

Botulinustoxin

Eine Analyse der Vergiftungserscheinungen zur homöopathischen Anwendung.

Th. Quak

„Hypothesen vergehen, aber die treue Beobachtung steht ewig fest, brauchbar in allem Wechsel der Systeme, Gewinn für alle kommenden Tage.“ Justinus Kerner

Botulismus (Botulus lat. = die Wurst) ist die akute Vergiftung durch Neurotoxine von Clostridium Botulinum. Erstmals wurden die Vergiftungserscheinungen durch geräucherte, voluminöse Würste von Justinus Kerner beschrieben, der 1820 eine Abhandlung über 76 Krankheitsfälle verfaßte. Van Ermengen gelang dann 1897 die Isolierung des Erregers. Heute unterscheidet man 7 Typen (A,B,C,D,E,F,G) von Toxinen. Dabei sind die Typen A,B,E und F für den Menschen toxisch, die Typen C und D rufen fast ausschließlich bei Tieren Vergiftungserscheinungen hervor. Der Typ G kann noch nicht eindeutig zugeordnet werden.

Clostridium botulinum kommt ubiquitär im Erdreich vor. Es ist ein grampositiver, sporenbildender Anaerobier. Die Vergiftungen treten überwiegend nach dem Verzehr von Eingemachtem, unzureichend geräuchertem oder gepökelttem Fleisch oder ungenügend sterilisierter Dosenahrung auf. Der Keim selbst ist hitzelabil und wird durch Kochen denaturiert. Die Sporen sind hitzeresistent und gehen bei unzureichender Sterilisierung (erforderlich sind 30 Minuten bei 120 Grad Celsius im Dampfsterilisator) nicht zugrunde. Das Toxin selber ist jedoch ebenfalls sehr hitzeempfindlich und wird durch 10 minütiges Kochen vollständig inaktiviert. Allerdings sind 1/100 mg des Toxins ausreichend um einen Menschen zu töten. Damit gehört Botulinustoxin mit zu den stärksten bekannten biologischen Giften überhaupt.

Durch die Aufnahme des Toxins kommt es zur Hemmung der Acetylcholinausschüttung an den cholinergen Synapsen und motorischen Endplatten, da Botulinustoxin eine zinkabhängige Protease blockiert, die die Fusion mit der Zellmembran und die Zielortbestimmung der acetylcholinhaltigen Vesikel reguliert. Dieser Wirkmechanismus wurde erst 1993 entschlüsselt.

Die Vergiftungserscheinungen beim Botulismus reichen von leichten Störungen bis hin zum Tod innerhalb von 24 Stunden. Dabei erweist sich besonders der Verlauf beim A-Toxin als besonders bedrohlich, mit rascher Lähmung der Atem- und Extremitätenmuskulatur. Dieser Typ ist vorwiegend in den USA anzutreffen. Beim Typ B treten hauptsächlich die vegetativen Symptome in den Vordergrund. Der Typ B ist in Europa am häufigsten.

Nach Aufnahme des Toxins kommt es infolge der neuromuskulären Blockade zu neurologischen Ausfällen. Häufig sind die Hirnnerven betroffen: Doppelbilder, Akkomodationsstörungen, Ptose, Schluck- und Sprachstörungen. Es kann zu symmetrischen Lähmungserscheinungen bis hin zur lebensbedrohlichen Atemlähmung kommen. Mundtrockenheit und Harnverhaltung sind die Zeichen der gehemmten cholinergen autonomen Übertragung. Clostridium botulinum produziert neben dem Botulinustoxin noch andere Toxine (z.B. C2 Toxin oder C3Exoenzyme), deren Wirkungen im Vergiftungsbild des Botulismus enthalten sind.

Als Sonderformen beobachtet man noch den Botulismus des Kleinkindesalters und den Wundbotulismus. Bei Säuglingen tritt die Erkrankung auf, wenn sie Clostridien sporen aufnehmen (z.B. im Honig). Wegen der besonderen Verhältnisse im Darm von Säuglingen bis

6 Monaten können die Sporen dort auskeimen und das Toxin produzieren. Das klinische Bild reicht dann vom Trägerzustand ohne Symptome bis zur fatalen, dem plötzlichen Kindstod ähnlichen Erkrankung.

