanz Botulinumtoxin.³³

Durch diese anaerobe Vermehrung kam es früher häufig zu gefürchteten Lebensmittelvergiftungen, dem sogenannten Botulismus, vor allem bei Fleischkonserven, da bei deren anaerober Aufbewahrung die Sporen die Möglichkeit hatten, sich ungestört vermehren und dadurch das gefährliche Neurotoxin herstellen zu können, welches im Gegensatz zu den Sporen hitzelabil ist.³⁴

Das erste Anzeichen von Botulismus sind Doppelbilder, hervorgerufen durch die Lähmung der sehr empfindlichen Augenmuskeln, und Mundtrockenheit, bedingt durch das autonome Nervensystem. Bei oraler Aufnahme kommt es nach einer Inkubationszeit von 18 bis 36 Stunden zu den verschiedensten Vergiftungserscheinungen und im schlimmsten Fall führt Botulismus zum Tode auf Grund von Atemlähmung.³⁵

³¹⁾ E- Journal für Labormedizin, http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/c/Clostridium_botulinum.htm vom 1.1.2008

³²⁾ Deutsche Gesellschaft für Neurologie, <http://www.dgn.org/225.0.html> vom 1.1.2008

³³⁾ Herder, Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie (S. 198)

³⁴⁾ Herder, Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie (S. 198)

³⁵⁾ E- Journal für Labormedizin, http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/c/Clostridium_botulinum.htm vom 1.1.2008

Die Behandlung mit Gegengift ist nur effektiv, wenn sie bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome erfolgt, da das Toxin in einem späteren Stadium nicht mehr aufgehalten werden kann. Die Zugabe von Transmitterausschüttung verstärkenden Stoffen ist unwirksam. Unbehandelt sterben etwa 90% der Vergifteten.³⁶ Wer die Vergiftung überlebt, benötigt jedoch Wochen der Rehabilitierung.

Begünstigt wird die Vermehrung zusätzlich durch ein leicht saures Milieu, einen geringen Salzgehalt und Lagertemperaturen über fünf Grad Celsius der Konserven. Zusätzlich benötigt *Clostridium botulinum* ein ausreichendes Nährmedium für seine Vermehrung. Nur bei gepökelten Produkten kann Botulismus nicht auftreten, da das in ihnen vorhandene Nitrit das Wachstum der Bakterien hemmt.³⁷

Für Botulismus, aber auch bereits für den Krankheitsverdacht besteht eine Meldepflicht nach dem Infektionsgesetz §6, da weitere Lebensmittel von der Vergiftung betroffen sein könnten.³⁸

Außer dem Nahrungsmittelbotulismus gibt es noch zwei weitere Arten von Botulismus, den Wundbotulismus und den Neugeborenenbotulismus.

Wundbotulismus ist eine äußerst selten auftretende Krankheit. Sie tritt auf, wenn eine Wunde, meist bei Nadelstichverletzungen, von dem Bakterium *Clostridium botulinum* besiedelt wird, welches daraufhin eine systematische Intoxikation hervorruft. Die Inkubationszeit beträgt sieben bis 14 Tage.

Der Neugeborenenbotulismus ist die am meisten verbreitetste Form des Botulismus. Dabei besiedeln die Bakterien nach oraler Aufnahme der Sporen den Darm. Es tritt meist eine Hypertonie der Muskeln auf, die oftmals mit einer Trinkschwäche verbunden ist.³⁹

³⁶⁾ Chemie der Rauschdrogen, <http://www.cashmoneybrothas.com/?p=7> vom 1.1.2008

³⁷⁾ Focus – Trends in Lebensmittelsicherheit, http://www.purac.com/ufc/file2/purac_sites/lovettj/2f82a9a63daad38bb60cb38f625ed7fd/pu/DE_food_safety.pdf vom 1.1.2008

³⁸⁾ E- Journal für Labormedizin http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/c/Clostridium_botulinum.htm vom 1.1.2008

³⁹⁾ Deutsche Gesellschaft für Neurologie, <http://www.dgn.org/225.0.html> vom 1.1.2008

6. Anwendungsgebiete von Botulinumtoxin

6.1 Therapiemöglichkeit für Krankheiten

Seit der offiziellen Zulassung, die zunächst nur in den USA erfolgte, verbreitet sich die Verwendung von Botulinumtoxin immer mehr. Es tauchen stetig neue Anwendungsfelder auf, in denen kurz darauf Erfolge an Patienten zu verzeichnen sind. Inzwischen werden die Serotypen A und B des Toxins in Form von Injektionen zur Behandlung zahlreicher Krankheiten benutzt. Das Anwendungsfeld, welches am häufigsten den Einsatz von Botox erfordert, findet sich in der Neurologie zur Behandlung neuromuskulärer Störungen, wie z. B. Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, spastische Zerebralparese und Torticollis spasticus.⁴⁰ Außerdem wird es beim Tennisarm in der Orthopädie, bei Hyperhidrose in der Dermatologie, in der Gynäkologie bei Vaginismus und auch in der Inneren Medizin bei Analfissuren hergenommen. Auch in der Schmerztherapie und bei urologischen Erkrankungen erfreut sich die Verwendung von Botulinumtoxin immer größerer Beliebtheit.⁴¹

Das Toxin wird stets direkt in den betroffenen Muskel injiziert. Bei jeglicher Anwendung von Botulinumtoxin im medizinischem Bereich ist eine Lokalisation des zu injizierenden Muskels vor der Behandlung nötig. Dazu gibt es verschiedene Techniken, die Elektrostimulation, das EMG, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und auch die Sonographie. Die Injektionssteuerung spielt eine große Rolle, trotzdem ist eine Verteilung des Toxins durch Diffusion im Gewebe unvermeidbar.⁴²

Die hervorgerufene Störung der Transmitterübertragung an der neuromuskulären Synapse hat eine Schwächung oder gar eine Lähmung der Muskulatur zur Folge, deren Stärke stets abhängig von der Dosis und der individuellen Konstitution des Patienten ist. Die Wirkung der Injektion tritt nach drei bis vier Tagen ein und kann die Symptomatik bis zu drei Monaten beheben.⁴³

⁴⁰⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S. 30f)

⁴¹⁾ Inaugural Dissertation von Heike Grit Fischer, 2006,
http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=983346429&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=983346429.pdf (S. 27) vom 4.1.2008

⁴²⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.44f)

⁴³⁾ Botulinumtoxinambulanz in Stuttgart,
<http://www.botulinumtoxin-ambulanz.de/botulinumtoxin.htm> vom 4.1.2008

Es wird bei jeder Behandlung mit einer niedrigen Dosis BTX-A begonnen, die dann mit jeder darauffolgenden Behandlung schrittweise gesteigert wird.⁴⁴

Nach wenigen Wochen kommt es bereits zu erneutem Aussprossen von Axonen und somit zur Wiederherstellung der Synapse und der normalen Funktion des Muskels.⁴⁵

Die Behandlung muss also stets wiederholt werden, jedoch sollten die Zeitabstände zwischen den Injektionen mehr als drei Monate betragen, da ansonsten die Gefahr einer Antikörperbildung und des dadurch folgenden Therapiemisserfolges besteht.⁴⁶

Im Folgenden möchte ich die wichtigsten Anwendungsbereiche herausgreifen und genauer erläutern

6.1.1 Primäre und sekundäre Dystonien

Als Dystonien bezeichnet man Erkrankungen des Nervensystems, bei denen es zu Bewegungsstörungen kommt, d. h. zu anhaltenden und unwillkürlichen Verkrampfungen der quergestreiften Muskulatur. Dadurch entstehen unnatürliche Haltungen und abnorme Fehlstellungen von verschiedenen Körperteilen.⁴⁷

Man unterteilt in primäre, also idiopathische, und in sekundäre, d. h. symptomatische Dystonien.⁴⁸ Zusätzlich unterscheidet man je nach Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens infantile (0-12 Jahre), juvenile (13-20 Jahre) und adulte Dystonien (ab 20) und nach topischer Verteilung fokale, auf einen Körperbereich begrenzte, multifokale, zwei nicht benachbarte Körperregionen betreffende, segmentale, auf zwei benachbarte Regionen begrenzte, generalisierte, bei der mehrere nicht benachbarte Regionen betroffen sind und mindestens eine Extremität und Hemidystonie, d. h. nur eine Körperseite betreffend an unterer und oberer Extremität.⁴⁹

Dystonie ist eine relativ häufig vorkommende Krankheit, sie tritt inzwischen bei 30 bis 50 aus 100000 Menschen auf.⁵⁰

