

O.P. Kreyden · M.L. Geiges · R. Böni · G. Burg
Dermatologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. Burg), Universitätsspital Zürich

Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament

Ein historischer Rückblick

Zusammenfassung

Botulinumtoxin (BTX), ein von Clostridium botulinum unter anaeroben Bedingungen gebildetes Neurotoxin, ist verantwortlich für den sogenannten Botulismus, eine meldepflichtige bakterielle Lebensmittelvergiftung. Der erste Fall von Botulismus trat 1735 auf. Eine Epidemie wütete im südlichen Deutschland 1793, wobei über die Hälfte aller durch Verzehr ungekochter Blutwürste Erkrankter zu Tode kamen. Der Begriff „Pharmakon“ leitet sich aus dem Griechischen ab (Heilmittel, Gift, Zaubermittel) und beinhaltet, dass ein Medikament in seinem Ursprung ein Gift ist. Theophrastus Bombast von Hohenheim bekannt als Paracelsus (1493/94–1541) erkannte diese Dualität, indem er den Satz „alle ding sind gift und nichts on gift; alein die dosis macht das ein ding kein gift ist“ prägte. Dr. Justinus Christian Kerner, romantischer Dichter und Amtsarzt in Baden-Württemberg, beschrieb 1817 die Symptome der Botulinumvergiftung, weswegen in dieser Zeit der Botulismus auch Kerner'sche Erkrankung genannt wurde. Bis kurz vor der Jahrhundertwende war die Ursache für die Lebensmittelvergiftung unklar. Van Ermengem gelang die Isolation des dafür verantwortlichen Erregers. Erst nach dem zweiten Weltkrieg konnte der genaue Wirkungsmechanismus von BTX nachgewiesen werden. Ende der siebziger Jahre setzte der Ophthalmologe Dr. Alan Scott das Toxin erstmalig zur Behandlung des Strabismus ein. Das Medikament wurde in der Folge zur Behandlung verschiedenster spastischer Muskeltonuserhöhungen angewandt, wie zum Beispiel dem Torticollis oder dem hemifazialen Spasmus. Es folgte die Behandlung von spastischen Sphinkteren in den verschiedenen Fachgebieten. Erst seit kurzer Zeit wird BTX auch erfolgreich zur Behandlung von protrusum fokalem Schwitzen

eingesetzt. Wir erstellen einen historischen Rückblick von der Entdeckung des Botulismus zu Beginn des 19. Jahrhunderts über die Forschung nach dem Wirkungsmechanismus Mitte des 20. Jahrhunderts bis hin zur klinischen Anwendung in jüngerer Zeit.

Schlüsselwörter

Botulinumtoxin · Geschichte ·
Kerner'sche Erkrankung ·
Hyperhidrose-Behandlung

Das Gift und dessen Wirkung

Der Begriff Botulismus stammt aus dem Lateinischen (botulus, die Wurst) und erinnert daran, dass diese Lebensmittelvergiftung nach Genuss von verdorbenen Würsten erstmalig beschrieben wurde. Die unter anaeroben Bedingungen vom grampositiven, stäbchenförmigen und begeißelten Bakterium Clostridium botulinum gebildeten thermoresistenten Sporen sind weit verbreitet und keimen rasch, wenn sie in luftabgeschlossene Nahrungsmittel gelangen, so in Würsten, Schinken, Fisch aber auch in Fleisch- und Gemüsekonserven. Da dieses Toxin nach heutiger Erkenntnis von einem Clostridium (Gattung der Bacillaceae) und nicht wie früher angenommen von einem Bazillus gebildet wird, spricht man auch von Botulinumtoxin, und nicht wie häufig gesehen von Botulinustoxin.

Als äusserst potenter Hemmer cholinergere Synapsen blockiert BTX im Bereich der muskulären Endplatte sowie der ekkrinen Schweißdrüsen den

Informationsfluss (Chemodenervation) [18], indem BTX die Ausschüttung von Azetylcholin (Ach) in der präsynaptischen Nervenendigung irreversibel hemmt. Die Wirkung ist allerdings deshalb nur von begrenzter Dauer, da später wieder neue Nerven einsprossen und neue synaptische Verbindungen geknüpft werden [1].