Der Wundbotulismus entsteht durch Produktion und Absorption von Toxin von einer mit Clostridium botulinum kontaminierten Wunde. Nach 4 bis 14 Tagen treten neurologische Symptome und evtl. Fieber auf. Gastrointestinale Symptome fehlen meist.

Eine durchgemachte und überlebte Botulinusintoxikation hinterläßt trotz hoher Antigenität des Toxins keine Immunität, da die zur Vergiftung ausreichenden Stoffmengen für eine Antikörperbildung nicht ausreichend sind.

In Deutschland ist der Botulismus selten. Zwischen 1976 bis 1990 wurden zwischen 8 und 61 Erkrankungen im Jahr gemeldet. In Deutschland ist bereits der Verdacht auf Botulismus meldepflichtig.

Die folgende Darstellung enthält Symptome die bisher in Erkrankungsfällen in einen unmittelbaren Zusammenhang mit der Botulismusintoxikation gestellt wurden, also das toxikologische Bild des Botulismus. Dieses Symptomensammlung soll die Basis für eine Arzneimittelprüfung des potenzierten Toxins und erste klinische Erfahrungen am Krankenbett sein.

Symptome

Psyche

1. Wach und ansprechbar trotz fortschreitender Lähmung der Extremitäten und der Atemmuskulatur.
2. Starke innere Unruhe; er verlangte bald ins Bett, bald wieder in den Sessel.
3. Der Patient wirkt verlangsamt.
4. Somnolenz.
5. Schläfrigkeit.
6. Benommenheit.
7. Als hätte man einen Kater oder wie betrunken.
8. Unlust.
9. Abgeschlagenheit, Desinteresse, mangelndes Beharrungsvermögen.
10. Man bemerkt an ihm einen widernatürlichen Zorn.
11. Ausgeprägte Furcht davor Flüssigkeiten zu schlucken, aus Angst zu ersticken. Fast wie bei Hydrophobie.

Schwindel

12. Schwindel, müde und benommen.
13. Besonders morgens beim Aufstehen Gefühl von Ohnmacht und Schwäche.

Kopf

14. Sinusitis maxillaris acuta.
15. Gehirnödem.
16. Einpressen der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum.
17. Gefühl, als wolle sich die Hirnhaut streifenweise vom Gehirn lösen, worauf er starke Kopfschmerzen fühlte (in der Reconvalenz).
18. Haarausfall in großer Menge (in der Reconvalenz).

Augen

19. Akkomodationsstörungen.
20. Ptosis.
21. Fehlende Konvergenzreaktion.
22. Motilitätsstörungen.
23. Nystagmus.
24. Endstellungsnystagmus.
25. Strabismus divergens.
26. Erweiterte Pupillen, die auf Licht nicht reagieren.
27. Unmöglichkeit die Augen zu öffnen.
28. Abducensparese.
29. Okulomotoriusparese.
30. Völlige Unfähigkeit die Augen zu bewegen.
31. Pupillenödem.
32. Verminderung oder völliges Fehlen der Tränensekretion, so daß die Patienten nicht mehr weinen können.
33. Gefühl, als wäre der Augapfel aus Eichenholz.

Sehen

34. Doppelbilder.
35. Doppelbilder beim Blick nach links.
36. Kann nichts Gedrucktes Lesen, bemerkt aber die Personen im Raum.
37. Nahe Gegenstände erscheinen verschwommen.
38. Schleier vor den Augen.
39. Lichtempfindlichkeit.
40. Sieht alles drei und vierfach.
41. Sieht mit dem rechten Auge alles kleiner, geröteter und heller, als mit dem linken Auge, mit dem er alles dunkler, farbloser, riesenhafter und entfernter sieht.

Ohren

42. Kein Ohrenschmalz erscheint mehr in den Gehörgängen.
43. Die eustachische Röhre zeigt Zeichen der Austrocknung.
44. Die Haut des äußeren Gehörganges ist pergamentartig trocken.

Hören

45. Hyperakusis (selten).

Gesicht

46. Schlaffe Gesichtszüge.
47. Ausdruckslosigkeit des Gesichtes.
48. Verarmtes Mienenspiel.
49. Lähmung des Nervus facialis.
50. Blässe des Gesichtes.
51. Schwäche der Kaumuskulatur.
52. Sein Kiefer kommt ihm wie gelähmt vor; er ist nicht imstande zu beißen.