⁴⁴) Biologische und chemische Waffen,
<http://www.gifte.de/B-%20und%20C-Waffen/botox.htm> vom 5.1.2008

⁴⁵) Botulinumtoxinambulanz in Stuttgart,
<http://www.botulinumtoxin-ambulanz.de/botulinumtoxin.htm> vom 4.1.2008

⁴⁶) Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin Arbeitsgruppe
<http://www.botulinum.at/Inhalt/Therapieleitlinien/Fokalespastik.htm> vom 5.1.2008

⁴⁷) Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.14)

⁴⁸) Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.14)

⁴⁹) Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.16)

⁵⁰) P-Aktuell, Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft,
http://www.parkinson.at/fileadmin/p-aktuell/2006/P-aktuell_1_06.pdf

Dystonien können auf vielen verschiedenen Ursachen beruhen. Sie können durch Lipid-, Kupfer- und Aminosäurestoffwechselstörungen, Vitaminmangel oder Arteriovenöse Missbildungen hervorgerufen werden.⁵¹

Heutzutage ist Botulinumtoxin laut der Fachgesellschaft für die meisten Dystonie-Patienten das Mittel erster Wahl zur Behandlung von Dystonien, da die Therapie mit Medikamenten meist erfolglos bleibt.⁵² Die einzige Ausnahme bildet der Schreibkrampf, bei dem die ergotherapeutische Behandlung sich noch größerer Beliebtheit erfreut, als die Anwendung von Botulinumtoxin.⁵³

Doch nicht alle Dystonien können mit Botulinumtoxin behandelt werden. Meist behandeln Ärzte nur die folgenden Arten: Zervikale Dystonie, die durch die Tendenz den Kopf zu einer Seite zu drehen, gekennzeichnet ist. Ist diese Tendenz zunächst nur vorübergehend, wird jedoch im Verlauf der Krankheit der Kopf permanent in dieser Position verweilen. Blepharospasmus, bei dem die Augenlider immer wieder spontan unwillkürlich geschlossen werden, wird auch mit BTX-A Zugabe behandelt. Außerdem wird BTX-A noch bei Hemispasmus, oromandibuläre Dystonie, unwillkürlichen Kontraktionen der Kau-, Zungen und perioralen Muskulatur genauso wie bei Schreibkrampf, bei dem eine abnorme Haltung des Unterarms oder der Hand eintritt, und bei Aktionsdystonien, die tätigkeitsspezifisch sind, verwendet. Meist ist die pathophysiologische Erklärung dieser Erkrankungen unklar, es wird jedoch vermutet, dass es sich um eine abnorme Verarbeitung des Reizes bei dieser bestimmten Tätigkeit handelt.⁵⁴

⁵¹⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.22)

⁵²⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.25)

⁵³⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.31)

⁵⁴⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.31)

6.1.2 Spastik

Der Ausdruck Spastik stammt von dem griechischen Wort "Spasmus", was so viel wie „Krampf „bedeutet.⁵⁵ Heutzutage versteht man darunter klinisch eine kurze, nicht andauernde Kontraktion eines oder mehrerer Muskeln. Diese Erkrankung kann unterschiedliche neurologische Ursachen haben, wie z. B. nach einem Schlaganfall, einer multiplen Sklerose, Rückenmarksverletzungen, Hirnschädigungen bedingt durch Sauerstoffmangel oder einem Schädel-Hirn-Trauma, aber ihr liegt stets eine Beschädigung des ersten Motoneurons vor. Das führt zu einer Verkürzung der Muskelstränge in der angegriffenen Extremität. Die Folgen sind oftmals Schmerzen Muskelverhärtung, sprich Unbeweglichkeit, genauso wie Fehlstellungen der Gelenke und enthemmte Reflexmuskeln.⁵⁶

Die Therapie mit lokalen intramuskulären Injektionen von Botulinumtoxin ist seit Jahren die erste Wahl zur Behandlung von Spastik.⁵⁷ Jedoch kann Botulinumtoxin nur bei Patienten mit fokalen Syndromen eingesetzt werden, da man das Toxin aufgrund der starken Nebenwirkungen nur bei einer begrenzten Anzahl von Muskeln injizieren kann. Das heißt bei einer generalisierten Spastik, die den kompletten Körper betrifft, kann das Medikament wegen der zu hohen benötigten Dosis nicht benutzt werden. Sinnvoll ist der Einsatz von Botulinumtoxin bei Erkrankungen wie spastischer Spitzfuss, Adduktorenspasmus, d. h. die Verkrampfung kommt in den Oberschenkeln vor und außerdem noch bei ständigem Faustschluss.⁵⁸

Bei der Behandlung wird das Medikament Botulinumtoxin A direkt in den betroffenen spastischen Muskel injiziert, dessen vorhandener erhöhter Muskeltonus somit gesenkt wird. Die Behandlung bewirkt eine Lockerung verkrampfter Muskeln und hat eine größere motorische Fähigkeit zur Folge, die dem Patienten eine verbesserte Lebensführung ermöglicht.⁵⁹

⁵⁵) Information Kontakt, Internetplattform für Eltern mit Kindern mit Behinderung
<http://www.intakt.info/215-0-behandlung-mit-botulinumtoxin.html> vom 4.1.2008

⁵⁶) Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin Arbeitsgruppe
<http://www.botulinum.at/Inhalt/Therapieleitlinien/Fokalespastik.htm> vom 4.1.2008

⁵⁷) Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin Arbeitsgruppe
<http://www.botulinum.at/Inhalt/Therapieleitlinien/Fokalespastik.htm> vom 4.1.2008

⁵⁸) Information Kontakt, Internetplattform für Eltern mit Kindern mit Behinderung
<http://www.intakt.info/215-0-behandlung-mit-botulinumtoxin.html> vom 4.1.2008

⁵⁹) Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin, <http://www.sturge-weber.de/Dietz.pdf> vom 4.1.2008

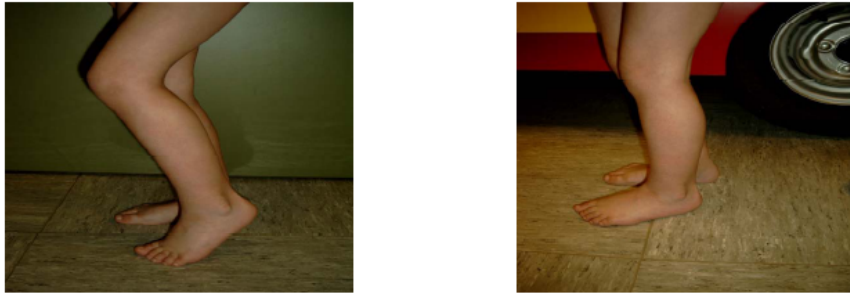


Abbildung 6: Spastische Spitzfußstellung vor und nach einer Botulinumtoxintherapie

An den oben angeführten Bildern kann man eine deutliche Besserung des spastischen Spitzfußes erkennen, wenn man das linke Bild vor der Behandlung mit Botulinumtoxin A und das rechte Bild nach der Behandlung vergleicht.⁶⁰

⁶⁰⁾ Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin, <http://www.sturge-weber.de/Dietz.pdf> vom 4.1.2008

6.2 In der Schönheitschirurgie

Die beliebteste Anwendungsform von Botulinumtoxin ist sicherlich in der Schönheitschirurgie. Man spricht inzwischen auch schon von der Designer- oder Trenddroge „Botox“, die in einem schnellen „Lunchtime-Eingriff“ angewendet werden kann.⁶¹ Geworben wird von Ärzten und Kliniken mit Slogans wie diesem: „Mimikfalten brauchen 30 Jahre um zu entstehen. Es genügen 30 Minuten, um wirkungsvoll etwas dagegen zu tun.“⁶²