Bei einer akzidentiellen Vergiftung mit BTX kommt es 12–36 h nach Aufnahme des Toxins Kopf- und Gliederschmerzen, Trockenheit im Mund und Erbrechen, anschließend zu Lähmungen zuerst der inneren und äusseren Augenmuskeln (Akkommodationstörungen, Doppeltsehen und Ptose), dann der Schlundmuskulatur (Schluck- und Sprechschwierigkeiten), schließlich auch zu Miktionsbeschwerden und ausgeprägter Obstipation. Die Diagnose wird durch den Nachweis des Botulinumtoxins in Blut oder Stuhl gestellt. Bei einer Heilung erfolgt im Verlauf von Wochen die Rückbildung der Symptome in umgekehrter Reihenfolge. Der Tod kann früh bei Atemlähmung oder auch später infolge von Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonie) eintreten.

Von der Kerner'schen Erkrankung bis zur Entdeckung des Botulinumtoxins

Gemäss Dickson trat in seinen Ausführungen über den Botulismus im Jahre 1918 der erste Fall 1735 auf. Eine Epidemie wütete im südlichen Deutschland

Dr. O.Ph. Kreyden
Dermatologische Klinik des Universitätsspitals
Zürich, Gloriastraße 31, 8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: kreyden.derm.unizh.ch

Botulinumtoxin: from poison to medicine. A historical review

Abstract

Botulinumtoxin (BTX) is a neurotoxin produced from *Clostridium botulinum* under anaerobic conditions and is responsible for botulism, a notifiable, bacterial form of food poisoning. The first case of botulism is believed to have occurred in 1735. An epidemic in Southern Germany in 1793 claimed the death of over the half of those patients who had become ill through eating uncooked blood sausages. The term “pharmakon” is Greek and implicates that a drug originates from poison (potion, remedy). Theophrastus Bombast von Hohenheim known as Paracelsus (1493/94–1541) first described this duality with his dictum “alle ding sind gift und nichts on gift; alein die dosis macht das ein ding kein gift ist” (only the dose makes a remedy poisonous). In Baden-Württemberg in 1817, the poet and physician Dr. Justinus Christian Kerner described the symptoms of botulism, so that at this time botulism was also called Kerner disease. Until the turn of the century the reason for poisoning was not known. Van Ermengem succeeded in isolating the anaerobic bacterium causing botulism, but the specific mechanism of BTX was only established after the second World War. In the late seventies the ophthalmologist Dr. Alan Scott used BTX the first time in the treatment of strabismus. The drug was then used in the treatment of several muscle spasticities such as, for example, torticollis or hemifacial spasm. Only recently BTX has been successfully used for focal hyperhidrosis. We review the history of botulinum toxin from its discovery in the nineteenth century and the research into its effect in the middle of the 20th century up to its clinical use at the present time.

Keywords

Botulinumtoxin · History · Kerner’s disease · Hyperhidrosis treatment

Übersicht

1793, wobei über die Hälfte aller Erkrankten zu Tode kamen, nachdem sie geräucherte, nicht gekochte Blutwürste verzehrten (Abb. 1) [10].

1817 beschrieb Dr. Justinus Christian Kerner (1786–1862), romantischer Dichter und Amtsarzt in Baden-Württemberg, in den „Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde“ (Abb. 2) die Wirkung eines Giftes in verdorbenen geräucherten, aber nicht gekochten Würsten [19] (siehe Kasten). In dieser Zeit wurde der Botulismus auch Kerner’sche Erkrankung genannt. Kerner (Abb. 3) notierte bereits damals, dass dieses Toxin zu einem späteren Zeitpunkt wohlmöglich eine formidable Arznei zur Behandlung von Verkrampfungen ebenso wie zur Verringerung von übermäßigem Speichel-, Tränen- und Schweißfluss sein könnte.