Mund

53. Mundtrockenheit.
54. Sprachstörungen.
55. Schluckstörungen.

- 56. Unmöglichkeit zu schlucken.
- 57. Völliger Stimmverlust.
- 58. Die Zunge fühlt sich schwer an.
- 59. Entzündungen im Mund.
- 60. Trockene, borkig belegte Zunge.
- 61. Kann die Zunge nicht herausstrecken.
- 62. Die Seitwärtsbewegung der Zunge ist unmöglich.
- 63. Starker Speichelfluß bei beatmeter Patientin, so daß sie dauernd abgesaugt werden muß.
- 64. Übermäßige Speichelproduktion.
- 65. Zähflüssiger Speichel.
- 66. Trockenheit der Mundschleimhaut.
- 67. Verwaschene Sprache.
- 68. Stark gelb belegte und trockene Zunge.
- 69. Braungelb belegte, noch etwas feuchte Zunge.
- 70. Wenn er morgens den Mund mit Wasser spült, wird das Wasser wie Milch; auch bemerkte er morgens in seinem Mund kleine weiße Klümpchen, wie geronnene Milch.

Hals

- 71. Quälende Trockenheit im Hals.
- 72. Halsschmerzen.
- 73. Halsentzündung.
- 74. Geröteter Rachenring.
- 75. Lähmung des Gaumensegels.
- 76. Kratzen und Wundgefühl im Hals.
- 77. Lähmung der Pharynxmuskulatur.
- 78. Feste Speisen können nur unter Schwierigkeiten geschluckt werden.
- 79. Konstriktionsgefühl im Hals.
- 80. Gefühl wie von einem Schleimpfropf im Hals.
- 81. Es tritt die größte Hemmung im Schlingen ein. Die Speiseröhre wird zur toten, bewegungslosen Röhre, in der die Flüssigkeiten ohne Zusammenziehung mechanisch zum Magen laufen und bei der geringsten Bewegung wieder heraufkommen.
- 82. Kontrastmitteldarstellung: Hypotone Motilitätsstörung.

Äußerer Hals

- 83. Schwäche der Halsmuskulatur.
- 84. Verlust der Kopfkontrolle bei Säuglingen.
- 85. Die großen Halsvenen schwellen an, die Carotiden sinken mehr zusammen.

Magen

- 86. Übelkeit.
- 87. Erbrechen.
- 88. Starkes Erbrechen.
- 89. Völlegefühl.
- 90. Magendrücken.
- 91. Unstillbarer Durst.
- 92. Großes Hungergefühl, aber die Schluckstörungen hindern am Essen.
- 93. Sodbrennen.
- 94. Erbrechen von einer Flüssigkeit, die eine Farbe wie von schwarzem Kaffee hatte.
- 95. Erbrechen blutartiger Substanzen.
- 96. Sistieren der Magenschleimproduktion.

97. Eine handbreite Entzündungsstelle in der Nähe der Cardia (mehrfach beobachtet).

Abdomen

- 98. Ileus.
- 99. Subileus.
- 100. Spärliche Darmperistaltik.
- 101. Keine hörbaren Darmgeräusche.
- 102. Bauchschmerzen.
- 103. Gespanntes Abdomen.
- 104. Oberbauchkrämpfe.
- 105. Aufgetriebenes Abdomen.
- 106. Meteorismus.
- 107. Völliges Fehlen der Schleimproduktion im gesamten Darmtrakt.
- 108. Der Ausführungsgang der Gallenblase ist verschlossen. Die Gallenblase strotzend mit Galle gefüllt.
- 109. Vermehrte Gallesekretion der Leber.
- 110. Ohne Hitze zu empfinden wollte er die Bettdecke nicht mehr auf sich legen und zeigte großen Zorn.
- 111. Röntgen: Spiegelbildung, stark geblähtes Colon.

Rectum

- 112. Überwiegend Verstopfung, aber auch Diarrhoe.
- 113. Diarrhoe, gefolgt von hartnäckiger Verstopfung.
- 114. Verstopfung bei Säuglingen.
- 115. Der After fühlt sich ganz schlaff an.
- 116. Nach dem Stuhlgang Gefühl großer Erschöpfung und Schwäche.

Stuhl

- 117. Die Exkremeente erscheinen in Form harter Kugeln.

