

Botuliinin tie ruokamyrkytyksen aiheuttajasta lääkkeeksi

Botulinumtoksiini eli botuliini on tehokkain tunnettu luonnollinen myrkkä. Sen löytyminen ja valjastaminen lääkekäyttöön on yksi lääketieteen historian kiehtovimmista tarinoista. Kuten usein aiemminkin lääkekeksintöjen kehittämisessä, yhteensattumilla ja luovalla hulluudella on osuutensa myös botuliinin käyttöönotossa. Saksalaista lääkäriä ja romantiikan ajan runoilijaa Justinus Kerneria (1786–1862) voidaan pitää botulisman löytäjänä ja nykyaikaisen botuliinihoidon teoriapohjan luoja. Hoitojen varsinaisena konkretisoijana toimi yhdysvaltalainen silmälääkäri Alan Scott, joka 1980-luvulla onnistuneesti kokeili toksiinia karsastuksen hoitoon. Nykyisin, 190 vuotta Kernerin urauurtavien kokeilujen jälkeen, botuliinia käytetään hyvin laajalti erilaisiin aiheisiin aina liikehäiriöistä liialliseen hieneritykseen ja kosmetikasta virtsarakon ylitoimintaan, ja erilaisia käyttöaiheita lienee jo pitkälti toistasataa.

Botuliini on maaperässä ja vesistöissä esiintyvän sauvamaisen grampositiivisen, anaerobisia itiöitä tuottavan *Clostridium botulinum* -bakteerin erittämä neurotoksiini eli hermomyrkkä, joka aiheuttaa harvinaisen botulismina tunnetun sairauden (1). Toksiinin pääserotyyppejä tunnetaan nykyään kahdeksan (nimetty kirjaimin A–H), ja viimeisimmän H-tyyppin löytyminen julkaistiin vastikään (2, 3). Serotyypit tuottavat kukin omanlaistaan toksiinia, joilla on sama vaikutusmekanismi mutta hieman erilaiset vaikutusprofiilit. Serotyypit A, B, E ja F aiheuttavat ihmisille botulismia. Elimistössä toksiini sitoutuu hermo-lihasliitoksen presynaptiseen kalvoon ja heikentää määrääjäksi

tahdonalaisessa ja autonomisessa hermostossa sijaitsevien kolinergisten hermopäätteiden toimintaa estämällä asetyylikoliinin vapautumisen ja hermoimpulssin etenemisen (4). Toksiinin vaikutus vastaa lihaksen denervaatiota.

Botulisman yleisimmät muodot ovat elintarvikevälitteinen ja imeväisbotulismi, haava- ja suolistobotulismi ovat harvinaisempia (5). Alkuaireiden ilmaantuminen vie altistumisannoksen mukaan muutamasta tunnista joihinkin päiviin ja ne ilmenevät autonomisen hermoston oireina, pahoinvointina, oksenteluna ja vatsakipuna.

Sen jälkeen kehittyvät lihashalvausoireet, jotka alkavat aivohermoista: kaksoiskuvat, silmäterien laajentuminen, luomien

roikkuminen, nielemisvaikeus, hentoäänisyys, puhemotoriikan vaikeus ja kasvojen ilmeettömyys. Vaikeammassa muodossa seuraavat syljen ja hien erittymisen väheneminen, suolen ja virtsarakon lamaantuminen, etenevä yleinen lihasheikkous ja hengityslihasten halvaantuminen. Tajunta ja tuntoaisti säilyvät normaaleina (5). Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, ENMG-tutkimuksella todettuun presynaptisen transmission häiriöön sekä toksiinin osoittamiseen seerumista ja ulosteesta, epäillystä lähteestä ja joskus mahalaukun sisällöstä tai haavasta (6). Hoito on oireenmukaista. Vastamyrkkä on olemassa, mutta sitä on annettava mahdollisimman pian oireiden alkamisesta. Toipuminen kestää viikoista kuukausiin toksiinityypin ja -annoksen mukaan.