Die Vorstellung, dass die epidemischen Krankheiten durch Ansteckung übertragen und durch Mikroorganismen (Samen oder winzige Tierchen) verursacht würden, wurde schon im 16. Jahrhundert von Fracastoro [13] postuliert, wurde aber von namhaften Wissenschaftlern bis Mitte des 18. Jahrhunderts verfochten. Dies insbesondere, da durch epidemiologische Erfahrung mit Gelbfieber, Flecktyphus und Cholera sich die Quarantäne als unwirksam erwiesen hatte. So ist es verständlich, dass

Kerner als Ursache für die tödliche Erkrankung Fettsäuren und nicht etwa Mikroorganismen verantwortlich machte. Nach einer lebendigen Ursache einer Erkrankung zu suchen, war durchaus nicht modern in einer Periode, in der der Glaube in die Chemie nahezu unbegrenzt war. Es war 1840 Friedrich Gustav Jakob Henle (1809–1885), ein Anatomieprofessor aus Göttingen und heute noch in der Medizin durch den Begriff der Henle’schen Schleife bekannt, der erneut parasitische Organismen beschrieb (*Contagium vivum*) und als möglicherweise krankmachend bezeichnete [17]. 20 Jahre später wies der Chemiker Louis Pasteur (1822–1895) die mikrobielle Gärung des Weines nach. 1882 entdeckte Koch (1843–1910), ein Schüler Henles, den Tuberkelbazillus und wurde deswegen 1905 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet [20]. Die Folgen, die sich aus der Bakteriologie ergaben, waren gewaltig. Denn zum ersten Male in der Geschichte der Heilkunde wurden die Ursachen zahlreicher Krankheiten bekannt, womit erstmalig eine kausale Therapie – zu Beginn zumindest ansatzweise – möglich war. 1897 konnte Pierre Marie van Ermengem (1851–1932), ein Schüler von Robert Koch, den dafür verantwortlichen Erreger isolieren und widerlegte somit die Fettsäuretheorie von Kerner [30]. Er



Abb. 1 ► Traditionelle Wursthherstellung in Süddeutschland um die Jahrhundertwende. Die Würste wurden geräuchert und anschließend bis zum Verkauf in der Wursterei aufgehängt. Berühmt war als Thüringer-Spezialität die Thüringer Rotwurst

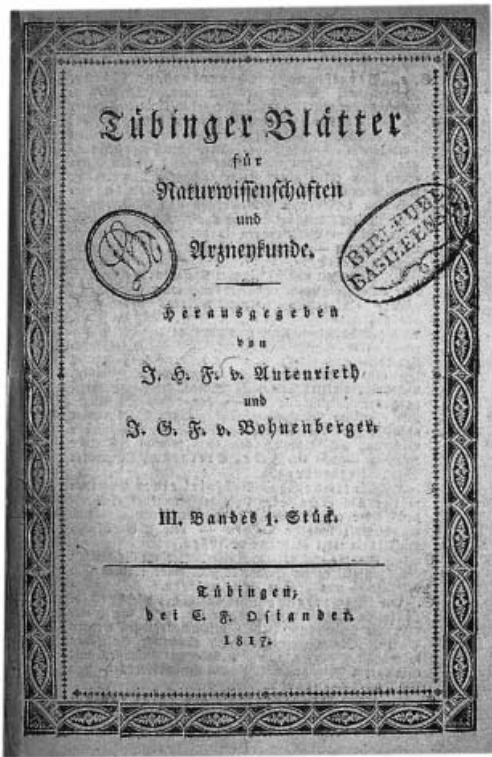


Abb. 2 ◀ Die Originalschrift, in der Justinus Kerner exakt die Symptome der Botulinumvergiftung beschreibt (siehe dazu auch Kasten)

nannte dieses Bakterium *Bacillus botulinus*, welches heute als *Clostridium botulinum* bezeichnet wird.

Vom Gift zum klinisch eingesetzten Medikament

Vor dem 1. Weltkrieg erkannte Tchitchikine, dass es sich bei dem gebildeten Toxin um ein Neurotoxin handelt, was den Grundbaustein für weitere Forschungen bildete [27]. Die erste quantitative Messung der BTX-Aktivität wurde durch Burke 1919 durchgeführt. Er definierte den MLD-Wert (minimal lethal dose) als diejenige Toxinmenge, welche bei Meerschweinchen von 250 Gramm Körpergewicht 48 h nach subkutaner Injektion zum Tode führte [7]. Diese Definition wurde 1927 von Trevan durch den LD₅₀ (lethal dose) ersetzt [28]. Dieser wurde definiert durch diejenige Toxinmenge, welche bei einer Tierpopulation in 50% der Population zum Tode führt. BTX ist das derzeit potenteste bekannte Nervengift. Bereits weniger als $0,2 \times 10^{-12}$ mol (picomol) entsprechen dem LD₅₀ von Mäusen nach intraperitonealer Injektion mit BTX Typ A. Dies ist auch der praktische Grund dafür, weswegen der LD₅₀ heute noch nach wie vor als Masseinheit beim BTX angewandt wird. Wichtig für die

