

Teuscher · Lindequist

Biogene Gifte

Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie

3. Auflage



WVVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Eberhard Teuscher
Goethestraße 9
D-07950 Triebes
Stadt Zeulenroda-Triebes
(Kapitel 1(partiell) bis 3, Kapitel 12 bis 15, 18 bis 30, 32 bis 38, 42 bis 57)

Prof. Dr. Ulrike Lindequist
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Biologie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 17
D-17487 Greifswald
(Kapitel 1 (partiell), Kapitel 4 bis 11, 16 bis 17, 31, 39 bis 41)

Hinweise

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Insbesondere sind die Angaben zur Behandlung von Vergiftungen als Hinweise, nicht als Anweisungen zum Handeln zu betrachten. Die Therapie von Vergiftungen muss in eigener Verantwortung durchgeführt werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

3., bearbeitete und erweiterte Auflage

ISBN 978-3-8047-2438-9

© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: Mitterweger & Partner, Plankstadt

Druck und Bindung: Druck Partner Rübelmann, Hemsbach

Umschlagabbildung: Mauritius Images

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort zur 3. Auflage

Anliegen des Buches ist es, mit den Produzenten biogener Gifte, d. h. mit Mikroorganismen, Pilzen, Pflanzen und Tieren, in Wort und Bild bekannt zu machen, über Struktur, Wirkung und Wirkungsweise ihrer giftigen Inhaltsstoffe zu informieren, Vergiftungsgefahren und mögliche Vergiftungserscheinungen aufzuzeigen sowie Anregungen zur Behandlung der Vergiftungen zu geben. Dabei waren wir bemüht, die biogenen Gifte nicht nur als Gefahren für Mensch und Tier zu betrachten, sondern sie auch als bewunderungswürdige Vielfalt von Stoffen zu werten, die im Verlaufe der Evolution entstanden, von ihren Produzenten in den Dienst der Sicherung ihres Überlebens gestellt und immer wieder optimiert wurden.

Das Buch richtet sich vor allem an Apotheker, Mediziner, Veterinärmediziner, Biologen, Biochemiker, Naturstoffchemiker, Lebensmittelchemiker und an die Studierenden dieser Fächer. Aber auch bei naturwissenschaftlich interessierten Laien haben die vorangegangenen Auflagen des Buches Interesse gefunden. Durch ein umfangreiches Literaturverzeichnis soll dem Leser ermöglicht werden, seine Kenntnisse auf dem für ihn interessanten oder wichtigen Sachgebiet zu vertiefen.

Erfasst wurden vor allem Pilze, Pflanzen und Tiere Mitteleuropas und weltweit vorkommende Mikroorganismen, die dem Menschen gefährlich werden können. Darüber hinaus wurden in der 3. Auflage, in größerem Ausmaß als in den vorangegangenen Auflagen, auch Giftpflanzen und Gifttiere der beiden amerikanischen Kontinente, Australiens, Afrikas und Asiens besprochen.

Neben biogenen Giften, die akute und chronische Vergiftungen auslösen können, wurden in dieser Auflage vermehrt die allergischen Reaktionen auf Inhaltsstoffe der beschriebenen Organismen geschildert. Vergiftungen von Nutztieren durch Pflanzen in ihrer Umwelt wurden verstärkt berücksichtigt. Die Rolle der Giftstoffe der dargestellten Organismen als Arzneistoffe und bei der Entwicklung neuer Arzneimittel fand Beachtung.

Die seit der 2. Auflage des Buches neu gewonnenen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Naturstoffe, besonders ihrer Struktur und Wirkungsweise, und der durch das Internet ermöglichte Zugang zu umfangreichen Datenbanken, haben uns erneut vor die schwierige Aufgabe der Auswahl der aufzunehmenden Fakten gestellt. Ausgewählt wurden toxikologisch bedeutende Organismen und ihre Inhaltsstoffe, geordnet nach der biogenetischen Herkunft und der chemischen Struktur der Giftstoffe, aber auch strukturell interessante Stoffe, besonders von Meerestieren, bei denen aufgrund der Verfügbarkeit nur geringer Mengen eine umfassende pharmakologische und toxikologische Charakterisierung noch aussteht.

