

# Chemische Feitelijkheden

editie 56 | nr 247 | juni 2008

DE CONTEXT Glad dankzij bacterieel gif

DE BASIS Boodschappers geblokkeerd

DE DIEPTE Halsstarrige zenuwen

AUTEUR: ARTHUR VAN ZUYLEN

## BOTOX



### Een gif met meerdere gezichten

Ooit zat schoonheid alleen van binnen, maar die tijd ligt ver achter ons. Tegenwoordig wordt alles uit de kast gehaald in de strijd tegen veroudering, variërend van simpele crèmes tot *extreme makeovers* bij de plastisch chirurg. Ergens in het midden van dit spectrum zit een behandeling met Botox – de bekendste merknaam van botulinetoxine. In de natuur is dit bacteriële gif de bron van botulisme, in schoonheidsklinieken wordt het in verdunde vorm ingezet tegen rimpels.

Naar schatting wordt wereldwijd al meer dan een miljard dollar per jaar uitgegeven aan antirimpelbehandelingen met het gif. Bij het 'botoxen' worden kleine spiertjes in het gezicht verlamd door een serie goed geplaatste prikken. Het resultaat: een strakke en gladde huid. Tijdelijk weliswaar, want de rimpels keren weer terug als het gif na enkele maanden is uitgewerkt.

Minder bekend is dat botulinetoxine al veel langer wordt gebruikt bij patiënten met bepaalde neurologische aandoeningen, waaronder schrijfkramp, een 'draainek' en spasticiteit. De research op dit klinisch relevante terrein staat gelukkig niet stil.

#### In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: De achtergronden van de huidige schoonheidscultus en botulinetoxine. Hoe gevaarlijk is dit bacteriegif eigenlijk? Wat zijn de alternatieven?
- De Basis: Botox blokkeert boodschappermoleculen in onze zenuwen. Hoe werkt dat precies?
- De Diepte: Lang voordat botulinetoxine doordrong tot de beautyklinieken werd het al gebruikt voor de behandeling van neurologische aandoeningen. Welke? En wat zijn de nieuwste ontwikkelingen?

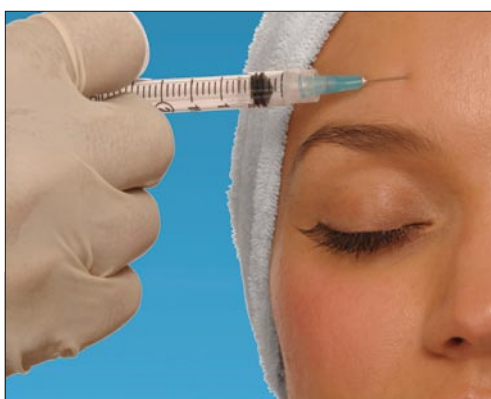
Met de jaren komen ook de rimpels. Maar ziedaar **botulinetoxine**, een van de giftigste stoffen op aarde. Dit bacteriële gif kan de natuur foppen: het trekt rimpels tijdelijk strak, zodat wordt voldaan aan het moderne schoonheidsideaal.

# Glad dankzij bacterieel gif

Als mannen ouder worden gaan ze allemaal op Clint Eastwood lijken, schreef een journalist ooit. Het tragische is dat ook vrouwen die ouder worden op Clint gaan lijken, voegde hij eraan toe. Het blijft psychologie van de koude grond, maar in een notendop geeft het de huidige schoonheidscultuur weer. Een cultus waarin vooral vrouwen er eeuwig jong uit moeten blijven zien. Een cultus ook die sterk wordt aangejaagd door de media, die Hollywoodsterren of tv-personalities altijd en overal met een gladde huid afbeelden. Dat heeft een nieuwe paradox gecreëerd die vroeger ondenkbaar was: actrices van 40 jaar of ouder zien er tegenwoordig meestal jonger uit dan toen ze nog 30 waren.

Hoe spelen de Nicole Kidmans van deze wereld dat klaar? In de eerste plaats via chirurgische ingrepen, die overigens lang niet meer alleen voorbehouden zijn aan rijke beroemdheden. Dat liet filmmaker Sunny Bergman in 2007 haarfijn zien in haar schokkende documentaire *Beperkt houdbaar*, waarin gezonde tieners onder andere een borstvergroting cadeau kregen van hun ouders.

Een deel van de ogenschijnlijke verjonging komt echter uit een potje. En dan hebben we het niet over *anti-aging* crèmes en dergelijke, waarvan de werking op zijn



*Botoxen, botoxte, gebotoxt...* zelfs de Dikke Van Dale kent het werkwoord dat synoniem is geworden met een rimpelloos gezicht.

zachtst gezegd ter discussie staat. Nee, we hebben het hier over injecties met verbindingen die rimpels laten verdwijnen. De markt voor de zogeheten *fillers* die groeven in de huid opvullen is sinds 2000 verdubbeld en bedraagt wereldwijd naar schatting 450 miljoen dollar per jaar. Dat valt in het niet bij de omzet van botulinetoxine, bij het grote publiek beter bekend als Botox – de merknaam waaronder marktleider Allergan het aan de man (of vooral: de vrouw) brengt. Inmiddels wordt in de westerse wereld jaarlijks voor meer dan 1 miljard dollar aan botulinetoxine gebruikt bij antirimpelbehandelingen, zo

heeft de Amerikaanse beroepsvereniging voor plastisch chirurgen becijferd.