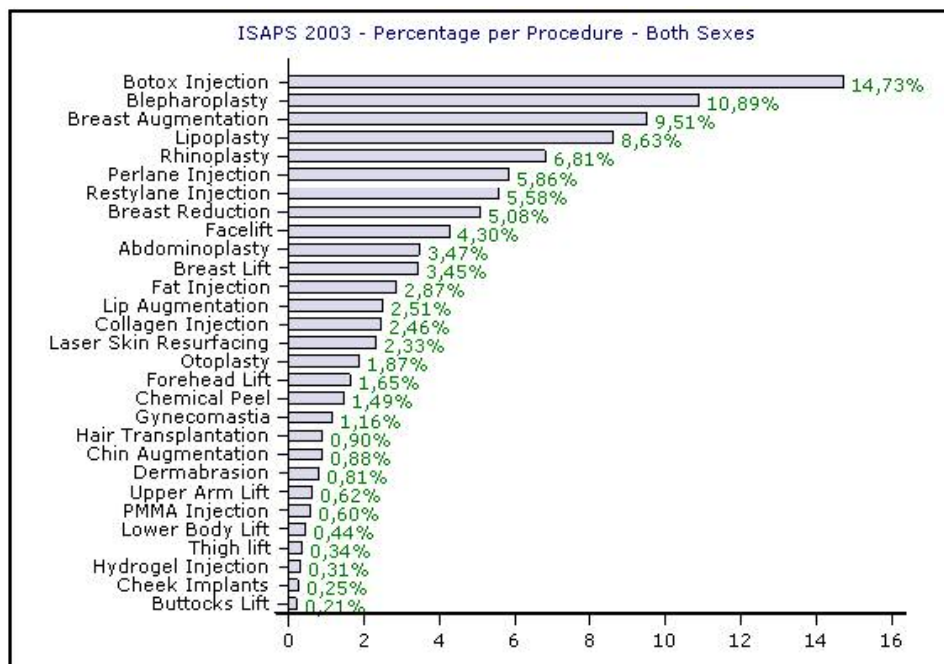


Abbildung 7: Statistik der International Society of Aesthetic Plastic Surgery 2003 zur prozentualen Verteilung der einzelnen kosmetischen Behandlungsarten

An Abbildung kann man erkennen, welcher großer Bestandteil der kosmetischen Behandlungen Botox Anwendungen bilden. Die Tabelle zeigt, dass Botox unter allen aufgezählten Behandlungsarten der Spitzenreiter ist und sogar die weitverbreitete Brustimplantation hinter sich lässt.

Meist wird Botox im Bereich des Gesichts angewendet, wo es die allgemein gefragten und ersehnten verjüngenden Effekte hat. Es wird in der Faltenbehandlung eingesetzt, vor allem bei Stirnfalten, Zornesfalten und Krähenfüßen im seitlichen Augenbereich. Alle der eben genannten Falten entstehen wegen einer

⁶¹⁾ Rubriken Stern, „Mit Botox und Skalpell zur Schönheit“

http://www.stern.de/wissenschaft/gesund_leben/aktuell/246553.html?eid=501075 vom 5.1.2008

⁶²⁾ Haut – Laser – Venen am Stachus, Dermatologie und Phlebologie in München,

http://www.haut-laser-venen.de/kosmetische_dermatologie_btx.html vom 5.1.2008

unwillkürlichen Daueranspannung der betroffenen mimischen Muskeln. Botulinumtoxin bewirkt eine Entspannung der mimischen Muskeln auf Grund einer geringeren und gehemmten Muskelaktivität.⁶³

Bisher haben aber nur die Medikamente Vistabel® und Dysport® die Zulassung, um bei Zornesfalten angewendet zu werden. Alle weiteren Anwendungen werden außerhalb der medizinischen Indikation ausgeführt.⁶⁴

Bei der Behandlung wird mit einer sehr feinen Nadeln Botulinumtoxin direkt in die entsprechenden Muskeln injiziert. Eine Injektion enthält zwischen 20 bis 60 Einheiten, immer individuell auf den Patientin abgestimmt. Eine Einheit, die bei Botoxinjektionen verwendet wird, entspricht meist einer medianen letalen Dosis (LD_{50}) des Giftes. Jedoch sind die jeweiligen Einheiten produktspezifisch und nicht auf andere Produkte mit demselben Wirkstoff übertragbar.⁶⁵

Bei dem Einstich ist aufgrund der geringen Schmerzen keine Lokalanästhesie nötig.⁶⁶

Die glättende Wirkung der Injektion tritt nach drei bis sechs Tagen ein. Die Dauer der Wirkung hängt individuell von jedem einzelnen Patienten ab, beträgt jedoch durchschnittlich um die sechs Monate.

Wenn die Behandlung in regelmäßigen Abständen wiederholt wird, kann man die Wirkungsdauer schließlich auf ein ganzes Jahr erhöhen. Mit den regelmäßigen Behandlungen beugt man der weiteren Faltenvertiefung und neuer Faltenbildung vor.⁶⁷

Der Preis einer Behandlung mit einer Injektion Botulinumtoxin A liegt durchschnittlich bei 300 Euro.⁶⁸

⁶³) Miramed, Faltenglättung, Faltenunterspritzung, Botox,
<http://www.miramed.at/deutsch/aesthetisch-plastische-chirurgie/faltenbehandlung-faltenglaettung/vom.5.1.2008>

⁶⁴) Haut – Laser – Venen am Stachus, Dermatologie und Phlebologie in München,
http://www.haut-laser-venen.de/kosmetische_dermatologie_btx.html vom 5.1.2008

⁶⁵) Pharmakonzern Allergan zu Botox,
<http://www.dermastudio.ch/farmaci/d/botox.htm> vom 20.01.2008

⁶⁶) Botox und Ästhetik,
http://www.faltenberatung.de/behandlung_botox.php vom 5.1.2008

⁶⁷) Haut – Laser – Venen am Stachus, Dermatologie und Phlebologie in München,
http://www.haut-laser-venen.de/kosmetische_dermatologie_btx.html vom 5.1.2008

⁶⁸) Apollo Klinik Stuttgart, Pressespiegel,
<http://www.apollo-klinik.de/presse/frauimspiegel.htm> vom 5.1.2008

6.3 Botulinumtoxin als Biowaffe

Biologische Waffen bestehen aus lebenden Organismen, meistens Mikroorganismen. Die Basis für den Einsatz als Waffe beruht in fast allen Fällen auf der pathogenen Wirkung des Organismus. Man kann biologische Waffen in verschiedene Gruppen unterteilen, virale, bakterielle und fungale. Biowaffen, wie sie im Volksmund heißen, können auf Tiere und Pflanzen, genauso wie auf den Menschen gezielt sein. Oftmals werden solche Waffen als "Atombomben der Armen" bezeichnet. Sie bringen tatsächlich einige Vorteile gegenüber Atom- und chemischen Waffen mit sich. Zum Einen ist die Herstellung billiger und einfacher und zum Andern sind die benötigten Ausgangsprodukte in fast jedem Land vorhanden.⁶⁹

Auch Botulinumtoxin eignet sich zum Einsatz als Biowaffe. Min Donget aus dem Forschungsteam von Edwin Chapman an der University of Wisconsin in Madison zählt diesen Wirkstoff sogar zu den sechs gefährlichsten Biowaffen in der Welt, da er bereits in kleinsten Mengen wirksam ist.⁷⁰

Die angezeigte Tabelle zeigt einige hochwirksame Kampfstoffe bei der Anwendung als Aerosol oder als Gas im Vergleich. Während man von dem bekannten Gift Blausäure 3000 mg x min/m³ benötigt, reicht bei Botulinumtoxin bereits die kleinste Menge von 0,001 mg x min/m³ aus, um bei einer Person eine „Kampfunfähigkeit“ hervorzurufen.⁷¹

Kampfstoff	Konzentrations-Zeit-Produkt (mg x min/m ³) bei Einwirkung als Aerosol oder Gas. Bei 50% der Personen	
	Effekt (z.B. Kampfunfähigkeit) EC ₅₀	C ₅₀
Blausäure	3000	1000
Phosgen	120	3200
Lewisit	20	1200
S-Lost	100	1500
Tabun	100	150
Sarin	15	100
Soman	25	70
VX	5	10
Botulinus-toxin A (oral)	0,001	0,02

Abbildung 8: Tabelle zur Wirksamkeit von Kampfstoffen bei Einwirkung als Aerosol oder Gas

⁶⁹⁾ Biologische Kampfstoffe, http://www.freiberg-kolleg.de/highlights/projektwoche/Waffen/Biol_Kampfst.html vom 4.1.2008

⁷⁰⁾ Side Effects, <http://litart.twoday.net/stories/1730797/comment> vom 4.1.2008

⁷¹⁾ Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (S.1062)

Pharmakonzerne sind deswegen bei der Verwendung stets an das Kriegswaffenkontrollgesetz gebunden.⁷² Botulinumtoxin könnte mühelos mit kleineren Flugzeugen versprüht werden und würde somit eine Gefahr für Hunderttausende von Menschen darstellen. Es birgt außerdem den Vorteil in sich, dass es an der Luft schnell zerfällt und dadurch unschädlich gemacht wird. Das heißt, man könnte ein besprühtes Gebiet in kürzester Zeit wieder betreten. Die Japaner experimentierten bereits während dem Zweiten Weltkrieg mit diesem Nervengift, um es als potentielle Biowaffe gegen China anzuwenden.⁷³