therapeutische Anwendung von BTX ist, dass die einzigen beiden derzeit erhältlichen pharmakologischen Präparationen von BTX hinsichtlich Ihrer Aktivität in Units nicht vergleichbar sind. Während in einer Ampulle des einen Präparates 100 Units BTX (Botox[®]) enthalten sind, beinhaltet das andere Präparat (Dysport[®]) 500 Units BTX in einer Ampulle, wobei das therapeutische Potenzial einer Ampulle bei beiden Produkten identisch ist. Dieses

Enigma (Units nicht gleich Units) ist für den praktischen Anwender von unmittelbarer Relevanz, um gefährliche Fehldosierungen zu vermeiden.

1920 gelang Hermann Sommer an der Universität Kalifornien die erste Reinigung des Typ A Toxins. Durch weitere Reinigungen dieses Konzentrates konnte Carl Lamanna 1956 das Toxin in kristalliner Form gewinnen. Später gelang es Schantz, das Toxin in größeren Mengen herzustellen. Im Auftrag der U.S.-Army beschäftigte er sich seit dem 2. Weltkrieg mit der Struktur des Proteins, da bekannt wurde, dass verschiedene Länder Kapazitäten und Pläne für den Gebrauch von chemischen und biologischen Waffen besaßen [23].

Der genaue Wirkungsmechanismus von BTX blieb trotz all dieser Erkenntnisse noch lange unklar. Erst 1949 sollten die Untersuchungen von Burgen zeigen, dass die Wirkung des Toxin durch eine präsynaptische Azetylcholin-Hemmung bedingt ist (Chemodenervation) und nicht wie bis dahin angenommen in einer postsynaptischen Nervenblockade liegt [6]. Dieses Erkenntnis war wegweisend für spätere theoretische Grundlagen zur klinischen Anwendung des Toxins. Bis heute sind 7 immunologisch unterschiedliche Typen des BTX bekannt (A–G), wobei die Toxine A, B, E und F für den Menschen pathogen, hingegen die Toxine C und D nur bei Tieren krankheitsauslösend sind und beim Toxin G noch keine Krankheit weder beim Menschen noch im Tierreich beschrieben wurde [2].



Abb. 3 ▶ Dr. Justinus Christian Kerner (1786–1862) war romantischer Dichter und Amtsarzt in Baden-Württemberg. Er beschrieb die Wirkung des Botulinumtoxins in seinen Berichten über Sterbende nach Verzehr von verfaulten Würsten. Nach ihm wurde der Botulismus auch die Kerner'sche Erkrankung genannt



Abb. 4 ▲ Heutzutage wird das Botulinumtoxin als Therapeutikum angewendet. Im Bild die Behandlung einer axillären Hyperhidrose durch intradermale Injektionen von Botulinumtoxin

1973 war Dr. Alan Scott der Pionier in der klinischen Anwendung von BTX, indem er bei Primaten zum ersten Mal BTX zur Behandlung des Strabismus anwandte [26]. Dabei arbeitete er eng mit Schantz zusammen, der sich für die Herstellung des Toxins verantwortlich zeichnete. Wollte man das Gift jedoch therapeutisch als Medikament auch beim Menschen anwenden, musste es zunächst von Antikörpern gereinigt werden, da man schnell bemerkte, dass 80–90% des Toxins durch Antikörperbildung inaktiviert wurde. Ein zweites Problem stellte die Stabilität dar, welche durch die große Verdünnung zur therapeutischen Nutzung nicht mehr gewährleistet war. Das Problem wurde durch Zusatz von Humanalbumin gelöst. So konnte Scott acht Jahre nach dem ersten Tierversuch am Affen erstmalig die Anwendung von BTX beim Menschen unter dem Titel „Botulinum toxin injection of eyes muscles to correct strabismus“ veröffentlichen [25]. 1985 wurde die Indikation auf den Blepharospasmus ausgedehnt [12], und somit war der Weg für weitere neurologische Indikationen wie beispielsweise den Torticollis [29], der hemifaziale Spasmus [4] oder spastische Tonuserhöhung gegeben [14]. 20 Jahre nach der klinischen Entwicklung des Medikamentes wurde das Präparat BTX durch die amerikanische FDA (Federal Drug Administration) zur Behandlung des Strabismus, des Blepharospasmus und des hemifazialen Spasmus bewilligt. Die verwagene Idee von Amtsarzt Dr. Justinus Kerner ist Wirklichkeit gewor-