Sitä lähtien, kun ihminen alkoi säilöä ruokaa, ovat olosuhteet yleismaailmallisesti olleet

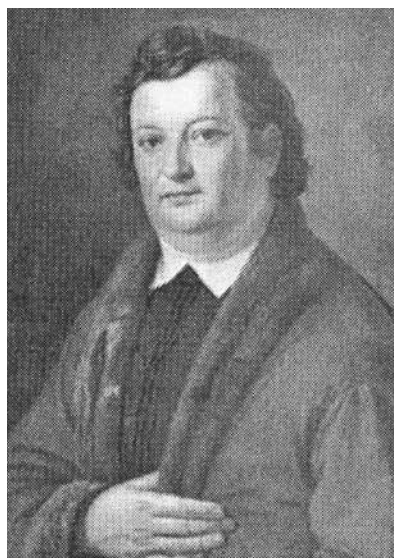
Botulismi-termi viittaa ruokamyrkytyksen yleisimpään historialliseen aiheuttajaan, makkaraan (lat. botulus)

otolliset *C. botulinum* -kasvulle esimerkiksi kinkussa, kalassa, makkaroissa ja vihanneksissa (1). Botulismiin yhteyttä puutteellisesti säilytettyyn ruokaan ei entisaikoina yleisesti tunnustettu, mutta on esitetty arveluja, että joidenkin poppamiesten käyttämä, anaerobisissa olosuhteissa verimakkaroista kuivattama ja potilaan kuoleman aiheuttanut jauhe sisälsi botuliinia. 1700-lukua edeltävissä lääketieteellisissä kirjoituksissa esiintyy mainintoja mahdollisesti ruoasta aiheutuneista myrkytyksistä. Näiden ajateltiin olevan *Atropa belladonna* -kasvin aiheuttamia, mutta ne saattoivatkin olla botulismia, koska oireina esiintyneet silmäterien laajentuminen, kuolemaan johtava lihashalvaus ja samanaikainen tajunnan säilyminen eivät sovi atropiini- myrkytykseen (1).

Botulismiin ja ruokamyrkytyksen yhteys löytyy

Eurooppaa koetelleiden Napoleonin sotien jälkeensä jättämä köyhyys johti maaseudulla elintarvikkeiden puhtaana valmistuksen laiminlyömiseen. Etelä-Saksassa Württembergin kuningaskunnassa puhkesi 1700-luvun lopulla lukuisia ruokamyrkytyksiä ihmisten syötyä säilökinkkua ja verimakkaraa. Lääkintäviranomaisten huomiota kiinnittivät myrkytyksen uhreilla esiintyvät samankaltaiset oireet, ja heinäkuussa 1802 Stuttgartin hallitus varoitti ihmisiä syömästä savustettuja verimakkaroita. Makkaroiden epäiltiin sisältävän syaanivetyä. Tübingenin lääketieteellisen tiedekunnan kollegio kyseenalaisti tämän teorian ja esitti aiheuttajaksi jotakin biologista myrkkyä. Elokuussa 1811 kollegio käynnisti laajat tutkimukset ja keräsi kuningaskunnan yleislääkäreiltä ruokamyrkytyksien selvitykset. Näin saatiin kokoon botulismiin ruoansulatuskanavan, autonomisen hermoston ja lihaksiston tyypioireita, mutta sairauden tarkempi tutkiminen jäi sikseen (1, 7).

Yksi raportoineista lääkäreistä, Justinus Kerner, kiinnostui asiasta. Hän keräsi omat havaintonsa monografiaksi ”Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste” eli vapaas-



Justinus ”Wurst” Kerner
(1786–1862).

ti suomennettuna ”Uusia huomioita Württembergissä yleisistä kuolemaan johtaneista savumakkaroiden käytöstä johtuvista myrkytyksistä” (8). Julkaisu sisälsi tarkat kliiniset oirekuvaukset 76 potilaasta, ja kirjoittaja toi uudelleen esille ajatuksen mahdollisesta aiheuttajasta, saastuneissa makkaroissa esiintyvistä biologisista toksineista. Myöhemmin Kerner esitteli 155 potilastapausta sekä eläimillä tekemiään tutkimustuloksia, joista hän päätteli myrkytävän hermoimpulssin etenemisen tahdonalaisessa ja autonomisessa hermostossa mutta jättävän tajunnan ja tunteiden normaalksi (9). Kerner uutti saastuneita makkaroita ja juotti nestettä muun muassa kissoille, hiirille, sammakoille, etanoille ja kaneille ja teki lopulta kokeita itsellään. Hän huomasi toksiinia muodostuvan anaerobisissa olosuhteissa ja jo pienen määrän sitä olevan erittäin myrkyllistä. Hän ehdotti, että sitä voisi käyttää hoitona erilaisissa hermoston yliaktiivisuuksissa, kuten Pyhän Vituksen tanssitaudin motorisessa hyperkinesiasissa (mahdollisesti korea), harhoissa ja rauhasen liikaerityksessä. Yritykset tuottaa toksiinia eläinrasvasta, rikistä ja kalsiumoksidista epäonnistuivat. Kerner sai lempinimen Wurst-Kerner ja bo-



Émile Pierre-Marie van Ermengem
(1851–1922).

tulismi tunnettiin Kernerin tautina. Termi botulismi yleistyi vasta 1900-luvulla ja viittasi ruokamyrkytyksen yleisimpään aiheuttajaan, makkaraan (lat. *botulus*) (1).