An der Universität von San Francisco arbeiten Wissenschaftler gerade an einem Wirkstoff, der Botulinumtoxin unwirksam machen könnte. Sie haben einen "Proteincocktail" aus drei Antikörpern hergestellt, welche sich an die Andockstellen des Toxins hängen und es unschädlich machen. Obwohl sich der "Cocktail" bei Tierversuchen bereits bewährt hat, ist noch nicht erwiesen, wie Menschen darauf reagieren.⁷⁴

⁷²⁾ Enzyklopädie Wikipedia, <http://de.wikipedia.org/wiki/Botulinumtoxin> vom 4.1.2008

⁷³⁾ Enzyklopädie Wikipedia, http://de.wikipedia.org/wiki/Biologische_Waffe

⁷⁴⁾ Frankfurter Allgemeine, Gesellschaft, Wirkstoff gegen Nervengift Botulinumtoxin entwickelt <http://www.faz.net/s/Rub02DBAA63F9EB43CEB421272A670A685C/Doc~E2AD178E980B64DCD8DF6B64136EFB96E~ATpl~Ecommon~Scontent.html> vom 4.1.2008

7. Fallstudie

Im folgenden Paragraphen soll anhand einer Fallstudie einer Patientin, die an einer Dystonie an der rechten Hand leidet, die Wirksamkeit von Botox mittels selbstentwickelter Untersuchungen überprüft werden.

Nachdem die Patientin eine Botoxinjektion erhalten hatte, wurde vier Tage nach der Behandlung mit den Untersuchungen begonnen, um festzustellen, in wie weit sich die freie Handbewegung durch die Injektion verbesserte, gleich blieb oder gar verschlechterte. Zusätzlich sollte das Schmerzempfinden der Patientin auf Veränderungen, die durch die Behandlung hervorgerufen worden waren, betrachtet und analysiert werden.

Um mögliche Veränderungen zu erfassen, schrieb die Patientin angefangen vom vierten Tag nach der Injektion täglich einen bestimmten Textabschnitt ab.

Dabei wurde die Zeit gestoppt, um einen Vergleich der jeweiligen Schreibgeschwindigkeit nachweisen zu können. Bei diesen Versuchen sollte untersucht werden, wie oft die Patientin während des Schreibens umgreifen musste aufgrund von Schmerzen in der jeweiligen Schreibposition.



Abbildung 9: Patientin während dem Abschreiben

Außerdem sollte ermittelt werden, wie oft die Patientin aufgrund von zu starken Schmerzen mit dem Stift umknickte. Die Patientin vermerkte selbst während des Schreibens stets mit kleinen Randanmerkungen, wann sich der Grad der Schmerzen bei ihrer Tätigkeit des Schreibens erhöhte und besonders bemerkbar machte. Sobald sie den Text vollständig abgeschrieben hatte, gab sie aus subjektivem Empfinden heraus einen Grad der empfundenen Schmerzen an, der mittels Werten von 0, also absolut keinen Schmerzen, bis 10, also sehr starken Schmerzen reichte.

Nach Abschluss der Untersuchungen, die über 19 Tage dauerten konnte eine Verbesserung bei allen Tätigkeiten festgestellt werden und das subjektive Schmerzempfinden beim Schreiben des Textes war deutlich gesunken. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Behandlung mit Botox bei der untersuchten Patientin einen gewissen Erfolg erzielt hat und sie über einen Zeitraum von 19 Tagen stets kleinste Fortschritte machte.

Jedoch lässt sich von diesen Versuchen keine allgemeine Gültigkeit ableiten, da die Versuche noch einige Schwachstellen aufweisen. Zum einen beruhen viele Werte, die zu den später noch genauer erläuterten Ergebnissen führten, auf einer subjektiven Basis, d. h. das Schmerzempfinden der Patientin kann auch durch andere Faktoren beeinflusst worden sein, wie z. B. Emotionen, ihr Umfeld, ihre allgemeine körperliche Verfassung oder Wetterfühligkeit.

Außerdem konnten die Versuche nicht über einen langanhaltenden Zeitraum durchgeführt werden und sind daher für abschließende Ergebnisse nicht ausreichend aussagekräftig. Zu bemängeln ist auch die Tatsache, dass die Versuche nur an einer Person gemacht wurden. Um grundlegende Tatsachen festlegen zu können, müssten die Untersuchungen an einer Reihe von Personen unter den gleichen Rahmenbedingungen vorgenommen werden.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der einzelnen Versuche vorgestellt, erläutert und analysiert.

Als erstes möchte ich genauer auf die Untersuchung der genauen Zeitspannen eingehen, welche die Patientin benötigte, um den bestimmten Text täglich abzuschreiben.

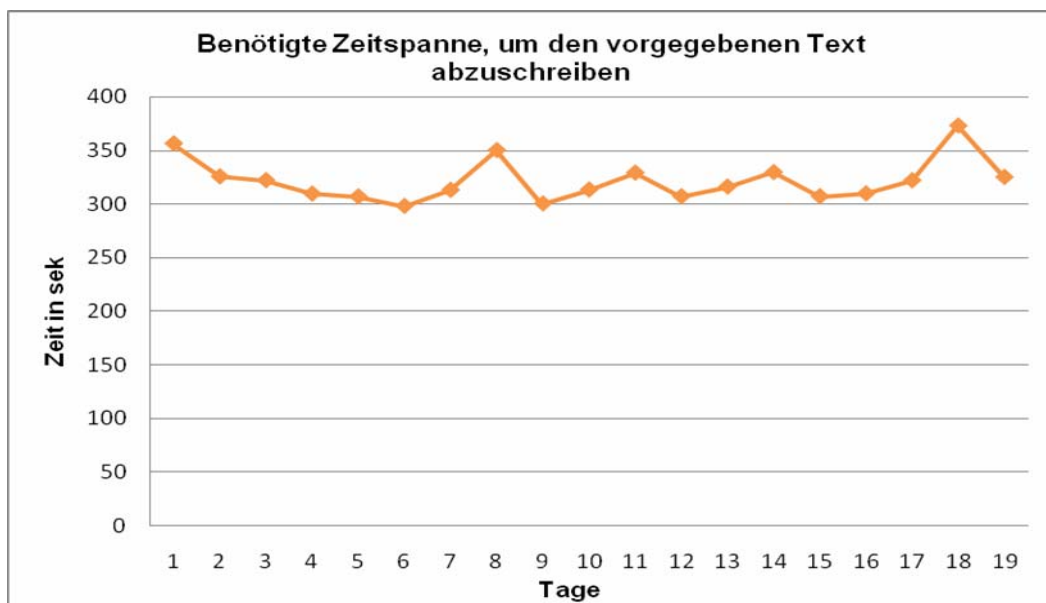


Abbildung 10: Diagramm, die die benötigte Zeitspanne widerspiegelt, den die Patientin benötigte, um den Text abzuschreiben

An diesem zehnten Diagramm kann man die benötigten Zeitabschnitte erkennen, in denen die Patientin den Text abgeschrieben hat. Am ersten Tag brauchte die Patientin genau 356,27 Sekunden, um den vorgegebenen Text schriftlich wiederzugeben. In den darauf folgenden Tagen bis hin zu Tag 6 verringerte sich die Zeit kontinuierlich und erreichte den niedrigsten Wert von 297,72 Sekunden. In den sich anschließenden Tagen stieg die Zeit immer wieder sprunghaft an, um dann am Folgetag wieder einen niedrigeren Wert zu erreichen. An Tag 18 kann man aus dem Schaubild den höchsten Wert von 372,88 Sekunden ablesen, welchen die Patientin für den Text benötigte.

Zusätzlich befindet sich in dem Schaubild eine Trendlinie. Dieser Graph zeigt, dass sich die Zeiten, obwohl einige Schwankungen zu verzeichnen sind, dennoch um einen konstanten Mittelwert im Bereich von ca. 320 Sekunden herum bewegen.

Abschließend kann man sagen, dass aus diesem Versuch keine eindeutige Verbesserung, aber auch keine Verschlechterung durch die Botoxinjektion zu erkennen ist, sondern sich die Schreibgeschwindigkeit relativ konstant hält. Der durchgeführte Versuch gibt also keine Hinweise zur Wirksamkeit des injizierten Medikaments. Die zu verzeichnenden Schwankungen könnten jedoch Hinweise auf die Verfassung der Patientin an diesem Tag geben, die sich später auch auf das subjektive Empfinden auswirken kann.