den. Auch andere Fachgruppen interessierten sich für diese Substanz und bald wurden auch laryngeale Dystonien von den Otorhinolaryngologen mit BTX erfolgreich behandelt [21]. Es folgte die Behandlung von spastischen Sphinkteren in den verschiedenen Fachgebieten [5, 15, 22]. Bis 1994 wurde BTX lediglich zur Behandlung von verkrampften Muskeln angewandt. Bushara berichtete erstmalig über eine mögliche Therapie in der Behandlung der fokalen Hyperhidrose [8]. Er fand eigentlich mehr zufällig, dass Patienten, die er wegen eines hemifazialen Syndroms behandelte, im behandelten Bereich weniger schwitzten. Er bestätigte seine Befunde 1996 in seiner Publikation mit dem Titel „Botulinum Toxin – a possible new treatment for axillary hyperhidrosis“ [9]. Es folgten mehrere anekdotische Berichte, wobei auch mutige Versuche durchgeführt wurden, indem BTX einem gesunden Mitarbeiter in die Palmar gespritzt und nachher die Schweißmenge mit der unbehandelten Hand verglichen wurde [24]. Auch seltene Syndrome mit fokaler Hyperhidrose-Assoziation wie das aurikulotemporale Syndrom (Frey-Syndrom) [11] oder das Ross-Syndrom [3] wurden mit BTX behandelt. 1998 wurde erstmalig im deutschen Schrifttum die klinische Anwendung von BTX in der Dermatologie durch Heckmann beschrieben (Abb. 4) [16]. Seither folgten viele weitere Erfolgsberichte in der Behandlung der fokalen Hyperhidrose, sodass sich diese Methode zu effektiven Therapiealternative etabliert hat. Aufgrund der

ausgeprägten Toxizität des Medikamentes muss diese Therapie jedoch in der Hand eines im Umgang mit dem Toxin erfahrenen Therapeuten bleiben. Er sollte den genauen Wirkungsmechanismus des Medikamentes und dessen Wirkung sowie die potentiellen Nebenwirkungen kennen. Gute Kenntnisse über die anatomischen Verhältnisse des zu injizierenden Areals sind genauso wichtig wie genaue Injektionstechnik. Schlussendlich ist es wichtig, dass die Patienten über alternative Therapien, die nur begrenzte Wirkung von BTX, das mögliche nicht Ansprechen, die potentiellen Nebenwirkungen sowie das Fehlen von Langzeiteffekten aufgeklärt werden.

Am 12. Februar 1815 kaufte ein 44jähriger, übrigens dem Branntweintrinken gewohnter Bauer eine Leberwurst und aß diese um 8 Uhr nachts mit Widerwillen, weil sie voll Schimmel, sauer und stinkend gewesen. Am Morgen des anderen Tages fühlte er Schwindel und sah alles doppelt. Am 2. Tage hatte er einen beengten Atem, konnte nichts mehr hinunterschlucken und es trat eine große Heiserkeit ein. Er ließ sich vom Chirurgen eine Ader öffnen. Der Kranke sagte nun, er wisse, er sterbe und daran sei alleine die traurige Wurst schuld. Am 5. Tag sprach der Kranke bei vollem Bewusstsein nur mit größter Anstrengung. Zog man die geschlossenen Augenlider auseinander, so erschienen die Pupillen ganz ausgedehnt, unbeweglich und wie stier. Das Gesicht war gerötet, der Körper gleichsam überwärmt und die Haut war trocken. Das Harnlassen war versiegt und der Stuhlgang kam auch auf Klistiere nicht. Die Arme konnte der Kranke bewegen, doch sagte er, sie seien ihm wie gelähmt. Er falle beim Versuche zu gehen um. Am Nachmittag des 7. Tages erbleichte das Gesicht des Kranken. Er gab zu verstehen, dass man beten solle, machte lebhaftere, fast konvulsive Bewegungen, wurde ruhiger und – atmete nicht mehr! Sechs Tage und 19 Stunden nach Genuss der traurigen Wurst [19].“