Das enorme Anwachsen der zur Verfügung stehenden Literatur hat es uns nicht erlaubt, alle dargestellten Fakten zu belegen. Da wo Übersichts- oder Originalarbeiten mit referierendem Teil zur Verfügung standen, haben wir diese statt der Originalarbeiten zitiert. Die Angaben zur älteren Literatur der vorangegangenen Auflagen wurden teilweise im Literaturverzeichnis belassen, da sie in den modernen Datenbanken meistens nicht zu finden sind. Um den Umfang des Literaturverzeichnisses nicht ausufern zu lassen, mussten wir die kürzest mögliche, sicherlich etwas ungewöhnliche Art der Literaturangabe wählen, die jedoch ausreicht, um die Originalliteratur zu finden. Die Angabe aller Autoren und des Titels der Arbeit hätte die Seitenanzahlen, die für die Literaturverzeichnisse nötig gewesen wären, vervielfacht.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, allen zu danken, die uns beim Zustandekommen der 3. Auflage des Buches unterstützt haben. Besonders danken wir Herrn Dipl.-Phys. Karl-Heinz Lichtnow, Universität Greifswald, Institut für Pharmazie, für die Anfertigung der Druckvorlagen der Strukturformeln und die Beratung bei kniffligen Software-Problemen. Meiner Tochter, Dr. Franka Teuscher, Brisbane, Queensland Institute of Medical Research, danke ich (E. T.) für die Anfertigung der Strichzeichnungen und die Beschaffung australischer Originalliteratur. Meiner Frau, Dr. Gisela Teuscher, danke ich (E. T.) für die Hilfe beim Korrekturlesen. Allen Bildautoren (siehe Verzeichnis im Anhang) danken wir sehr herzlich dafür, dass sie uns ihre Bilder für die 3. Auflage zur Verfügung gestellt haben. Gedankt sei auch Herrn Prof. Kreisel, Potthagen bei Greifswald, für die Beratung bei mykologischen Fragestellungen und den Pharmazie-Studenten der Universität Greifswald, die bei Recherche- und Korrekturarbeiten geholfen haben.

Unser Dank gilt den Leitern der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft, Stuttgart, die uns die Herausgabe der 3. Auflage von „Biogene Gifte“ ermöglicht haben, dem Programmleiter Herrn Dr. Eberhard Scholz und dem Lektor Herrn Dr. Rainer Mohr sowie ihren Mitarbeitern, die in kollegialer Zusammenarbeit mit uns das Buch gestaltet haben.

Dank sei allen Kollegen, die uns auf Fehler in der 2. Auflage aufmerksam gemacht haben. Für kritische Hinweise auf Fehler in dieser Auflage sind wir jederzeit dankbar.

Triebes und Greifswald, Juli 2009

Eberhard Teuscher
Ulrike Lindequist

Abkürzungsverzeichnis

CA	Chemical Abstracts	i. p.	intraperitoneal, in den Bauchraum
ED	Einzeldosis	i. v.	intravenös, in die Venen
Da	Dalton, Einheit der relativen Atom- und Molekülmasse	kDa	Kilodalton, siehe DA
FDA	Food and Drug Administration, Kontrollbehörde für Nahrungs- und Arzneimittel der USA	KG	Körpergewicht
FAO	Food and Agriculture Organization, USA	LD	letale Dosis, Menge, die für ein Lebewesen tödlich ist
FGW	Frischgewicht	LD ₅₀	Dosis bei der 50 % der Versuchstiere sterben
IARC	International Agency for Research on Cancer	p. o.	peroral, durch den Mund
i. m.	intramuskulär, in den Muskel	s. c.	subkutan, unter die Haut
		TD	Tagesdosis
		TGW	Trockengewicht, fehlt eine Angabe, ist auf das Trockengewicht bezogen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort V

Abkürzungsverzeichnis VII

1 Biogene Gifte

- 1.1 Was sind biogene Gifte? 1
- 1.2 Chemie und Biologie biogener Gifte 2
 - 1.2.1 Zur Geschichte biogener Gifte 2
 - 1.2.2 Lebende Organismen als Quellen biogener Gifte 5
 - 1.2.3 Struktur und Wirkung biogener Gifte 6
 - 1.2.4 Giftige Lebewesen und biogene Gifte als Gefahrenquelle für den Menschen 7
 - 1.2.5 Rolle biogener Gifte in biologischen Systemen 8
 - 1.2.6 Wirkstoffe von Giftpflanzen und Gifttieren als Arzneistoffe 10
- 1.3 Allgemeine Toxikologie biogener Gifte 11
 - 1.3.1 Toxikologische Bewertung 11
 - 1.3.2 Toxikokinetik 11
 - 1.3.3 Toxikodynamik 13
- 1.4 Klinische Toxikologie 16
 - 1.4.1 Diagnostik von Vergiftungen 16
 - 1.4.2 Therapie von Vergiftungen 17
- 1.5 Literatur 20

2 Aliphatische Säuren und ihre Lactone als Giftstoffe

- 2.1 Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren 21
 - 2.1.1 Monofluoressigsäure als Giftstoff von Pflanzen 21
 - 2.1.2 Oxalsäure als Giftstoff von Pflanzen 22
 - 2.1.3 Aliphatische Säuren als Giftstoffe von Insekten (Hexapoda) 28
 - 2.2 Lactone aliphatischer Säuren 31
 - 2.2.1 Protoanemonin als Giftstoff der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae) 31
 - 2.2.2 Parasorbinsäure als Giftstoff der Ebereschen (Sorbus-Arten) 32
 - 2.2.3 Butan-4-olide als Allergene der Lilienartigen (Liliales) 33
 - 2.3 Literatur 36
- ## 3 Polyine
- 3.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 39
 - 3.2 Pharmakologie, Toxikologie 40
 - 3.3 Cicutoxin als Giftstoff des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*) 41
 - 3.4 Oenanthotoxin als Giftstoff der Rebdolde (*Oenanthe crocata*) 43
 - 3.5 Polyine als mögliche Giftstoffe anderer Doldengewächse (Apiaceae) 44
 - 3.6 Polyine als mögliche Allergene der Araliengewächse (Araliaceae) 45