Blase

- 118. Harnverhaltung.
- 119. Die Blase ist voll, dennoch kann er nicht Urinieren.
- 120. Prall gefüllte Blase. Schwierigkeiten beim Beginn des Wasserlassens.
- 121. Hochstehende Blase.
- 122. Der Urin kann nur stehend und anfänglich mit großen Schwierigkeiten gelassen werden.
- 123. Die Urinsekretion wird äußerst vermehrt.
- 124. Häufiges Urinlassen, aber gehemmt und schmerzhaft, nur in Tropfen.

Urin

- 125. Kalter Urin.

Männliche Genitalien

- 126. Potenzstörungen.
- 127. Die ganze Krankheit über verspürt er nichts von Samenfeuchtigkeit. Der Hodensack ist schlaff herabhängend, die Eichel vertrocknet, glasartig.
- 128. Die Testikel schwinden, besonders der rechte.

Larynx und Trachea

- 129. Große Heiserkeit.

- 130.Schmerzen im Kehlkopf.
- 131.Die Stimme wird heiser, kloßig.
- 132.Schwach und klanglos.
- 133.Völlige Stimmlosigkeit.

Atmung

- 134.Atemlähmung.
- 135.Oberflächliche Atmung.

Husten

- 136.Reizhusten.
- 137.Unfähigkeit zu Husten.

Auswurf

- 138.Hustet immer wieder dünne Häutchen aus.

Brust

- 139.Beklemmung in der Brust.
- 140.Verschleimte Atemwege.
- 141.Retrosternale Schmerzen.
- 142.Substernales Brennen.
- 143.Lungenhämorrhagie.
- 144.In den Bronchien und der Luftröhre findet man bei der Sektion einen blutigen Schleim aus den arteriellen Gefäßen ausgeschwitzt.
- 145.Lungenödem.
- 146.Tod durch Lungenlähmung.
- 147.Das Herz wird in seine Bewegung äußerst geschwächt und der Herzschlag ist nicht mehr zu fühlen, obwohl die Arterien der Extremitäten ganz schwach schlagen.
- 148.Gefühl wie von Leere in der Herzgegend, wenn er auf der linken Seite liegt.
- 149.Sectionsbefunde: Die Lungen sind mit dunklen Punkten durchsprengt. Lungen grünlich blau, von lederartiger Konsistenz. Braun marmorierte Lunge. Starke Entzündung in den Herzhöhlen.

Rücken

- 150.Starke Abmagerung der Extremitäten, die Rückenmuskulatur bleibt nahezu unbeeinträchtigt.

Extremitäten

- 151.Symmetrische Lähmungen.
- 152.Schwächegefühl, mit herabgesetztem Muskeltonus an Armen und Beinen.
- 153.Schwäche so ausgeprägt, daß Patient gewaschen und gelagert werden muß.
- 154.Wadenschmerzen.
- 155.Koordinationsstörungen.
- 156.Tetraplegie.
- 157.Trockenheit der Hände.
- 158.Reflexe bleiben meist erhalten.
- 159.Unfähigkeit die Arme zu heben.
- 160.Das Gefühl in den Fingerspitzen verschwindet (wahrscheinlich wegen des schwachen Kreislaufs).

- 161. An den Füßen, besonders den Fersen, bildet sich eine ganz harte, völlig empfindungslose, wahre Hornmatte.
- 162. In den Handflächen wird die Haut spröde und hart.
- 163. Solange der Vergiftete noch lebt, bemerkt man keine Muskelrigidität, die aber sogleich nach dem Tod eintritt.
- 164. Ödematöse Schwellung der Füße.

Schlaf

- 165. Vermehrte Traumtätigkeit.
- 166. Ungestörter Schlaf oder Schlaflosigkeit.
- 167. Der Mensch hat nächtlichen Schlaf, aber keine Träume mehr.

Fieber

- 168. Unerklärliches Fieber über 38 Grad.

Schweiß

- 169. Schweiß fehlt.
- 170. Schweiß erscheint auch auf heiße Bäder nie.

Haut

- 171. Trockenheit und Kälte der Haut.
- 172. Trockene und warme Haut.
- 173. Sistieren der Schweißproduktion.
- 174. Die Haut fühlt sich trocken an.
- 175. Die Haut wird gänzlich trocken und leichenartig kalt.