## DODELIJK

Botox en het vergelijkbare Dysport van het Britse bedrijf Ipsen bevatten botuline neurotoxine A, zoals het officieel heet. Deze verbinding behoort tot de giftigste natuurlijke stoffen op aarde. De dodelijke dosis bedraagt ongeveer 200 tot 300 picogram per kilogram lichaamsgewicht. Anders gezegd: 15 nanogram is al funest voor een volwassene van 75 kilo. Bij mensen (en dieren) kan het gif botulisme veroorzaken, zo ontdekte de Duitse arts Justinus Kerner toen hij in 1822 de klachten analyseerde van patiënten met deze vergiftiging. Als eerste wist hij toen een verband te leggen tussen de ziekteverschijnselen en botulinetoxine A.

Pas in 1895 achterhaalde de Belgische onderzoeker Emile Pierre Marie van Ermengem de bron van het toxine: de staafvormige bacterie *Clostridium botulinum*. Na 1919 werden verschillende andere botulinetoxines geïdentificeerd; tot nu toe zijn er zeven verschillende varianten van het gif bekend. Hoewel Justinus Kerner al direct na zijn ontdekking speculeerde dat het toxine mogelijk therapeutische toepassingen had, zou het tot laat in de jaren vijftig van de vorige eeuw duren voordat de Canadese neurofysioloog Vernon Brooks dit idee weer oppikte. Hij stelde voor botulinetoxine te gebruiken om overactiviteit van bepaalde spieren tegen te gaan. In 1989 keurde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) botulinetoxine A goed voor de behandeling van scheelzien (*strabismus*) en 'dystone' oogleden (*blefarospasme*). Pas veel later, in 2002, volgde de goedkeuring voor cosmetische doeleinden.

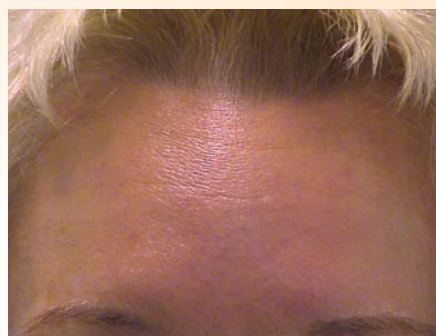
## TOXINEVARIANTEN

merknaam	fabrikant	type botulinetoxine
Botox	Allergan Inc, VS	A
Dysport	Ipsen Ltd, GB	A
Xeomin	Merz Pharmaceuticals, D	A
NeuroBloc	Solstice Neurosciences Inc, VS	B



Behalve Botox zijn er ook vergelijkbare middelen van andere fabrikanten, gebaseerd op botulinetoxine A of B. Xeomin staat in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel.

## VOOR EN NA



Wie een beetje googelt komt op internet talloze voor-en-na foto's tegen van mensen (voornamelijk vrouwen) die behandeld zijn met botulinetoxine. Dergelijke kappersplaatjes zijn de lingua franca geworden van schoonheidsklinieken, die cliënten maar al te graag overhalen tot een Botox-behandeling. Kassa, want na zo'n vier à vijf maanden is het gif uitgewerkt en keren de rimpels weer terug. Nieuwe injecties zijn dan nodig, want de natuur is onverbiddelijk.

De kosten van een behandeling verschillen per kliniek en hangen bovendien sterk af van het aantal plekken waar het toxine moet worden ingespoten. Ter indicatie: de prijs van de eenvoudigste behandeling door een betrouwbare aanbieder begint bij circa 200 à 250 euro per keer.

## KRAAIENPOOTJES

Sindsdien is de populariteit van botulinetoxine-injecties sterk gestegen. Ze helpen tegen zogeheten mimische rimpels in het gezicht: fronsrimpels en gewraakte kraaienpootjes 'verzachten' erdoor. Daartoe moet het gif rechtstreeks ingespoten worden in de onderliggende gezichtsspieren, die daardoor als het ware verlamd raken. Het duurt enkele dagen voordat dit zichtbaar is en daarna houdt het effect een maand of vier aan – soms langer. Hoe het lichaam het ingespoten botulinetoxine precies onwerkzaam maakt is nog niet helemaal duidelijk. Maar dat het gebeurt staat vast: de spieren krijgen bij het verdwijnen van het toxine langzaam hun functie terug en de mimische rimpels tonen vervolgens weer hun ware gezicht.

Een botox-behandeling is veilig doordat botulinetoxine in gezuiverde en sterk verdunde vorm wordt toegediend. De belangrijkste bijwerkingen die kunnen optreden zijn bloeditstoringen (blauwe plekken) en zwellingen. Verder geldt dat overdaad schaadt: bij een onjuiste dosering in een bepaalde spier kun je bijvoorbeeld hangende oogleden krijgen. En een al te kwistig gebruik van botulinetoxine kan de expressie van iemands gezicht veranderen – kijk maar eens naar foto's van een lachende Nicole Kidman.

## VERBETEREN

Voor de populaire pers blijft botoxen een dankbaar onderwerp. Zo verschenen de afgelopen jaren verhalen over Botox-parties, feestjes waar mensen hun rimpels konden laten wegsputten. Het

## BOTOXPRODUCTIE



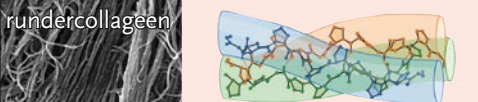
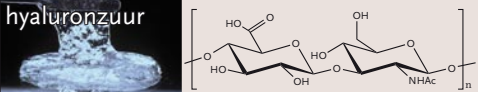


Botulinetoxinepreparaten worden langs biologische weg verkregen door *Clostridium botulinum*-bacteriën onder gecontroleerde omstandigheden te kweken. Binnen 36 uur beginnen de bacteriën botulinetoxine uit te scheiden. Na 72 uur is de maximale concentratie van het gif bereikt, waarna de bacteriën worden gedood met behulp van een zuur. Vervolgens centrifugeert men het botulinetoxine af en laat men het gif een serie zuiveringsstappen ondergaan, ondermeer via ionenwisselaar-chromatografie. Afhankelijk van de producent wordt het gezuiverde botulinetoxine vervolgens gemengd met een fysiologische zoutoplossing (0,9 procent NaCl) of een lactose-oplossing en wordt humaan serum albumine toegevoegd als stabilisator.

gros van de behandelingen vindt echter plaats in gespecialiseerde privé-klinieken.