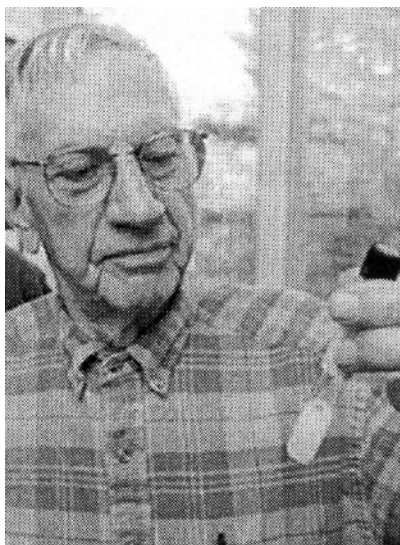
Botulismi ja *Bacillus botulinus*

Joulukuussa 1895 belgialaisessa Ellezellesin kylässä puhkesi Kernerin tautiepidemia hautajaisvieraiden syötyä savukinkkua. Sairastuneita oli 34, joista kolme menehtyi. Gentin yliopiston mikrobiologian professori Émile Pierre-Marie van Ermengem (1851–1922), mikrobiologian isän Robert Kochin oppilas, suoritti tapauksen lääketieteellisen tutkinnan ja yhdisti syödystä kinkusta ja uhrien kudoksista löytyneen pieneliön ja oireet toisiinsa (10). Hän eristi ja kasvatti bakteerikasvuston ja selvitti eläinkokeiden avulla, että oireet aiheutuvat kasvustosta eristetystä uutteenä. Ermengem nimesi bakteerin makkaramaisen ulkonäkönsä perusteella ”*Bacillus botulinukseksi*” ja tuotetun toksiinin botuliinimyrkyksi. Myöhemmin patogeeni sai uuden nimen *Clostridium botulinum*, ja toksiini ristittiin ”botulinumneurotoksiiniksi”. Serotyypit A–G eristettiin 1910- ja 1920-luvuilla, mutta vasta toisen

maailmansodan jälkeen englantilainen Burgen selvitti botuliinin tarkemman vaikutusmekanismiin, asetyylikoliinin erittymisen estymisen hermo-lihasliitoksen synapsirakoon (11, 12). Vaikutusmekanismiin tutkimuksiin on 1960–1990-luvuilla osallistunut myös suomaistaustainen Lundin farmakologian professori Stephen Thesleff (13). Pikkuhiljaa opittiin säilöämään elintarvikkeet tölkkeihin siten, että klostridikasvu inaktivoitui kuumennuksessa (kuumennuskäsittely tuhoaa bakteerin itiöt ja vegetatiivisolut) ja pH:n ollessa alle 4,0 (kuumennuksesta selvinneiden itiöiden kasvu ja toksiinintuotto estyy) (1).

Suunnitelmissa kemiallinen ase

Ensimmäisen maailmansodan aikana Saksassa syntyi ajatus botuliini A:n käytöstä biologisena aseena (14). Tämä vauhditti pyrkimyksiä puhdistaa toksiini levityksen kannalta sopivaan muotoon esimerkiksi hengitettäväksi aerosoliksi tai nesteisiin liuotettavaksi jauheeksi. Jauheen tuottamisessa onnistuttiin vasta 1920-luvulla Kaliforniassa. Toisen maailmansodan alussa biologisiin aseiden kehittämiseen aktivoituttiin uudelleen. Yhdysvalloissa Fort Detrickin salaisessa tukikohdassa Marylandissa tutkittiin useita erilaisia bakteereja ja toksiineja kemiallisiksi asevaihtoehtoiksi. Vaikka botuliinin sopivuutta tarkoitukseen epäiltiin (ei tartu ihmisestä toiseen, hidas ja epävarma levittämistapa, hidas vaikutusaika), Yhdysvaltain armeijan strategisessa johdossa päädyttiin suunnittelemaan käyttä kiinalaisia prostituoituja salakuljettamaan nuppineulan pään kokoisiin gelatiinikapseleihin piilotettua botulinumtoksiinia ylempiarvoisten japanilaisten upseereiden ruokaan tai juomalaseihin (14). Kiinan Chongqingissa kapseleita kehitettiin ensin aseihin, mutta kun ne selvisivät vahingoittumattomina, suunnitelma hylättiin. Myöhemmin aasien todettiin olevan luontaisesti vastustuskykyisiä botuliini A:lle (15). Fort Detrickin tutkijana toimineen Edward Schantzin (1908–2005) kollegoineen onnistui vuonna 1946 kehittää menetelmä tuottaa puhdistettua jauhemaista toksiinia rauhanomaisiin tutkimustarkoituksiin (16).