Im zweiten Versuch wurde getestet, wie oft die Patientin während des Schreibens des stets gleichen Textes umgreifen musste, da sie sich aus Schmerzen gezwungen sah, ihre derzeitige Schreibposition, also den Griff, mit dem sie den Stift hielt, zu ändern. Diese Untersuchung zeigt genau, an welcher Stelle und somit nach wie viel Zeit die Patientin Schmerzen empfand. Um die genauen Stellenangaben zu erhalten, machte die Patientin jedes Mal, wenn sie umgriff, eine kleine Randbemerkungen, um die Stelle zu kennzeichnen.

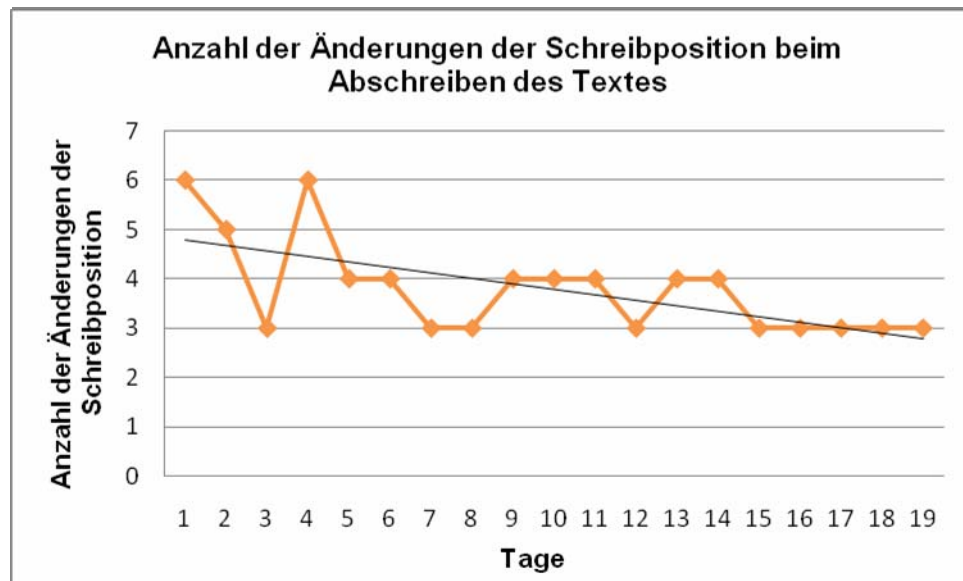


Abbildung 11: Diagramm zur Darstellung der Anzahl der Änderungen der Schreibposition beim Abschreiben des Textes

Wie das elfte Diagramm veranschaulicht, musste die Patientin am ersten Tag insgesamt sechs Mal umgreifen. In den zwei Tagen darauf zeigte sich bereits eine deutliche Verbesserung auf die Hälfte des Wertes vom ersten Tag. Jedoch gibt es an Tag vier einen erneuten Einbruch auf den sehr hohen Ausgangswert von sechs Mal. In den folgenden Tagen zeigt sich allerdings, dass dieser Einbruch als eine einmalige Angelegenheit anzusehen ist und sich die Werte stets verringern, also die Patientin Fortschritte macht, bis sich von Tag 15 ein Wert von 3 stabilisiert.

Bei diesem Versuch zeigt die in der Grafik angezeigte Trendlinie eine klare Absenkung um fast zwei ganze Einheiten. Daraus kann man folgern, dass die verabreichte Botoxinjektion eine Verbesserung bei der Patientin bewirkte, da sie nicht nur weniger Schmerzen hatte, sondern sich auch ihre motorischen Fähigkeiten verbesserten. Signifikant ist der Einbruch des Aufwärtstrends am dritten Tag, für den die genauen Ursachen unklar sind. Er könnte mit der allgemeinen körperlichen Verfassung der untersuchten Patientin zusammenhängen, sollte aber nicht auf eine veränderte Wirkung der Injektion zurückzuführen sein.

Der dritte praktische Versuch beschäftigte sich damit, wie oft die Patientin beim Abschreiben des Textes mit dem Handgelenk umknickte. Die umknickende Bewegung ist eine Folge des zu hohen Muskeltonus, den die Patientin im Bereich des Handgelenkes und der Finger aufgrund ihrer Erkrankung aufweist. Diese überhöhte Spannung soll mithilfe der Botulinumtoxin Injektion behoben werden.

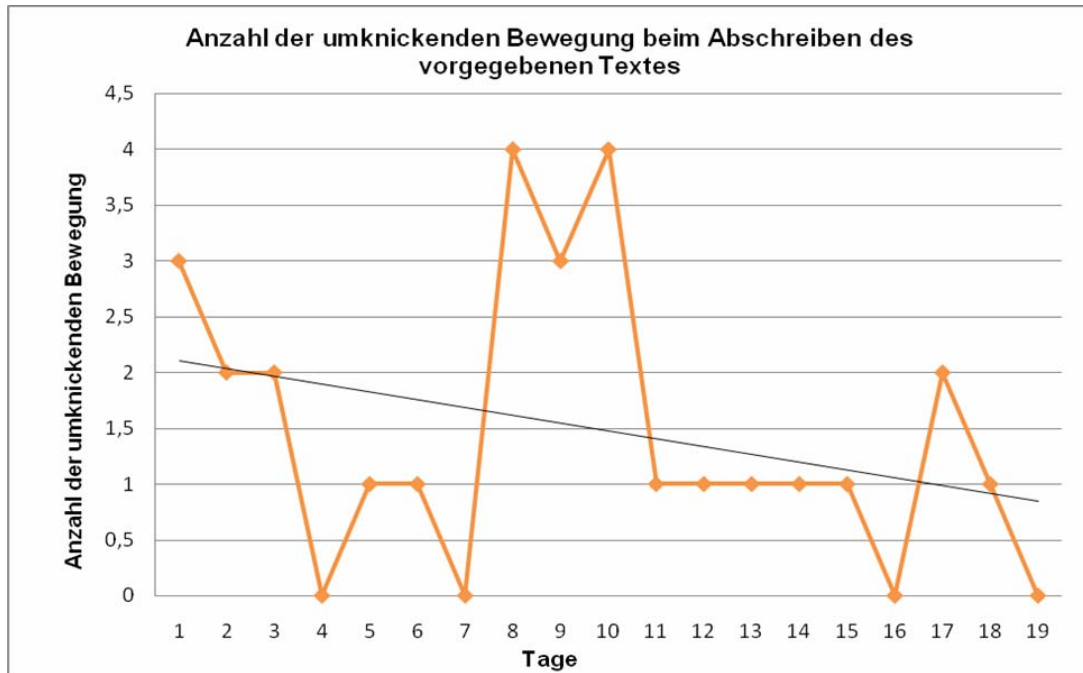


Abbildung 12: Diagramm, welches die Häufigkeit der umknickenden Bewegung der Patientin im Laufe der 19 Tage wiedergibt

Das zwölfte Diagramm zeigt, wie oft die Patientin beim Abschreiben mit dem ganzen Handgelenk umknickte. Am ersten Tag der Untersuchungen knickte die Patientin drei Mal um. Der Verlauf innerhalb der nächsten drei Tage zeigt eine deutliche Besserung bis zu Tag 4, an dem kein Umknicken stattfand. Bis zu Tag 7 blieb das Niveau relativ konstant und es erfolgten keine größeren Schwankungen. Tag 8 bildete im Vergleich zu den vorherigen Tagen eine schlagartige Verschlechterung, da die Patientin rund viermal umknickte, die bisher größte Anzahl dieser Bewegung. Erst an Tag 11 erfolgte eine erneute Verbesserung auf ein einmaliges Umknicken, ein Wert, der bis auf kleine Veränderungen an den letzten Tagen konstant eingehalten werden sollte. Die in das Diagramm eingefügte Regressionsreihe zeigt zwar eine Verringerung des Wertes, jedoch nur um eine Einheit, also insgesamt ein insignifikanter Wert. Von diesem Versuch kann man demnach keine aussagefähigen Folgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung schließen, da sich kein eindeutiger Trend festlegen lässt und den Schwankungen auch andere Ursachen zugrundeliegen könnten.

Die Untersuchung der Veränderung der Erhöhung des Schmerzgrades bildete das Ziel des vierten aller ausgeführten Versuche. Der Grad der gefühlten Schmerzen gibt

wichtige Hinweise auf die Wirksamkeit von Botulinumtoxin im Fall der Patientin und ermöglicht einen Vergleich zum Befinden vor der Injektion.