Eind 2007 deed de Consumentenbond een test onder ruim 75 klinieken die antirimpelbehandelingen aanbieden. Volgens de bond kan er in deze branche nog veel worden verbeterd. Zo schoot de voorlichting over de risico's van behandelingen veelal tekort. De grootste pijn zat overigens niet bij de botulinetoxine-behandelingen, maar bij de vulmiddelen. Verschillende klinieken bleken nog steeds zogeheten permanente fillers te gebruiken, terwijl die worden afgeraden door zowel de Inspectie voor de Volksgezondheid als door de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie. Ze geven kans op problemen en er is nog weinig bekend over de risico's op de langere termijn. Bovendien zijn ze niet zonder schade te verwijderen wanneer het resultaat niet naar wens is.

De Consumentenbond pleit dan ook voor een centrale registratie van complicaties tijdens en na rimpelbehandelingen. Verder vindt de bond dat dit soort vulmiddelen onder de geneesmiddelenwetgeving moet vallen; dan is uitgebreid onderzoek naar de risico's en bijwerkingen immers verplicht vóórdat de fillers op de markt verschijnen.

## VULLERS ALS ALTERNATIEF

naam	structuur	karakteristieken
rundercollageen		Rundercollageen is het hoofdbestanddeel van Zyderm, dat in 1981 als eerste <i>filler</i> goedkeuring kreeg van de FDA. Ontwikkeld door Stanford University, waar men collageenvezels uit koeienhuiden wist te extraheren en deze enzymatisch splitste.
hyaluronzuur		Sinds 1994 op de markt. Hyaluronzuur is een natuurlijke polymeer van de disacchariden D-glucuronzuur en D-N-acetylglucosamine. Het zuur wordt na injectie relatief snel afgebroken.
polyacrylamide		Polyacrylamide vormt in combinatie met hyaluronzuur een gel met een langere levensduur dan zuiver hyaluronzuur.
calciumhydroxyapatiet	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Basis van de semi-permanente filler Radiesse, sinds eind 2006 goedgekeurd door de FDA. Calciumhydroxyapatiet bestaat uit microbolletjes met calcium, die niet alleen als vulstof werken maar ook de aanmaak van collageen zouden stimuleren.
polymethylmethacrylaat		Polymethylmethacrylaat is de bouwsteen van de permanente filler ArteFill, die in oktober 2006 door de FDA is goedgekeurd. Het mengsel bestaat uit microbolletjes in een gel van rundercollageen; menselijke enzymen kunnen het niet afbreken.

De werking van botulinetoxine berust op een slimme interactie met ons zenuwstelsel. Het gif voorkomt dat de neurotransmitter **acetylcholine** signalen kan overbrengen van zenuwcellen naar spiercellen.

# Moleculaire boodschappers geblokkeerd

**B**otulinetoxine is een even groot als complex macromolecuul, dat is opgebouwd uit verschillende eiwitten. Het macromolecuul bestaat uit een toxisch en niet-toxisch deel, die beide weer uit twee afzonderlijke eiwitten bestaan. Bij het giftige deel gaat het om een zogeheten 'zware' en een 'lichte' keten, die bijeen worden gehouden door een zwavelbrug. Deze S-S-binding is belangrijk voor de biologische werking van het neurotoxine.

In de natuur komen behalve botulinetoxine A nog zes andere varianten voor van het bacteriële gif. Ze zijn vernoemd naar de opeenvolgende letters in het alfabet: B t/m G. De verschillen tussen deze varianten zitten in de volgorde van de aminozuren, die zowel binnen de giftige als de niet-giftige componenten van elkaar afwijken.

## CASCADE

**H**et bacteriële gif werkt op de zenuwen. Letterlijk, want botulinetoxine beïnvloedt de signaaloverdracht van zenuwen naar spieren. Wanneer een spier moet worden aangespannen geven onze hersenen een signaal door aan het zenuwstelsel. Via onze zenuwcellen reist zo'n prikkel ofwel actiepotentiaal (in feite een minieme verandering van elektrische spanning) richting de spier in kwestie. Aangekomen bij de overgang tussen de zenuw en de spier – de synaps – moet het signaal worden doorgegeven aan de spiercellen, zodat die zich kunnen samentrekken.

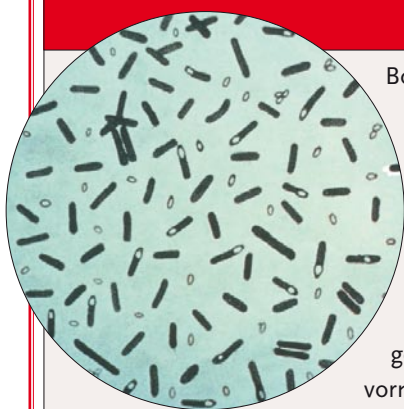
Voor deze overdracht gebruikt ons lichaam de neurotransmitter acetylcholine. Dit kleine boodschappermolecuul ligt opgeslagen in *vesicles*, een soort bolletjes die qua structuur heel veel weg hebben van het celmembraan. Ze bestaan uit een

dubbele laag lipiden waarin zich allerlei eiwitten bevinden die stoffen naar binnen of buiten kunnen transporteren. Via deze cellulaire pompen stromen calciumionen onder invloed van de actiepotentiaal de vesicles binnen. Het gevolg is een cascade van biochemische reacties, waarbij de vesicles richting membraan bewegen en daarmee fuseren. Hierdoor komt de inhoud van de bolletjes vrij in de synapspleet. Als de acetylcholinemoleculen vervolgens via een 'sleutel-slot'-principe koppelen aan receptoren op de spiercellen is de signaaloverdracht een feit.