Edward J. Schantz
(1908–2005).



Alan B. Scott.

Nykyaikaisen botuliinihoidon alku ja kehitys

San Franciscon Smith-Kettlewell-silmätutkimusinstituutissa työskentelevä yhdysvaltalainen silmälääkäri Alan B. Scott etsi vaihtoehtoa karsastuksen leikkaushoidolle. Kokeiltuaan apinoilla erilaisia silmän liikuttajalihaksiin ruiskutettavia aineita (anesteetteja, alkoholia, entsyymejä, käärmeiden myrkkyyä) hän otti vuonna 1968 yhteyttä Schantziin ja pyysi saada kokeiltavaksi tämän valmistamaa botuliini A:ta (17). Scott hämmästyi aineen vaikutuksesta: muutaman pikogramman avulla sai ilman juuri minkäänlaisia haittavaikutuksia aikaiseksi halutussa lihaksessa pitkän, muutaman kuukauden ajan kestävä veltostumisen. Seurasi intensiivinen kokeilukausi botuliinin turvallisten ja toisaalta toksisten annosten määrittämiseksi. Saatuaan 1978 Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaiselta (FDA) luvan aloittaa botuliinihoitojen kokeilu ihmisillä Scott laajensi tutkimuksiaan karsastuksesta luomien ja kasvojen lihaskouristusten hoitoon. Vuonna 1989 FDA lopulta hyväksyi nämä botuliinihoidon virallisiksi käyttöaiheiksi (14, 17). Onnistuneiden hoitojen jälkeen botuliinin käyttöaiheet laajenivat nopeasti, ja nykyään käyttö muun muassa lihasdystonioi-

hin, spastisuuteen, vapinaan, migreeniin sekä syljen ja hien liikaeritykseen on arkipäivää (TAULUKKO) (18, 19, 20).

CP-vammaisten lasten varvaskävelyn pohjelijahoidot aloitti 1980-luvun lopulla yhdysvaltalainen lastenortopedi Andrew Koman (21). Hoitoja kokeiltiin myös muihin ylä- ja alaraajojen, selän ja niskan spastisiin lihaksiin. Aivan kuten aikuistenkin, lasten hoidot saavuttivat maailmalla laajan hyväksynnän ja käyttöaiheet laajenivat nopeasti. Kasvavien lasten ja nuorten hoitaminen vaatii näkemystä kokonaistilanteesta ja perehtymistä lapsilla käytettäviin annoksiin (22).

Yleisön tietoisuuteen botuliiniruiskeet ovat nousseet kosmeettisen käytön ansiosta. Kanadalainen silmälääkäri Jean Carruthers havaitsi 1987 luomikouristuspotilaiden ihoryppyjenkin siliävän botuliinihoitojen jälkeen. Yhdessä ihotautilääkärimehensä Alastair Carruthersin kanssa hän alkoi käyttää ohuella neulalla ruiskutettuja pieniä botuliiniannoksia ihoryppyjen hoitoon, ja he toivat markkinoille uuden kauneuskirurgisen toimenpidetekniikan (23). Varsinkin Yhdysvalloissa kasvoryppyjen hoidosta on tullut suosituin käyttöaihe, ja esimerkiksi vuonna 2009 hoitoja annettiin yli viisi miljoonaa (24).

TAULUKKO. Botuliinin nykyisiä käyttöaiheita.