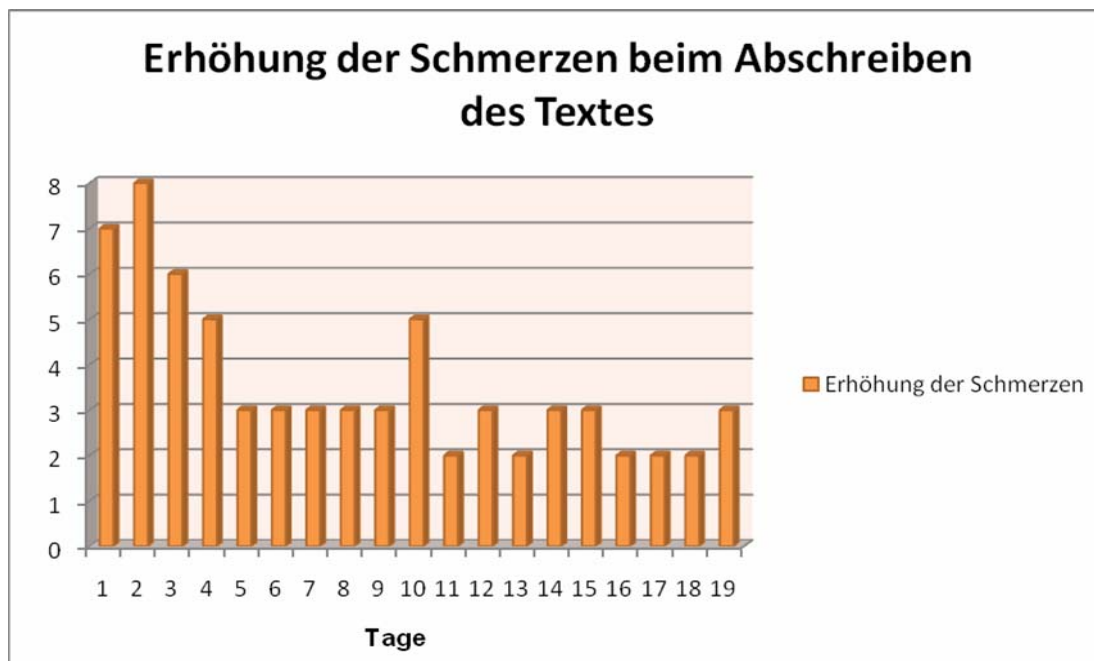


Abbildung 13: Säulendiagramm zur Darstellung der Erhöhung der Schmerzen beim Abschreiben des Textes während den 19 Versuchstagen

Aus dem obigen Diagramm 13 zur Erhöhung der Schmerzen beim Abschreiben eines Textes lässt sich zunächst eine klare Verringerung der Werte im Verlauf der 19 Tage erkennen. Während die Patientin am ersten Tag noch sieben Mal aufgrund von Randbemerkungen erkenntlich machte, dass sich der Schmerz während des Schreibens erhöhte, waren es bereits an Tag 5 nur noch drei Mal. In den ersten fünf Tagen fällt die Kurve steil, flacht aber danach ab und bleibt, bis auf wenige Ausnahmen wie der plötzlichen Erhöhung auf fünf an Tag 10 oder der zwischenzeitigen Unterschreitungen, konstant um den Wert von drei. Insgesamt sinken die Werte von Tag 1 bis Tag 19 um vier Einheiten.

Aus diesem Versuch kann man auf eine positive Wirkung der Botoxinjektion schließen, die der Patientin zu deutlich weniger Schmerzen verhalf und somit zu einer Erleichterung während der Schreibtätigkeit führte. Die erst zu einem späteren Zeitpunkt eintretende verbessernde Wirkung lässt sich dadurch erklären, dass Botulinumtoxin A erst nach mehreren Tagen seine volle Wirkung im Körper entfaltet, die dann bis zu drei Monaten anhält.

Der letzte Versuch basiert auf dem Empfinden der Patientin selbst, ist aber daher auch nicht als der aussagefähigste anzusehen. Der Patientin stand eine Skala von 0, dem kleinsten Wert, bis zu 10, dem Maximalwert zur Verfügung, um den Grad ihrer gesamten Schmerzen zu beurteilen.

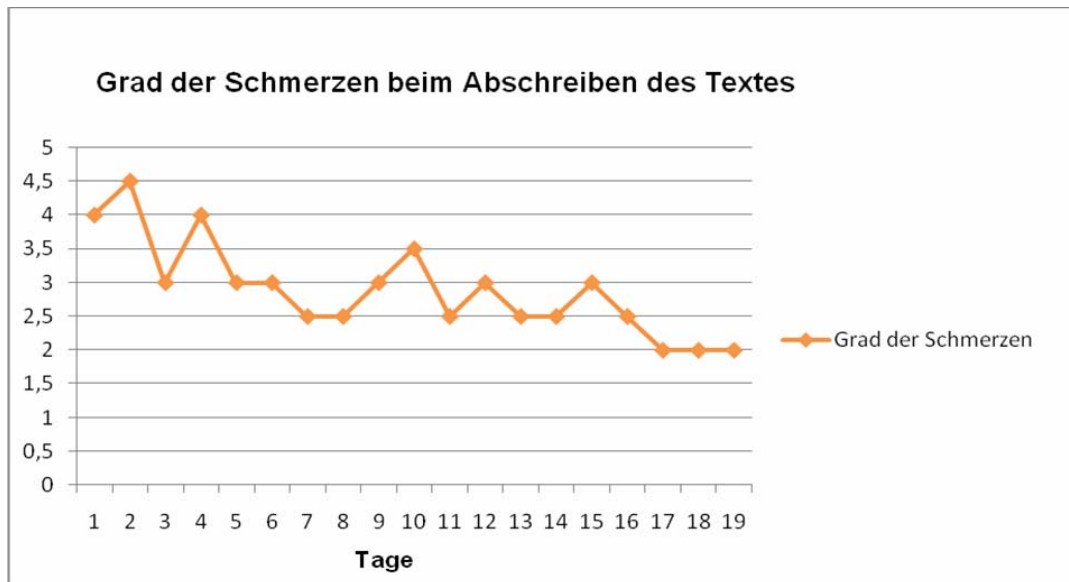


Abbildung 14: Diagramm, welches den Grad der subjektiv empfundenen Schmerzen der Patientin in arbiträren Einheiten widerspiegelt

Anhand dieses Diagramms kann man auch auf eine durchaus positive Wirkung der Botulinumtoxin A Injektion schließen. Gab die Patientin an Tag 1 noch die Einheit 4 als Schmerzbewertung an, erreichte die Bewertung bereits nach kleinen Schwankungen eine Senkung auf den Wert 2,5 am siebten Tag. Jedoch stufte die Patientin an den folgenden Tagen die Schmerzen schlimmer ein im Vergleich zu den Vortagen. Nach weiteren zwischenzeitigen Schwankungen bewertete die Patientin die Schmerzen in den letzten drei Tagen immer mit 2. Dies zeigt eine Verbesserung hinsichtlich der ersten Bewertung um insgesamt zwei Bewertungseinheiten.

Auch diese Tabelle unterstützt also die Aussage, dass Botulinumtoxin eine durchaus positiv zu bewertende Wirkung auf die Dystonie der Patientin hatte und zusätzlich zur Verringerung der Schmerzen führte neben der bereits erwähnten Verbesserung der Bewegungsmöglichkeiten, die zuvor durch die Krankheit eingeschränkt waren.

8. Nebenwirkungen

Sowohl bei der Anwendung im schönheitschirurgischen Bereich als auch bei der therapeutischen Anwendung von Botulinumtoxin können verschiedene Nebenwirkungen auftreten.