## RITSSLUITING

**E**en cruciale rol bij het fuseren van de vesicles en het celmembraan spelen de zogeheten SNARE-eiwitten (acroniem voor *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion Attachment protein REceptor*).

## BOTULISME

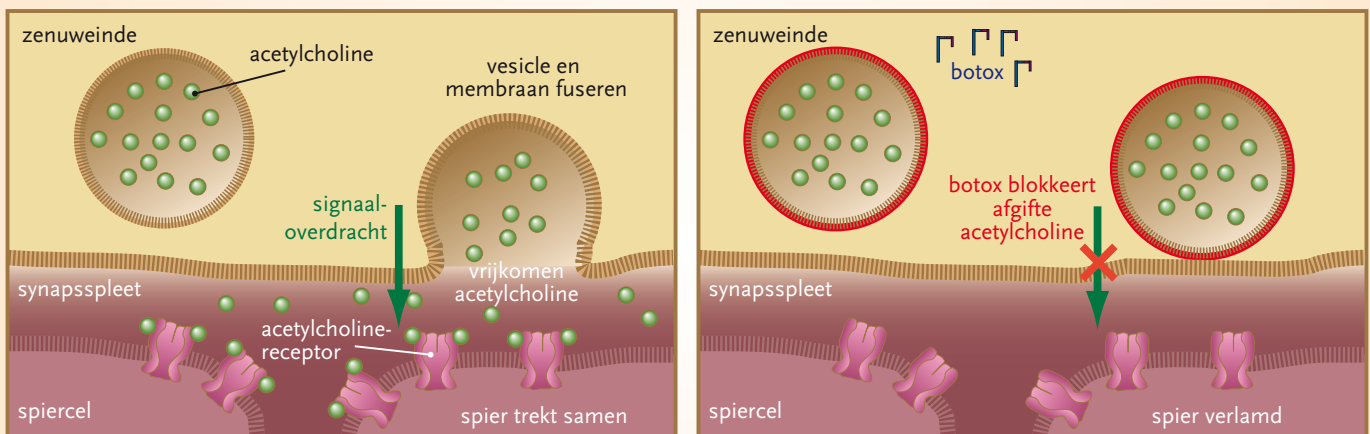


Botulinetoxine wordt in de natuur geproduceerd door *Clostridium botulinum*, een anaërobe staafvormige bacterie die sporen kan vormen. Deze sporen zijn goed bestand tegen verhitting, waardoor de bacterie kan overleven in voedsel dat verkeerd is geconserveerd. Verse producten vormen echter geen gevaar. Goed verhitte producten zijn eveneens veilig, want het toxine wordt vernietigd bij een temperatuur van 75 à 80 °C. Gebeurt dat niet, dan kunnen na het eten van besmet voedsel vergiftigingsverschijnselen optreden. Toen vroeger de hygiëne nog te wensen overliet, was botulisme een gevreesde vergiftiging

die gepaard ging met maagklachten, dubbelzien en in het ergste geval verlamingsverschijnselen en de dood. Mensen zijn gevoelig voor de neurotoxines A, B, E en F, terwijl dieren botulisme kunnen krijgen van type C en D.

Dankzij de sterk verbeterde procesbeheersing en hygiëne komt botulisme in westerse landen nog maar sporadisch voor bij mensen. Wel zie je bij de introductie van nieuwe technologieën of producten vaak een piek in het aantal geregistreerde botulismegevallen. Een voorbeeld hiervan is het geurig maken van olijfolie met knoflook of verse kruiden; in dit anaërobe milieu kunnen de sporen zich ontwikkelen en het toxine produceren. Vooral in het zuiden van Italië heeft dit tot tientallen gevallen van botulisme geleid. Overigens komt bij dieren (met name vissen en watervogels) botulisme geregeld voor, vooral tijdens warme zomerperioden.

## HOE WERKT BOTOX?



Botulinetoxine grijpt in op de overdracht van signalen van zenuwcellen naar spiercellen. De lange keten van het toxine zorgt ervoor dat het gif kan binden aan de synaps van een zenuwcel. De korte keten gaat vervolgens het uiteinde van de zenuwcel in

en blokkeert daar moleculen die het transport verzorgen van acetylcholine naar de synapsspleet. Hierdoor wordt de prikkeloverdracht naar de spier verstoord en raakt zo'n spier verlamd.

Gesimplificeerd zou je kunnen zeggen dat deze eiwitten werken als een moleculaire ritssluiting, die ervoor zorgt dat de lipide bilaag van de vesicle opent en opgaat in de zustermoleculen van het zenuwcelmembran.

Onder normale omstandigheden althans, want in aanwezigheid van botulinetoxine liggen de zaken heel anders. Het bacteriële gif grijpt namelijk in op de SNARE-eiwitten en voorkomt daarmee dat acetylcholine-moleculen in de synapsspleet terechtkomen.