Spastisuus (esim. CP-vamma, MS-tauti)
Perinnöllinen spastinen parapareesi
Fokaaliset dystoniat (esim. luomikouristus, kierokaula, kirjoituskouristus)
Spastisuuteen tai dystoniaan liittyvä kipuoire
Jännesiirtoihin ym. leikkauksiin liittyvä leikkauksen jälkeinen kipu
Idiopaattinen varvaskävely
Idiopaattinen synnynnäinen kierokaula
Myoklonia, nykimishäiriöt
Krooninen päivittäinen päänsärky (migreeni tai lihasjännitys)
Talipes equinovarus (kampurajalka)
Erb–Duchennen pareesi
Neurogeeninen virtsarakko
Spasmodinen äänihuulihalvaus
Liiallinen syljeneritys
Akalasia
Bruksismi
Essentiaalinen suulaen tremor
Krooninen idiopaattinen ummetus
Krooninen peräaukon haavauma
Fokaalinen liikkahikoilu

”Makkaramyrkystä” kaupparakkeinoille

A-botuliinivalmiste sai FDA:n hyväksynnän 1989. Kaksi vuotta myöhemmin kalifornialainen lääketehdas osti itselleen lääkkeen käyttöoikeudet, ja valmisteen nimeksi tuli Botox (1, 14). Uusi, vähemmän proteiinia sisältävä muoto tuli markkinoille vuonna 2000, ja vuonna 2002 esiteltiin erillinen kosmeettisiin hoitoihin tarkoitettu Botox Cosmetic, myöhemmin Vistabel (25).

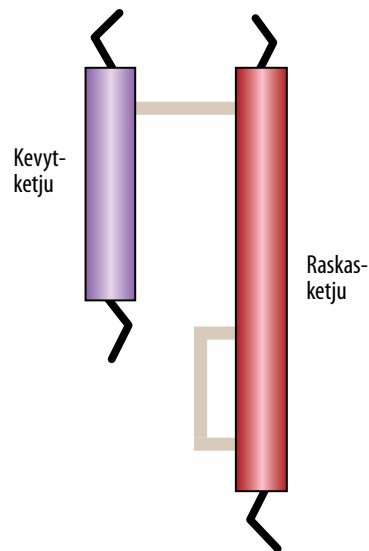
Isossa-Britanniassa 1980-luvun alussa Porton Down -laboratorioiden sotilaallinen mikrobiologiaosasto Peter Hambletonin johdolla kehitti toisenlaisen A-tyyppin botuliinin valmistusprosessin (26). Toksiinia annettiin kokeiltavaksi Moorfieldsin silmäsairaalaan ja National Hospital for Nervous Diseases -instituuttiin, joissa John Elston työryhmineen sovelsi Scottin aloittamaa hoitomenetelmää luomikouristukseen ja laajensi kokeiluja muiden dystonisten tilojen hoitoon (1). Yhteistyö johti 1991 brittiläisen botuliini A -valmisteen

Dysportin (sanoista ”dystonia” ja ”Porton”) syntyyn, josta 2009 kehitettiin kosmeettiseen käyttöön Azzalure (25). Vuonna 2005 tuli markkinoille A-tyyppin botuliini, josta on puhdistettu pois kompleksoivat proteiinit (Xeomin, Bocouture) (25).

Nykyisin kliinisessä käytössä ovat tyyppit A ja B, joista käytetään nimityksiä onabotulinumtoksiini A (Botox), abobotulinumtoksiini A (Dysport) ja inkobotulinumtoksiini A (Xeomin). B-tyyppin botuliinivalmiste eli rima-botulinumtoksiini B on Suomessa ja Euroopassa kauppanimeltään Neurobloc, Yhdysvalloissa Myobloc (27). Serotyyppejä C, E ja F tutkitaan, mutta lyhyt vaikutusaika rajoittaa niiden käyttöönottoa (1). Botuliini annostellaan niin sanottuina hiiriyksikköinä, jossa yksi yksikkö (KY) halvaannuttaa 50 % hiirien paleoista. Koska eri valmisteiden numeeriset annokset ovat erilaisia, on annostuksen tunteminen tärkeää, jotta käyttö on turvallista (27).

Mitä tiedämme botuliinin vaikutusmekanismista?

Toksiinit koostuvat raskaasta (H-ketju, 100 kDa) ja kevyestä (L-ketju, 50 kDa) ketjusta, joita yhdistää disulfidisiilita (kuva). Raskas-ketju kiinnittyy hermopäättelevyn solukalvon



KUVA. Botuliinitoksiinin rakenne. Toksiinit koostuvat raskaasta ja kevyestä ketjusta, joita yhdistää disulfidisiilita.