Die verhängnisvollste Nebenwirkung ist eine vorübergehende Lähmung des injizierten Muskels. Dies tritt auf Grund von einer zu hohen ersten Dosis des Medikaments auf und kann zu belastenden Problemen für den behandelten Patienten führen. Außerdem kann es auch passieren, dass das injizierte Medikament auf andere Körperregionen übergreift durch Diffusion im Gewebe und somit andere Muskelzellen angreift, die nicht behandelt werden sollten. Oftmals verteilen Ärzte die zu injizierende Dosis auf mehrere Stellen, um dieses Problem zu verhindern.⁷⁵

Seltener Nebenwirkungen hängen stets von der Dosis und von der Einstichstelle ab. Es können durch die Injektion Hämatome und lokale Schmerzen an der Einstichstelle entstehen. Zudem kann es zu Sehstörungen, wie Erscheinen von Doppelbildern oder einer schlichten Beeinträchtigung des Sehvermögens, kommen. Andere bekannte Nebenwirkungen sind Augentrockenheit, hängende Augenlider und Augenbrauen, genauso wie Schwellungen im Bereich des Auges oder Hornhautentzündung. Eben genannte Nebenwirkungen sind besonders oft nach der gesichtsbetreffenden kosmetischen Behandlungen aufzufinden. Schluckstörungen, Mundtrockenheit, eine veränderte Stimmlage oder gehemmter Lippenschluss sind auch als Nebenwirkungen einer Botulinumtoxintherapie bekannt. Weiterhin kann das Trinkvermögen nach einer Behandlung eingeschränkt sein und es kann eine Schwäche der Nacken- und Halsmuskulatur auftreten.⁷⁶

Außerdem beklagen sich Patienten nach einer Behandlung über Unwohlsein, welches Übelkeit und Erbrechen, Schwächegefühl, Schwindel und Müdigkeit beinhaltet.⁷⁷

⁷⁵⁾ Patienteninfo Botox,

<http://www-klinik.uni-mainz.de/Neurologie/patienteninfo/botox.htm> vom 4.1.2008

⁷⁶⁾ Pharmakonzern Allergan, <http://www.allergan.com/download/BotoxPI.pdf> vom 4.1.2008

⁷⁷⁾ Schönheit und Medizin, Botox behandlung, Mit Botox gegen Falten,

<http://www.schoenheits-medizin.de/chirurgie/anti-falten/botox-therapie.html> vom 4.1.2008

Allergische Reaktionen, wie z.B. Nesselsucht, auf das Medikament sind sehr selten. In einigen Fällen löst die Therapie eine Immunreaktion im Körper aus. Der Körper beginnt daraufhin Antikörper gegen Botulinumtoxin zu produzieren. Diese gebildeten Antikörper neutralisieren den injizierten Wirkstoff und hemmen somit den Therapieerfolg.⁷⁸

Unerwünschte Nebenwirkungen sind auch bekannt, wenn der Patient gleichzeitig zur Botulinumtoxin Anwendung noch gerinnungshemmende Medikamente wie Marcumar oder Heparin zu sich nehmen muss, da diese Medikamente in Kombination eine Blutungsgefahr hervorrufen können.⁷⁹

⁷⁸⁾ Andreas Ceballos-Baumann, Blue Book Botulinumtoxin Dystonie (S.46)

⁷⁹⁾ Medsana, Botulinumtoxin A, Stop schwitzen.ch,
<http://stopschwitzen.ch/index.php/therapie/botulinumtoxin>

9. Statistiken zur Anwendung

9.1 Erfolge

Für Wissenschaftler und Forscher spielen Studien und deren Ergebnisse zu der Anwendung und Behandlung mit Botulinumtoxin A eine große Rolle. Bisher sind die Langzeiteffekte von Therapien mit Botulinumtoxin noch nicht genügend behandelt worden und noch zu wenig aussagekräftig, was auch damit zusammenhängt, dass es dieses Produkt noch nicht so lange auf dem Markt gibt.

Veröffentlichte Studien und Nachweise über Erfolge der Behandlung beziehen sich immer ausschließlich auf ein Krankheitsbild und nicht allgemein auf die Wirksamkeit von Botulinumtoxin.

Eine Studie über die Behandlung von Blepharospasmus mit Botulinumtoxin A zeigt, dass von 304 untersuchten Patienten mehr als 95% eine signifikante Besserung aufweisen konnten. Dabei betrug die durchschnittliche Wirkzeit der Injektion 13,7 Wochen. (Roggenkämper et al., 2005)⁸⁰

Im Jahr 1990 wurde eine Studie zur Wirksamkeit von Botox® in Anwendung für die Zervikale Dystonie an 202 Personen durchgeführt. Manche Patientin wurden nur drei Monate lang untersucht, während bei anderen die Studie bis zu vier Jahren durchgeführt wurde. Alle Patienten zusammen bekamen 1074 Injektionen, wobei die Anzahl der verabreichten Injektionen für jeden Patientin individuell verschieden war. Bei der anschließenden Auswertung gaben 71% der Untersuchten eine Besserung der Symptome an und 76%, die zuvor unter Schmerzen gelitten hatten, gaben an, fast ganz schmerzfrei zu sein. Nebenwirkungen traten verhäuft auf, hielten jedoch nur kurze Zeit an. Meist handelte es sich um Dysphagie und Schwäche der Nackenmuskulatur bedingt durch die Injektion. (Jankowitz und Schwartz, 1990)⁸¹

Insgesamt betrachtet sind die Mehrzahl der bislang veröffentlichten Studien eine Stütze für die „Botox-Industrie“, da stets die Erfolge von Botulinumtoxintherapien überwiegen und gefestigt werden. Die immer größer werdende Bandbreite der Anwendungen von Botulinumtoxin ist eine Konsequenz, die sich aus den vielversprechenden Studien erschließt. Botulinumtoxin ist sicherlich eine Investition für die Zukunft.

⁸⁰⁾ Roggenkämper et al., 2005,
The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia, Allison Brashear, M. D

⁸¹⁾ Jankowitz und Schwartz, 1990,
The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia, Allison Brashear, M. D

9.2 Misserfolge

Misserfolge sind in der Pharmaindustrie genauso wie im Bereich der Medizin nicht ungewöhnlich. Botulinumtoxin und die verschiedenen Medikamente, die diesen Wirkstoff beinhalten, bilden da keine Ausnahme.

Meist sind die therapeutischen Misserfolge im Zusammenhang mit Botulinumtoxin jedoch auf Versagen oder unsachgemäßes Handeln des verantwortlichen Arztes zurückzuführen. Das kann bedeuten, dass dem Patienten eine viel zu hohe Dosis verabreicht oder eine falsche Mischung des Präparates gegeben wurde.

Für Aufregung sorgte genau ein solcher Fall im November 2004. Vier Patienten mussten nach einer kosmetischen Faltenbehandlung ins Krankenhaus eingeliefert werden und überlebten nur dank rascher Gegenmaßnahmen. Der behandelnde Arzt hatte bei der Behandlung ein noch nicht zugelassenes und unkontrolliertes Präparat benutzt und zusätzlich noch ein falsches Mischverhältnis angewendet. Drei der vier Patienten wiesen im Blut eine Konzentration des Botulinumtoxin A auf, die 21 bis 43 Mal die für den Menschen letale Dosis überstieg.⁸²

Auch die Pharmakonzerne selbst geben bei den Nebenwirkungen der jeweiligen Medikamente einen Hinweis, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Botulinumtoxin seltene Todesfälle aufgetreten sind.⁸³

Vergleicht man jedoch Erfolge und Misserfolge, so kann man aufgrund der geringen Anzahl der bislang aufgetretenen Misserfolge ein positives Resümee in Bezug auf die Anwendung von Botulinumtoxin A ziehen.

⁸²⁾ The Journal of the American Medical Association,
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/296/20/2476> vom 5.1.2008

⁸³⁾ Pharmakonzern Allergan, <http://www.allergan.com/download/BotoxPI.pdf> vom 5.1.2008

10. Persönliche Zusammenfassung und Beurteilung

Abschließend möchte ich noch auf einige Aspekte eingehen, die mir persönlich besonders wichtig erscheinen.

Das wäre zum Einen der phänomenale Siegeszug des Botulinumtoxins auf medizinischem Gebiet, durch den zahlreiche neue Behandlungsmethoden erschlossen wurden. Zum Anderen stellt gerade die Entwicklung des Botulinumtoxins den gesamten Fortschritt in Forschung und Medizin dar.

Jedoch darf man hierbei nie außer Acht lassen, dass keine Langzeitstudien über die Wirkung oder auch Nebenwirkungen von Botulinumtoxin vorliegen, also die bisherigen Erfolge alle mit Vorsicht zu betrachten sind, da sie noch nicht aussagefähig genug sind, um Schlüsse für die Zukunft ziehen zu können.

Zu beachten ist auch die Tatsache, dass Botulinumtoxin nicht die erhoffte Wunderdroge für alles und jedermann ist, sondern stets nur über einen zeitlich sehr begrenzten Raum helfen kann.

Ungeachtet der bisher erreichten Erfolge spielt stets die Pharmaindustrie ebenso wie die Kosmetikindustrie und deren Vermarktungsstrategien eine wichtige Rolle, wenn man sich mit Botulinumtoxin auseinandersetzt. Hinter dem hochgelobten Medikament stehen viele Drahtzieher, die ihr Augenmerk hauptsächlich auf den damit einzufahrenden Gewinn richten.