Dit verloopt via een tweetrapsraket: in eerste instantie bindt het botulinetoxine via zijn zware keten aan bepaalde glycoproteïne-receptoren op de buitenkant van het zenuwuiteinde. Vervolgens gaat de lichte keten van het neurotoxine de zenuwcel in en knieft het bepaalde SNARE-eiwitten. Hierdoor wordt het transport van

de vesicles richting membraan een halt toegeeroepen, waardoor er geen acetylcholine-moleculen vrijkomen en er dus ook geen zenuwprikkel wordt doorgegeven. Ergo: de spier wordt verlamd.

## THERAPEUTISCHE TOEPASSING

De verschillende varianten van botulinetoxine binden allemaal aan dezelfde glycoproteïne-structuren en blokkeren stuk-voor-stuk de cholinerge synaps. Hun *target* binnen de zenuwcel verschilt echter: botulinetoxine A, C en E grijpen in op het SNARE-eiwit SNAP25, terwijl B, D en F ingrijpen op het membraaneiwit synaptobrevine (kortweg VAMP, *Vesicle Associated Membrane Protein*). Alleen botulinetoxine A en B zijn als medicijn toegelaten op de markt; de verwante toxines worden wel getest op therapeutische toepassing, maar tot nu toe lijkt dat nog te weinig vruchten af te werpen.

Overigens werken onderzoekers ook aan varianten van botulinetoxine A waaruit de niet-giftige eiwitten zijn gestript. Deze 'gezuiverde' varianten van het gif zouden het immuunsysteem van de ontvanger minder snel aanzetten tot afweerreacties.

## TEGENGELUID

Gezien de lage doses waarin het gif wordt gegeven en de lokale toediening in spieren gelden therapieën met botulinetoxine als bijzonder veilig. In het voorjaar van 2008 haalden onderzoekers van de universiteiten van Padua en Pisa echter het nieuws met een tegengeluid.

In het wetenschappelijke tijdschrift *Journal of Neuroscience* lieten de Italiaanse neurowetenschappers en biochemici zien dat het bacteriële neurotoxine wel dege-

lijk aan de wandel kan gaan. Althans, in ratten. Bij proefdieren die botulinetoxine A ingespoten hadden gekregen in hun huid, troffen de onderzoekers het gif drie dagen later ook aan in de hersenen. Het gif nestelde zich in het deel van het rattenbrein waar zich het langetermijngeheugen bevindt en was daar zes maanden later nog steeds aanwezig.

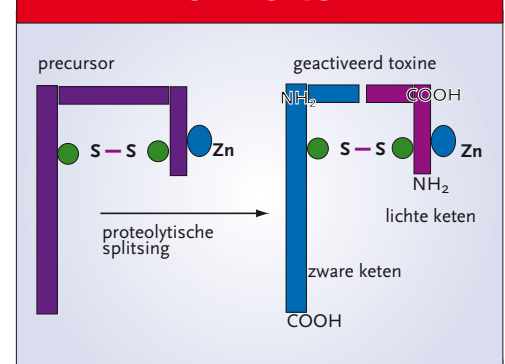
Wat dit betekent voor de mens blijft koffiedik kijken. Ratten en mensen zijn immers niet zomaar met elkaar te vergelijken. De Italiaanse onderzoekers pleiten in ieder geval voor nieuwe studies naar neurologische schade van botulinetoxines bij de mens. Hun tegenstanders, waaronder ook producenten van het bacteriële gif, zetten echter kanttekeningen bij de uitkomsten, die in strijd lijken met eerdere studies. Wordt ongetwijfeld vervolgd.

## EIWITSTRUCTUUR



Driedimensionale structuur van botulinetoxine, een complex macromolecuul dat bestaat uit een mix van eiwitten. Slechts een deel daarvan is daadwerkelijk giftig voor mens en dier.

## SPLITSING



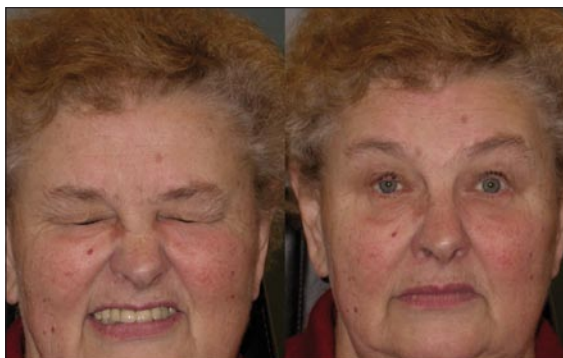
Het biologisch actieve deel van botulinetoxine wordt in eerste instantie aangemaakt als één enkele keten van 150 kiloDalton. Deze wordt vervolgens gesplitst in een lichte en een zware keten (van respectievelijk 50 en 100 kiloDalton). Een disulfide-brug houdt de twee ketens bij elkaar.

Al sinds begin jaren tachtig wordt botulinetoxine gebruikt om **neurologische problemen** te behandelen. Het gaat om aandoeningen waarbij spieren onwillekeurig samentrekken door overmatige zenuwactiviteit.

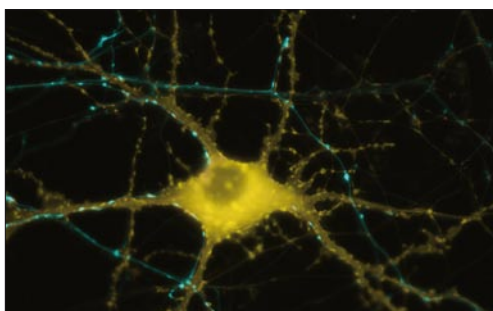
# Halsstarrige Zenuwen

De meeste mensen kijken er tegenwoordig niet meer van op als iemand botulinetoxine-injecties ondergaat om rimpels rond de ogen te verdoezelen. Hoe anders lag dat begin jaren tachtig, toen de Amsterdamse oogarts Paulus de Jong botulinetoxine introduceerde in het Wilhelmina Gasthuis (een voorloper van het AMC). De Jong had het gif gekregen van zijn Amerikaanse collega Alan Scott, die in 1980 als eerste botulinetoxine toediende bij patiënten met *strabismus*, ofwel scheelzien. Voor deze patiënten betekende het middel een uitkomst, want ze konden eindelijk weer vrijwel normaal kijken. En let wel: zonder ingrijpende operatie.