YDINASIAT

- ▶▶ Botulinumtoksiini eli botuliini on maaperässä ja vesistöissä esiintyvän *Clostridium botulinum* -bakteerin erittämä neurotoksiini, joka aiheuttaa harvinaisen botulismina tunnetun sairauden.
- ▶▶ Botuliini on tehokkain tunnettu luonnollinen myrky.
- ▶▶ Kohde-elimeen ruiskutettuna botuliini heikentää määrääjäksi tahdonalaisen ja autonomisen hermoston hermopäätteiden toimintaa estämällä asetyylikoliinin vapautumisen ja hermoimpulssin etenemisen.
- ▶▶ Botuliinista on saatu korvaamatonta apua usean neurologisen oireen, esimerkiksi fokaalisen dystonian hoitoon.

SV2C-reseptoriin (serotyypit A, E ja F) tai synaptotagmiinireseptoriin (serotyypit B ja G), minkä jälkeen toksiini kulkeutuu synaptisen rakkulan sisään ja solulimaan. Serotyyppien A ja E kevytketju pilkkoo solukalvon SNAP25-proteiinin, serotyyppien B, D, F ja G synaptobreviinin sekä serotyypin C SNAP25- ja syntaksiiniproteiinit, minkä jälkeen asetyylikoliinin erittyminen kolinergisessa hermolihaskuitoksessa estyy (28). Hermojen aktiopotentiaalin etenemättömyys aiheuttaa kullekin kohde-elimelle tyypillisen vasteen, kuten velttohalvauksen (paralysis flaccida) sileässä tai luustolihaksessa ja sylki- tai hienerityksen vähenemisen rauhasissa. Botuliini vaikuttaa liikehermojen lisäksi myös lihaskäämmissä, sympaattisen ja parasympaattisen hermoston preganglionisissa ja parasympaattisen hermoston postganglionisissa kolinergisissä hermopäätteissä (4). Botulinumtoksiini ei aiheuta hermo- tai lihassolun kuolemaa, vaan vioittunut hermoyhteys lihakseen palautuu ensin hermopäätteen versomisella, ja sitten hermopäätteet proteiinitason muutoksineen toipuvat ennalleen. Rotilla hermon toiminta in vivo alkoi uudelleen 28 päivän kuluttua hoidon jälkeen, ja täysi toipuminen saavutettiin 1528 91 päivää hoidon jälkeen (29). Tämä ilmenee

kliinisesti hoitovaikutuksen häviämisenä 3–6 kuukauden kuluessa.

Monilla toksiiniserotyypeillä on alatyyppejä, jotka eroavat aminohappojärjestykseltään ja siten vaikutuskohdaltaan ja -ajaltaan sekä aiheuttamaltaan oirekuvalta (28, 30). Helsingin yliopistossa toimii yksi maailman johtavista *C. botulinum* -tutkimusryhmistä, joka vastaa Suomen botulismidiagnostiikasta yhteistyössä THL:n kanssa. Ryhmä on tunnistanut uusia E-toksiinin alatyyppejä, joita esiintyy ainoastaan Suomessa sekä ensimmäisenä maailmassa kuvannut toksiinituotantoa estävän säätelytekijän *C. botulinum* -bakteerissa (31, 32).

Kerner totesi botulismipotilaidensa tuntoaistin säilyvän ennallaan. Viimeaikaisissa tutkimuksissa botulinumtoksiinia on tavattu tuntohermoissa. Botuliinin kipua vähentävään vaikutukseen kiinnitettiin huomiota, kun migreenistä ja dystoniasta kärsivien potilaiden lihasjännitystä hoidettaessa heidän särkynsä väheni, usein jo ennen lihasjänteiden heikkenemistä. Botuliinin kipua vähentävät mekanismit tunnetaan vielä puutteellisesti, mutta toksiinin ajatellaan vaikuttavan sekä perifeeriseen että sentraaliseen kipuherkkyyteen (33). In vitro- ja in vivo -rottatutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että botuliini vaikuttaa hermovälittäjäaineiden kuten glutamaatin, P-aineen (substance-P), kalsitoniinigeenin tuottaman peptidin (CGRP), noradrenaliinin, dopamiinin, adenosiinitrifosfaatin (ATP), gammaaminovoihapon (GABA) ja glysiinin eritysten säätelyn kautta (19, 30, 33, 34). Botuliini ei muuttanut rottien tuntoaistia tai kipukynnystä vaan vähensi yliherkistymistä kivulle, ja kipututkimuksia onkin laajennettu botuliinin ruiskutuksiin selkäydinnesteeseen (34).