Allgemeines

- 176. Gefühl, als würde eine Erkältungskrankheit beginnen.
- 177. Ohnmacht.
- 178. Große Schwäche.
- 179. Der Säugling wird zu schwach um an der Brust zu trinken.
- 180. Eher langsamer Puls.
- 181. Tachykardie.
- 182. Hypotonie, der Blutdruck sinkt systolisch unter 100 mmHg.
- 183. Kollaps. Blutdruck 65/45 mmHg.
- 184. Die Abmagerung ist äußerst stark, am meisten im Gesicht.
- 185. Es treten nie sensorische Störungen auf (taktile Reize, Schmerz und Temperaturempfinden bleiben immer erhalten)..
- 186. Man bemerkt die ganze Krankheit über, daß immer am Morgen Verschlechterung eintritt. Gegen abend sind alle seine Leiden etwas geminderter.
- 187. Die Besserung schreitet von oben nach unten fort.

Laborparameter (evtl. jedoch nur aufgrund von Begleiterkrankungen)

- Anstieg von GOT, GPT Gamma GT und Bilirubin.
- Elektrolytveränderungen.
- Abfall des Quickwertes.
- Hb erniedrigt.
- Leukozytose.

Technische Untersuchungen

Elektromyographie:

Typischerweise ist bei der Elektromyographie bei einzelner, supramaximaler Stimulation die Amplitude des Muskelaktionspotentials vermindert. Bei zweifachen oder wiederholten supramaximalen Stimuli mit Frequenzen von 25-50 Impulsen pro Sekunde steigt die Amplitude des Muskelaktionspotentials deutlich an.

EKG

Im EKG deutliche Veränderungen der T-Welle: niedrige, flache oder biphasische T-Wellen.

Krankheitsbilder, die einer Botulinusintoxikation ähnlich sein können:

Lambert Eaton Syndrom (bei Bronchialcarcinom)

Guillain-Barré Syndrom

Myastenia gravis

Solaninvergiftung durch Kartoffeln

Cerebrovaskuläre Erkrankungen, die das Versorgungsgebiet der Ateria basilaris im Mittelhirnbereich betreffen.

Vergiftung mit Kohlenmonoxid, Bariumkarbonat, Methylchlorid, Methylalkohol, organischen Phosphatverbindungen und Atropin.

Diphtherische Polyneuritis.

Hypothyreoidismus

Poliomyelitis

Hirnstammzcephalitis

Trichinose.

Konventioneller Einsatz von Botulinustoxin als Therapeutikum:

Horizontaler Strabismus: Durch Injektion von Botulinustoxin in die Augenmuskeln. Vertikaler Strabismus spricht auf die Therapie schlechter an.

Dystonie (Generalisierte oder fokale unwillkürliche Muskelkontraktionen und bizarre Verdrehungen des Körpers, einzelner Gliedmaßen oder des Halses -Tortikollis): Injektion von Botulinustoxin A in die betroffenen Muskeln bei segmentaler Dystonie.

Blepharospasmus: Injektion in die betroffenen Gesichtsmuskeln.

Literatur:

Henze, T, Prange, H.W. „Botulismus mit besonders schwerer Verlaufsform durch Toxintyp A“, Dtsch. Med. Wochenschr., Vol.108 (5), 1983, 185-187

Kerner, J. „Neue Beobachtungen über die in Würthemberg so häufig vorkommenden tödtlichen Vergiftungen durch den Genuß geräucherter Würste.““ Tübingen, G.F. Osiander, 1820

Montecucco C. „Clostridial Neurotoxins“ Springer 1995

Neu, I. „Neurologische Symptome bei Intoxikationen“, MMW, Vol. 122, 1980, 1365-1370

Richert, S., R. Haenah, A Müller-Jensen „Leichte Verlaufsform einer Botulinusintoxikation“ Dsch med. Wschr. 100 (1975), 2395-2397

Staiger-Sanzenbacher, Regine „Verlauf und Therapie von 40 Botulismusintoxikationen“, Diss. 1994 TU München

Stocker, Edgar „Neurologische Syndrome, Differentialdiagnose und Therapie des Botulismus“, München, Diss 1980

Storch, H. „Botulismus in Bayern“, Med Diss. Uni Würzburg 1978

Anschrift: Dr. med. Thomas Quak, Tulbeckstr. 19, 80339 München.