Al snel bleek dat botulinetoxine ook bruikbaar was voor andere aandoeningen. *Blefarospasme* bijvoorbeeld, het onwillekeurig samentrekken van de ooglidspieren. De ogen zélf mankeren dan niets, maar in het ergste geval zijn patiënten 'functioneel blind' doordat ze ongewild hun ogen dichtknijpen. Mensen die voorheen nauwelijks iets zagen konden dankzij botulinetoxine weer een normaal leven leiden. Botox is voor deze patiënten dus geen luxe, maar een medische noodzaak.



Foto's van een patiënt met *blefarospasme*, vóór en na behandeling met botulinetoxine. Nadat het gif in de *orbicularis oculi* is gespoten, wordt de verkramping van deze ooglidspieren opgeheven en blijven de ogen geopend.



Na De Jong introduceerde AMC-neuroloog Hans Speelman de botulinetoxine-behandeling in neurologisch Nederland. Al meer dan 10 jaar worden er vanuit het AMC jaarlijks botulineworkshops gegeven voor neurologen uit het hele land.

## VERSTOORDE BALANS

**B**lefarospasme behoort tot de zogeheten dystonieën, ziekten die gekenmerkt worden door onwillekeurige spieraanspanningen. Alle dystonieën hebben één ding gemeen: overmatige activiteit van de zenuwen, waardoor spieren gaan samentrekken. Voorbeelden zijn schrijfkrimp, onwillekeurige draaibewegingen van het hoofd (*torticollis spasmodica*, een 'draainek') en spasmen van het bovenlichaam of de beenspieren. Patiënten kunnen die spierbewegingen zelf niet onderdrukken.

De precieze oorzaak van dystonieën is onduidelijk. Soms houden de klachten verband met een hersenziekte, zenuwletsel of een beknelde zenuw. Maar dat zijn uitzonderingen – in veruit de meeste gevallen zijn er bij een patiënt geen aanknopingspunten te vinden om de dystonie te verklaren. Tot diep in de jaren tachtig van de vorige eeuw beschouwden sommige artsen het dan ook als een psychosomatische aandoening.

Inmiddels weet men gelukkig beter: een dystonie is géén geestesziekte en géén spierziekte, maar een neurologische aandoening waarbij de balans in de hersenen is verstoord.

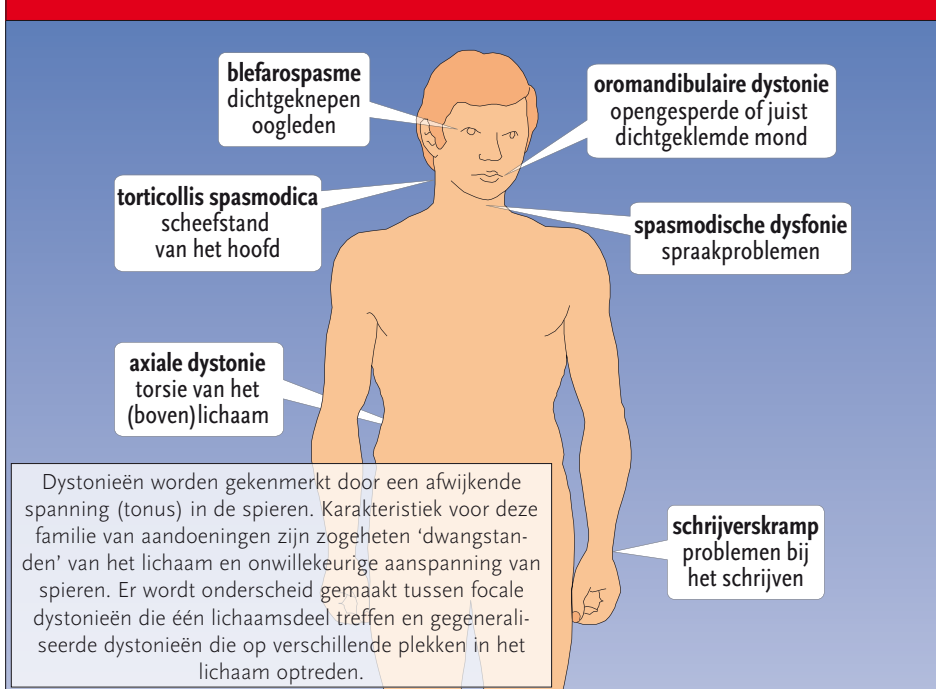
De bron ligt bij de basale kernen die diep in de hersenen liggen en die betrokken zijn bij het regelen van onze motoriek. Wanneer een spier zich moet gaan aanspannen wordt een signaal gegeven door de hersenschors en bepaalde structuren in de hersenstam. Normaal gesproken hebben de basale kernen dan een remmende (ofwel modulerende) invloed op de spierspanning, maar bij dystoniepatiënten is die invloed veel kleiner. Hoe dat komt is onduidelijk. Maar het gevolg is dat de zenuwsignalen die de spiercellen aansporen de overhand krijgen, waardoor spieren als het ware van slag raken. Botox kan dan uitkomst bieden doordat het de overactieve spieren verlamt.