Vaikka botuliinin sitoutuminen hermopäätteisiin on vahvaa, voi hoitoruiskeiden ylimääräinen sitoutumaton osuus kulkeutua hoide-tun alueen ulkopuolelle lihaskalvojen läpi tai verenkierroon mukana (4, 30). Tämä vaikutus voi olla toivottu tai ei-toivottu. Pitkään ajateltiin, että botuliini, jolla on suuri molekyyli-paino, ei kulje veri-aivoesteen läpi keskushermostoon. Radioaktiivisella aineella merkityn botuliinin on osoitettu kulkeutuvan ruiskutusalueelta (kissan pohjelihäs) 24–48 tunnin

kuluessa iskiashermaa pitkin retrogradisesti selkäydinhermojuuriin, mutta epäselväksi jäi, säilyttikö botuliini aktiivisuuttaan (35).

Katalyyttisesti aktiivisen botuliini A:n on vahvistettu kulkeutuneen keskushermostoon rotan kasvohermon aivorungossa sijaitsevaan motoriseen tumakkeeseen kolme päivää pu-
rentalihakruiskeen jälkeen. Taaksepäin kulkeutuminen pystyttiin estämään mikrotubulaarisen aksonaalisen kuljetuksen estävällä kolkisii-
nilla. Sama työryhmä ruiskutti botuliini A:ta rotan hippokampukseen, josta sen havaittiin kulkeutuvan vastakkaiseen hippokampukseen ja vähentävän 24 tunnin kuluttua sekä saman että vastakkaisen puolen hippokampuksen aktiiviteettia. Botuliinia ei tavattu muualta aivoista, vaan se kulki synapsiratoja pitkin ja pitäytyi kolinergisissä päätteissä. Antero- ja retrogradi-
nen sekä vastakkaiselle puolelle saman hermojuuren hermottamiin lihaksiin kulkeminen on sittemmin vahvistettu useassa tutkimuksessa, ja se näyttää olevan annosriippuvaista (30, 37, 38, 39, 40).

Vaikka botuliinin kulkeutuminen keskushermostoon vaikuttaa olevan yleistä, eivät tutkimukset tai kymmenien vuosien kliininen kokemus osoita, että tällä olisi negatiivisia vaikutuksia (4, 41). Päinvastoin, sentraalisen hermokulun säätely näyttäisi olevan keskeisen mekanismi botuliinin kipua vähentävässä

vaikutuksessa (34). Eläinmalleista saatu tutkimustieto suoraan keskushermostoon annetun toksiinin välittäjäaineen vapautumista muuntelevista vaikutuksista on avannut ainakin teoreettisia näköaloja epilepsian, skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön sekä Alzheimerin ja Parkinsonin tautien mahdollisiin uusiin hoitomuotoihin (42).

Lopuksi

Botuliini on tehokkain tunnettu luonnollinen myrky, jonka löytäminen ja valjastaminen lääkekäyttöön on yksi lääketieteen historian kiehtovimmista tarinoista. Justinus Kerner tuskin aikoinaan aavisti, että hänen unelmas-
taan käyttää ”makkaramyrkkyuutetta” hoitona erilaisissa hermoston yliihottumistiloissa, harhoissa ja rauhasen liikaerityksessä tulisi myöhemmin todellisuutta. Botuliinihoito on tuonut korvaamattoman avun useaan neurologiseen oireeseen. Pioneerien viitoittama tutkimus tämän kiehtovan ja yllätyksellisen toksiinin parissa jatkuu edelleen vilkkaana. Nähtäväksi jää, onko botuliini jonain päivänä käypää harhojen hoitoa, kuten Justinus Kerner ennusti. ■

* * *

Artikkelin henkilökuvat julkaistaan professori Frank Erbguthin luvalla.

HELI SÄTILÄ, lastenneurologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Päijät-Hämeen keskussairaala, lastenneurologinen yksikkö

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Allergan), luentopalkkio (Allergan, Janssen-Cilag),
koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Allergan)

Summary

The route of botulinum toxin from cause of food poisoning to medical remedy

Botulinum toxins are amongst the most poisonous substances known in nature. The discovery and development of this toxin into a medical remedy is one of the most fascinating stories in the history of medicine. German physician Justinus Kerner founded the theory of treating hyperactive disorders with botulinum toxin and Alan Scott was the one to make this happen successfully. Nowadays the toxin is widely used in different indications, and the research is still going on for discovering novel tools for treating e.g. pain.