Ein anderer, erstaunlicher und verwunderlicher Aspekt bleibt für mich die Tatsache, dass sich so viele Menschen einer eigentlich „unnötigen“ kosmetischen Behandlung mit Botulinumtoxin unterziehen, obwohl die mit dem Medikament verbundenen Risiken, wie die hohe Toxizität des Wirkstoffes, eigentlich bekannt sein dürften.

11. Quellenverzeichnis

a) Literatur

- Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Urban & Fischer, München, Jena, 9. Auflage, 2005, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
- A. Brashear, M. D., Semin Neurol 21(1):85-90, 2001, Thieme Medical Publishers, The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia
- N. A. Campell, J. B. Reece, Spektrum Akademischer Verlag Gustav Fischer, Heidelberg, Berlin, 6. Auflage, 2003, Biologie
- A. Ceballos – Baumann unter Mitarbeit von J. Wissel, U. M. Fietzek, S. Berweck, F. Heinen, Child & Brain, Bonn, Berlin, 2005, Blue Book Botulinumtoxin – Dystonie
- Heckmann, Marc; Plewig, Gerd, Deutsches Ärzteblatt 2003; 100(18): A-1204 / B-1014 / C-948, Botulinumtoxin: Vom potenten Gift zum facettenreichen Medikament
- Herder, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1995, Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie
- Meinhard, Moisl, Stark Verlag, Freising, 2005, Abitur-Training Biologie 2

b) Internet

- Historical Growth, Botulinum Toxin Poised for Heady Growth; Sales to Exceed US\$2.1 Billion by 2010, According to New Report by Global Industry Analysts, URL: <http://www.historicalgrowth.com/article.cfm/id/187836>
[Abrufdatum: 31.12.2007]
- Schönheit und Medizin; Botox – Vom Nervengift zum Heilmittel, 12.05.2006
URL: <http://www.schoenheit-und-medizin.de/schoenheitsbehandlungen/kopf-und-gesicht/falten-botox.html>
[Abrufdatum: 31.12.2007]
- Pharmakonzern Allergan,
URL: <http://www.allergan.com/download/BotoxPI.pdf>
[Abrufdatum: 1.1.2008]
- Inaugural Dissertation von Heike Grit Fischer, 2006,

- URL: http://deposit.ddb.de/cgi_bin/dokserv?idn=983346429&dokvar=d1&dok_ext=pdf&filename=9833464299pdf
[Abrufdatum: 1.1.2008]
- Chemie.de Information Service,
URL: <http://www.chemie.de/lexikon/d/Botulinumtoxin>
[Abrufdatum: 1.1.2008]
 - E- Journal für Labormedizin,
URL: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/c/Clostridium_botulinum.htm
[Abrufdatum: 1.1.2008]
 - Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
URL: <http://www.dgn.org/225.0.html>
[Abrufdatum: 1.1.2008]
 - Botulinumtoxinambulanz in Stuttgart,
URL: <http://www.botulinumtoxin-ambulanz.de/botulinumtoxin.htm>
[Abrufdatum: 4.1.2008]
 - Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin Arbeitsgruppe
URL: <http://www.botulinum.at/Inhalt/Therapieleitlinien/Fokalespastik.htm>
[Abrufdatum: 5.1.2008]
 - Information Kontakt, Internetplattform für Eltern mit Kindern mit Behinderung
URL: <http://www.intakt.info/215-0-behandlung-mit-botulinumtoxin.html>
[Abrufdatum: 4.1.2008]
 - Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin,
URL: <http://www.sturge-weber.de/Dietz.pdf>
[Abrufdatum: 4.1.2008]
 - Haut – Laser – Venen am Stachus, Dermatologie und Phlebologie in München,
URL: http://www.haut-laser-venen.de/kosmetische_dermatologie_btx.html
[Abrufdatum: 5.1.2008]
 - Enzyklopädie Wikipedia,
URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Botulinumtoxin>
[Abrufdatum: 4.1.2008]
 - Patienteninfo Botox,
URL: <http://www-klinik.uni-mainz.de/Neurologie/patienteninfo/botox.htm>
[Abrufdatum: 4.1.2008]

- The Journal of the American Medical Association,
URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/296/20/2476>
[Abrufdatum: 5.1.2008]

c) Bildmaterial

- Abbildung 1: Biomarker, Quartärstruktur des Botulinumtoxinproteins Serotyp A
URL: http://biomarker.cdc.gov/kr:8080/biomarker/biomarker/3rd_str/3BTAx500.jpg
[Abrufdatum: 21.01.2008]
- Abbildung 2: Beschriftetes Bild eines Neurons
URL: <http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.web-books.com/elibrary/medicine/Physiology/Nervous/neuron.jpg&imgrefurl=http://www.web-books.com/elibrary/medicine/Physiology/Nervous/Nervous.htm&h=316&w=520&sz=47&hl=de&start=4&um=1&tbnid=wPLMCKLNgDAvBM:&tbnh=80&tbnw=131&prev=/images%3Fq%3DNeuron%26svnum%3D10%26um%3D1%26hl%3Dde%26rls%3DRNWE,RNWE:2005-39,RNWE:en%26sa%3DN>
[Abrufdatum: 20.01.2008]
- Abbildung 3: Neuroscience – Exploring the brain, 2nd Edition, M. Bear, B. Connors, M. Paradiso, S. 141 “The life cycle of Ach”
- Abbildung 4: Markus Naumann, M. D., Professor of Neurology Department of Neurology, University of Würzburg, Germany, Hyperhidrosis and Other Hypersecretory Disorders
URL: http://images.google.de/imgres?imgurl=http://www.neurotoxininstitute.org/images/hyperhidrosis005.gif&imgrefurl=http://www.neurotoxininstitute.org/chapter_hyperhidrosis_print.htm&h=330&w=515&sz=83&hl=de&start=17&tbnid=PP_QjHU8sK4o4M:&tbnh=84&tbnw=131&prev=/images%3Fq%3DProtein,%2BBotulinumtoxin%26gbv%3D2%26svnum%3D10%26hl%3Dde
[Abrufdatum: 20.01.2008]
- Abbildung 5: Bakterien Clostridium botulinum
URL: <http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.wnysmart.org/botulism%2520micro.jpg&imgrefurl=http://cdavies.wordpress.com/2007/08/06/botulism/&h=2>

77&w=321&sz=24&hl=de&start=4&um=1&tbnid=OOn5GthDkiWJNM:&tbnh=102&tbnw=118&prev=/images%3Fq%3DClostridium%2Bbotulinum%26svnum%3D10%26um%3D1%26hl%3Dde%26rls%3DRNWE,RNWE:2005-39,RNWE:en%26sa%3DN

[Abrufdatum: 20.01.2008]

- Abbildung 6: Consulting Room, ISAPS Statistik zur prozentualen Verteilung der einzelnen kosmetischen Behandlungsarten, 2003

URL:

http://www.consultingroom.com/Statistics/Display.asp?Statistics_ID=8&Title=2003%20ISAPS%20Statistics

[Abrufdatum: 21.01.2008]

- Abbildung 7: Tabelle zur Wirksamkeit von Kampfstoffen bei Einwirkung als Aerosol oder Gas,
Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Urban & Fischer, München, Jena, 9. Auflage, 2005, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
- Abbildung 8: Patientin beim Abschreiben des Textes, privates Foto
- Abbildung 9: Benötigte Zeitspanne der Patientin, um den vorgegebenen Text abzuschreiben
- Abbildung 10: Anzahl der Änderungen der Schreibposition der Patientin, während des Abschreibens des Textes
- Abbildung 11: Anzahl der umknickenden Bewegung, während des Abschreibens des Textes
- Abbildung 12: Erhöhung der Schmerzen, während des Abschreibens des Textes
- Abbildung 13: Grad der Schmerzen, den die Patientin nach subjektivem Empfinden in selbstgewählten Einheiten angegeben hatte
- Abbildung 14: Spitzfußstellung vor und nach einer Botulinumtoxintherapie, Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin
URL: <http://www.sturge-weber.de/Dietz.pdf>
[Abrufdatum: 4.1.2008]

d) Deckblatt

- Abbildung 1: Chemie der Gifte, Quartärstruktur des Botulinumtoxinproteins Serotyp A
URL: <http://www.dr-bernhard-peter.de/Apotheke/Gifte/Botulinum.htm>
[Abrufdatum: 23.01.2008]
- Abbildung 2: Botox für die Prostata, Medikament
URL: http://img.stern.de/_content/58/96/589683/botox_500.jpg
[Abrufdatum: 23.01.2008]

Eigenständigkeitserklärung des Schülers

"Ich erkläre hiermit, dass ich die Facharbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und nur die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

....., den

Ort

Datum

.....
Unterschrift des Kollegiaten