## LEVENSLANG

**N**aar schatting lijden in Nederland circa 15.000 mensen aan een dystonie. Vóór de komst van botulinetoxine kregen deze patiënten medicijnen als Artane (trihexyphenidyl, een anti-Parkinson middel) en Rivotril (een benzodiazepine dat ingrijpt op de zenuwen), maar die hielpen slechts bij een klein deel van de patiënten en hadden vaak hinderlijke bijwerkingen. Inmiddels worden jaarlijks 5.000 à 6.000 dystoniepatiënten behandeld met botulinetoxine. Het is een behandeling voor het leven: het gif haalt immers alleen de symptomen weg en niet de oorzaak van de aandoening. Bovendien houdt het effect van een injectie slechts tijdelijk aan – net als bij de rimpelbehandelingen.

Botulinetoxine is sowieso geen wondermiddel. De dosis luistert erg nauw: te weinig gif levert geen noemenswaardige vermindering van de klachten op, terwijl

## ABC VAN DYSTONIEËN



te veel gif leidt tot slappe spieren en functieverlies. Bovendien werkt botulinetoxine door nog onduidelijke oorzaken niet bij alle patiënten. Ook heeft het soms ongewenste bijwerkingen, zoals slikstoornissen bij mensen met torticollis. In ernstige gevallen ondergaan dystoniepatiënten als alternatief een operatie waarbij bepaalde zenuwbanen worden doorgesneden. Dat is een risicovolle ingreep, want als daarbij de verkeerde zenuwen worden geraakt kan het middel erger zijn dan de kwaal. Een ander alternatief is 'diepe hersenkern stimulatie' van de hersenen. Bij deze behandeling (al langer bekend bij Parkinson-patiënten) prikt een neurochirurg op de OK de basale kernen aan met een naald; vervolgens wordt daar een klein elektrisch stroompje op gezet om de kernen te activeren.

## SPASTICITEIT

Eind 2007 promoveerde gezondheidswetenschapper Vanessa Scholtes aan de Vrije Universiteit in Amsterdam op een bijzondere botulinetoxinestudie. Zij onderzocht het effect van het gif bij kinderen met cerebrale parese (CP), een hersenbeschadiging die vlak voor of rond de geboorte optreedt. Jaarlijks worden er in Nederland circa 300 kinderen met deze aandoening geboren. Ongeveer 80 procent van deze patiëntjes heeft last van spasticiteit. Hierdoor hebben zij moeite met bewegen; de meeste kinderen hebben dan ook problemen met hun loopvaardigheid.

Scholtes en haar team gaven een groep CP-patiënten (in leeftijd variërend van vier tot twaalf jaar) een combinatiebehandeling. De kinderen kregen botoxinjecties in hun beenspieren, gevolgd door een periode van drie maanden intensieve fysiotherapie. Deze aanpak bleek binnen enkele weken vruchten af te werpen: ondanks hun beperking konden de kinderen makkelijker opstaan en zich soepeler bewegen. Bovendien nam de lengte van hun spieren toe, terwijl de stijfheid van die spieren afnam. Als hun lichaam na drie maanden eenmaal gewend was aan de nieuwe spierbalans gingen de patiënt-

jes significant beter lopen. Het gunstige effect van deze behandeling hield minimaal een jaar aan.

De crux is volgens Scholtes dat niet alleen botulinetoxine wordt gegeven. Juist de combinatie met fysiotherapie levert gezondheidswinst op voor kinderen met de aandoening. Een schaduwzijde van de behandeling is echter de prijs: wanneer meerdere spieren in beide benen behandeld moeten worden, zijn er per patiënt ongeveer vijf flesjes botulinetoxine nodig. Bovendien gaat het om een behandeling die ondere narcose moet plaatsvinden, want er worden al gauw gemiddeld 10 tot 18 prikken in de beenspieren van een patiënt gezet. Zonder narcose zou dit te pijnlijk kunnen zijn.

Mede daarom onderzocht de Amsterdamse promovendus of het effect van de behandeling vooraf te voorspellen zou zijn. Factoren als het geslacht, de ernst van de spasticiteit of de plek van de motorische beperkingen blijken niet van invloed op de uitkomst van de therapie. Alleen de leeftijd lijkt bepalend: oudere kinderen reageren beter op de behandeling dan jonge kinderen. Al zit daar een grens aan, want na de puberteit heeft de gecombineerde behandeling van botox en fysiotherapie veel minder zin. Het lichaam en dus ook de spieren zijn dan min of meer uitgegroeid, waardoor de lengte van de spieren niet meer zo makkelijk te beïnvloeden valt als bij jonge kinderen. Voor volgroeide patiënten met CP kan een operatie uitkomst bieden, waarbij net als bij dystoniepatiënten bepaalde zenuwbanen worden doorgesneden.

## EXIT ZWEETPROBLEMEN

Ogenschijnlijk lijkt het een wat vreemde eend in de bijt, maar botulinetoxine wordt ook gebruikt om overmatig transpireren tegen te gaan. Excessief zweeten, ofwel *hyperhidrosis*, komt voor bij circa 1 procent van de bevolking. De eenvoudigste behandeling gebeurt met crèmes die aluminiumverbindingen bevatten en die de kanaaltjes van de zweetklieren afsluiten en zo voorkomen dat zweet wordt uitgescheiden. Het effect daarvan wisselt echter sterk van patiënt tot patiënt. Chirurgisch ingrijpen is een nogal drastisch alternatief, dat bovendien littekens achterlaat.