KIRJALLISUUTTA

- Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008;115:559–65.
- Dover N, Barash JR, Hill KK, Xie G, Arnon SS. Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene. *J Infect Dis* 2014;209:192–202.
- Barash JR, Arnon SS. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis* 2014; 209:183–91.
- Dressler D. Botulinum toxin mechanisms of action. Kirjassa: Hallett M, Phillips LH, Schomer DL, Massey JM, toim. *Advances in Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier BV 2004, s.159–66.
- Kolho E, Lindström M, Forss N. Botulismi – vaikeasti tunnistettava sairaus. *Duodecim* 2012;128:1963–9.
- Lindström M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:298–314.
- Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53:1850–3.
- Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen: Osiander 1820.
- Kerner J. Das fettgift oder die fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart: Cotta 1822.
- van Ermengem E. Classics in infectious diseases: a new anaerobic bacillus and its relation to botulism. Originally published as "über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 1897;26:1–56. *Rev Infect Dis* 1979;1:701–19.
- Burke GS. Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 1919;4:555–70.
- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949; 109:10–24.
- Sellin LC, Thesleff S. Pre- and post-synaptic actions of botulinum toxin at the rat neuromuscular junction. *J Physiol* 1981;317:487–95.
- Kopera D. Botulinum toxin historical aspects: from food poisoning to pharmaceutical. *Int J Dermatol* 2011;50:976–80.
- Lovell SP. Of spies and stratagems. Englewood Cliffs: Prentice-Hall 1963, s. 86–8.
- Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997;40:317–27.
- Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin* 2004; 22:131–3.
- Lindberg L, Kanerva M, Pitkäranta A, ym. Silmä, nenä, suu, kurkku, kaula, kaikki muu – botuliinin käyttömahdollisuuksia. *Duodecim* 2011;127:2431.
- Soinila S, Haanpää M. Botuliini kivun hoidossa. *Duodecim* 2011;127:2425–30.
- Sotaniemi K. Botuliinin neurologiset käyttöaiheet aikuisilla. *Duodecim* 2011; 127:2409–14.
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993;13:489–95.
- Sätälä H, Vähäsarja V, Paavilainen P. Mitä annettavaa botuliinilla on lapsille? *Duodecim* 2011;127:2417–24.
- Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1168–70.
- Darlington AB. The Botox phenomenon. *Plast Surg Nurs* 2010;30:22–6.
- Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxin A (Xeomin): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol* 2012;19:385–9.
- Melling J, Hambleton P, Shone CC. *Clostridium botulinum* toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye (Lond)* 1988;2:16–23.
- Kaakkola S, Sätälä H. Botuliinia moneen vaivaan. *Duodecim* 2011; 127:2403–4.
- Montal M. Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem* 2010;79:591–617.
- de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3200–5.
- Akaike N, Shin MC, Wakita M, ym. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol* 2013;591:1031–43.
- Chen Y, Korkeala H, Aarnikunnas J, Lindström M. Sequencing the botulinum neurotoxin gene and related genes in *Clostridium botulinum* type E strains reveals orfx3 and a novel type E neurotoxin subtype. *J Bacteriol* 2007;189:8643–50.
- Zhang Z, Korkeala H, Dahlsten E, ym. Two-component signal transduction system CBO0787/CBO0786 represses transcription from botulinum neurotoxin promoters in *Clostridium botulinum* ATCC 3502. *PLoS Pathog* 2013; 9:e1003252.
- Aoch-Rojecky L, Lacković Z. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43:59–15.
- Aoch-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94:234–8.
- Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner HH. 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1976; 292:161–5.
- Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008;28:3689–96.
- Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, Rossi C, Rossetto O, Caleo M. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci* 2011;31:15650–9.
- Restani L, Giribaldi F, Manich M, ym. Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog* 2012;8:e1003087.
- Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J Physiol* 2013;591:1017–29.
- Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int* 2012;61:236–9.
- Alexiades-Armenakas M. Retrograde transport and transcytosis of botulinum toxin serotypes to the brain: analysis of potential neurotoxicity. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1006–7.
- Peng Chen Z, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel)* 2012;4:1196–222.