Literatur

1. Alderson K, Holds J, Alderson R (1991) **Botulinum induces alteration of nerve muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm.** Neurology 41:1800–1085
2. Barker WH (1993) **Botulism.** The Cambridge World History of Human Disease. Kiple, KF and Graham, RR. 632–625
3. Bergmann I, Dauphin M, Naumann M, Flachenecker P, Mullges W, Koltzenburg M, Sommer C (1998) **Selective degeneration of sudomotor fibers in Ross syndrome and successful treatment of compensatory hyperhidrosis with botulinum toxin.** Muscle Nerve 21:1790–1793
4. Brin MF, Fahn S, Moskowitz S, Friedmann A, Shale HM, Greene PE, List T, Lange D, Lovace RE (1987) **Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm.** Mov Disord 2:237–254
5. Brin MF, Vapnek JM (1997) **Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections [letter].** Lancet 349:252–253
6. Burgen A, Dickens F, Zatman LJ (1949) **The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction.** J Physiol 109:10–24
7. Burke GS (1919) **Notes on bacillus botulinus.** J Bacteriol 4:555–565
8. Bushara KO, Park D (1994) **Botulinum toxin and sweating [letter].** J Neurol Neurosurg Psych 57:1437–1438
9. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS (1996) **Botulinum toxin: a possible new treatment for axillary hyperhidrosis.** Clin Exp Derm 21:276–278
10. Dickson EC (1918) **Botulism: a clinical and experimental study.** 1–117
11. Drobik C, Laskawi R, Schwab S (1995) **Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment.** HNO 43:644–648
12. Fahn S, List T, Moskowitz CB, Brin MF, Bressman S, Burke R, Scott AB (1985) **Double-blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm.** Neurology 25 [Suppl 1]:271 (Abstract)
13. Fracastoro H (1591) **Drei Bücher von den Kontagien, den kontagiösen Krankheiten und deren Behandlung.** Klassiker der Medizin. Sudhoff, K
14. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B (1995) **Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity.** Neurology 45:712–717
15. Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF (1988) **Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin.** Lancet 2:714–717
16. Heckmann M, Breit S, Ceballos-Baumann A, Schaller M, Plewig G (1998) **Axilläre Hyperhidrose: Erfolgreiche Behandlung mit Botulinumtoxin A.** Hautarzt 49:101–103
17. Henle J (1840) **Von den Miasmen und den Kontagien und den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten.** Klassiker der Medizin. Sudhoff, K
18. Kao I, Drachman DB, Price DL (1976) **Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade.** Science 193:1256–1258
19. Kerner JC (1817) **Vergiftung durch verdorbene Würste.** Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneikunde 3:1–45
20. Koch R (1882) **Die Ätiologie der Tuberkulose.** Klassiker der Medizin. Sudhoff, K
21. Ludlow CL (1990) **Treatment of speech and voice disorders with botulinum toxin [clinical conference].** JAMA 264:2671–2675
22. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN (1995) **Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia.** N Engl J Med 332:774–778
23. Schantz EJ, Johnson EA (1997) **Botulinum toxin: the story of its development of human disease.** Perspectives in Biology and Medicine 40:317–327
24. Schnider P, Binder M, Berger T, Auff E (1996) **Botulinum A toxin injection in focal hyperhidrosis.** Br J Derm 134:1160–1161
25. Scott AB (1981) **Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabism.** Trans Am Ophthalmol Soc 79:734–770
26. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC (1973) **Pharmacologic weakening of extraocular muscles.** Invest Ophthalmol 12:924–927
27. Tchitchikine A (1905) **Essai d'immunisation par la voie gastrointestinale contre la toxine botulique.** Ann Inst Pasteur xix:335
28. Trevan JW (1927) **The error determination of toxicity.** Proc R Soc Ser B 101:483–514
29. Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB (1986) **Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis.** Lancet 2:245–247
30. Van Ermengen E (1897) **Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus.** J Hyg Infektionskrankh 26:1–56

Eingegangen am 8. Juni 1999

Angenommen am 21. Oktober 1999