Veel minder ingrijpend is het inspuiten van botulinetoxine vlak onder de huid van de oksels, handpalmen of voeten. Het toxine blokkeert vervolgens de acetylcholinesynapsen van het sympatische zenuwstelsel – het deel van ons autonome zenuw-



stelsel dat de zweetklieren aanstuurt. Hierdoor neemt de zweetproductie sterk af. Net als bij de antirimpelbehandelingen met Botox moet deze therapie wel om de paar maanden worden herhaald, anders verdwijnt het zweetremmende effect.

# Meer weten

## AANBEVOLEN LITERATUUR

- V. Gill, Here's the science bit, *Chemistry World*, 2007;4(7):54-58.
- Test: antirimpelklinieken, *Consumentengids*, nov. 2007, 38-41.
- D. Dressler, *Botulinum toxin therapy*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000.
- D. Dressler & R. Benecke, Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations, *Disability and Rehabilitation*, 2007;29(23):1761-1768.
- V. Scholtes, *The effectiveness of multilevel botulinum toxin type A and comprehensive rehabilitation in children with cerebral palsy*, proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 2007.

## AANBEVOLEN WEBSITES

- [www.nlm.nih.gov/medlineplus/botox.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/botox.html): botox-portal van Medline.
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Botulin\\_toxin](http://en.wikipedia.org/wiki/Botulin_toxin): wikipedia-pagina over botuline toxine.
- [www.food-info.net/nl/bact/clbot.htm](http://www.food-info.net/nl/bact/clbot.htm): infopagina van Wageningen UR over de *Clostridium botulinum*-bacterie en botulisme.
- [www.botoxcosmetic.com](http://www.botoxcosmetic.com): publiekssite van Botox-producent Allergan.
- [www.fda.gov/fdac/Features/2002/402\\_botox.html](http://www.fda.gov/fdac/Features/2002/402_botox.html): factsheet over botox van de Amerikaanse Food and Drug Administration.

## VOOR OP SCHOOL

1. Onder welke omstandigheden komt de veroorzaker van botulisme *Clostridium botulinum* voor in de vrije natuur? Welke voorzorgen neem je tegen besmetting?
2. Botox is een gif dat ook als geneesmiddel wordt gebruikt. Zoek nog een gifstof met een toepassing als medicijn en verklaar deze 'dubbelfunctie'. Wat is een beroemde uitspraak van Paracelsus in dit verband?
3. Welke varianten van botulinetoxine zijn er? Wat zijn de belangrijkste verschillen?



©2007 Independents Films Nederland, Amsterdam

'De Botox-methode', zo wilde succesregisseur Dick Maas zijn nieuwste inktzwarte komedie noemen. Een film over drie miljonairsvrouwen die hun tijd vooral doden in privé-klinieken, om zo hun lichaam blijvend jong te houden. Maar daarmee had de regisseur buiten de macht gerekend van Allergan, de Amerikaanse producent van Botox. Nadat dit bedrijf dreigde met een rechtzaak veranderde Maas prompt de titel van zijn film, die eind 2007 in première ging met de dubbelzinnige titel 'Moordwifven'.

4. Vergelijk de structuur van hyaluronzuur met die van collageen, amylose en amylopectine. Waardoor wordt hyaluronzuur relatief snel door enzymen afgebroken? Leg uit waardoor *ArteFill* niet door menselijke enzymen wordt afgebroken.
5. Op welke plaats in het lichaam komt hydroxyapatiet veel voor?
6. Wat is een handels- of consumentennaam voor PMMA? Hoe wordt PMMA bereid?
7. Maak een lijst met eisen waaraan permanente fillers om rimpels te behandelen moeten voldoen.
8. Welk aminozuur verzorgt de dizwavelbrug in botulinetoxine?
9. Leg uit wat de primaire, secundaire, tertiaire en quaternaire structuur is van eiwitten. Geef de helices en de bèta-plaatstructuur aan van botulinetoxine A.
10. Welke intermoleculaire bindingen spelen een rol bij de binding tussen botulinetoxine en de synaps van de zenuwcel?

## COLOFON

**Chemische Feitelikheden:** actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

**Redactie:**  
Alexander Duyndam (C2W)  
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)  
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)  
Gerard Stout (Noordelijke Hogeschool Leeuwarden)

**Basisontwerp:** Menno Landstra

**Redactie en realisatie:**  
Bèta Communicaties  
tel. 070-306 07 26  
[betacom@planet.nl](mailto:betacom@planet.nl)

**Fotoverantwoording:**  
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com)

**Uitgever:**  
Roeland Dobbelaer  
Bèta Publishers  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-444 06 00  
fax 070-337 87 99  
[info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

**Abonnementen opgeven:**  
Abonnementenland  
Antwoordnummer 1822  
1910 VB Uitgeest  
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)  
[aboservice@aboland.nl](mailto:aboservice@aboland.nl)

**Abonnementen:**

- papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet: (inclusief verzamelmap): € 75,- KNCV- en KVCV-leden: € 65,-
- alleen toegang tot digitaal archief op internet: € 60,- KNCV- en KVCV-leden: € 50,-

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

## BOTOX

editie 56  
nummer 247  
juni 2008

### Met dank aan:

- Dr. Marina De Koning-Tijssen  
Academisch Medisch Centrum  
[m.a.tijssen@amc.uva.nl](mailto:m.a.tijssen@amc.uva.nl)
- Dr. Vanessa Scholtes  
VU Medisch Centrum  
[vab.scholtes@vumc.nl](mailto:vab.scholtes@vumc.nl)
- Dr. Rijkelt Beumer, Wageningen  
Universiteit Researchcentrum  
[Rijkelt.Beumer@wur.nl](mailto:Rijkelt.Beumer@wur.nl)