- 3.7 **Fototoxische Inhaltsstoffe der Studentenblumen (Tagetes-Arten) 46**
- 3.8 **Polyine als potentielle Giftstoffe von Ständerpilzen (Basidiomycetes) 49**
- 3.9 **Acetylenverbindungen aus Rotalgen (Rhodophyta) 49**
- 3.10 **Polyine aus Schwämmen (Porifera) 50**
 - 3.10.1 Schwämme als Gifttiere 50
 - 3.10.2 Zytotoxisch wirksame Polyine aus Schwämmen 52
- 3.11 **Literatur 53**
- 4 Polyketide**
 - 4.1 **Allgemeines 55**
 - 4.2 **Acylphloroglucinole 57**
 - 4.2.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 57
 - 4.2.2 Acylphloroglucinole der Wurmfarne (Dryopteris-Arten) 58
 - 4.3 **Alkylphenole 60**
 - 4.3.1 Alkylphenole als Kontaktallergene von Sumachgewächsen (Anacardiaceae) 60
 - 4.3.2 Alkylphenole als Kontaktallergene des Ginkgobaumes (*Ginkgo biloba*) 62
 - 4.3.3 Alkylphenole als Kontaktallergene von Philodendron-Arten 63
 - 4.3.4 Alkylphenole als Kontaktallergene der Silbereiche (*Grevillea robusta*) 64
 - 4.4 **Alkylchinone 64**
 - 4.4.1 Primin als Kontaktallergen der Primeln (Primula-Arten) 64
 - 4.4.2 Prenylierte Chinone als Kontaktallergene der Wasserblattgewächse (Hydrophyllaceae) 67
 - 4.4.3 Iris-Chinone als potentielle Kontaktallergene von Schwertlilien (Iris-Arten) 68
 - 4.5 **Cannabinoide 68**
 - 4.5.1 Chemie, Biogenese 68
 - 4.5.2 Vorkommen, Botanik 69
 - 4.5.3 Pharmakokinetik 71
 - 4.5.4 Pharmakodynamik 71
 - 4.5.5 Missbrauch des Hanfs 71
 - 4.5.6 Akute Toxizität 72
 - 4.5.7 Chronische Toxizität 73
 - 4.5.8 Pharmazeutische Verwendung von Cannabinoiden und Cannabisprodukten 73
 - 4.6 **Flavanderivate 74**
 - 4.6.1 Allgemeines 74
 - 4.6.2 Flavonoide 74
 - 4.6.3 Isoflavanderivate 76
 - 4.7 **Catechingerbstoffe 78**
 - 4.7.1 Allgemeines 78
 - 4.7.2 Toxikologie 80
 - 4.8 **Polyketide als Giftstoffe von Cyanobakterien 81**
 - 4.8.1 Allgemeines 81
 - 4.8.2 Polyketide als Giftstoffe von Lyngbya-, Planktothrix- und Scytonema-Arten 82
 - 4.8.3 Polyketide als Giftstoffe von Cylindrospermopsis-Arten 85
 - 4.9 **Polyketide als Giftstoffe der Panzergeißler (Dinophyceae) 85**
 - 4.9.1 Allgemeines 85
 - 4.9.2 Ciguatera 86
 - 4.9.3 Diarrhetic shellfish poisoning (DSP) 89
 - 4.9.4 Neurotoxic shellfish poisoning (NSP) 89
 - 4.9.5 Weitere toxische Polyketide von Dinoflagellaten 91
 - 4.10 **Polyketide als Mykotoxine 93**
 - 4.10.1 Allgemeines, Bildung, Verbreitung 93
 - 4.10.2 Pharmakologie 95
 - 4.10.3 Mykotoxikosen 95
 - 4.10.4 Patulin, Mycophenolsäure 98
 - 4.10.5 Penicillinsäure 98
 - 4.10.6 Citrinin 99
 - 4.10.7 Anthracenderivate 99
 - 4.10.8 Citreoviridin 100
 - 4.10.9 Zearalenone 100
 - 4.10.10 Sterigmatocystine, Versicolorine 101
 - 4.10.11 Aflatoxine 102
 - 4.10.12 Rubratoxine 104
 - 4.10.13 Alternaria-Toxine 105
 - 4.10.14 Ochratoxine 105
 - 4.10.15 Cytochalasane 107
 - 4.10.16 Fumonisine 108
 - 4.10.17 Weitere Mykotoxine 109
 - 4.11 **Polyketide als tierische Gifte 110**
 - 4.11.1 Verbreitung der Polyketide bei Tieren 110
 - 4.11.2 Palytoxin 111
 - 4.11.3 Pederin 113
 - 4.11.4 Perhydro-9b-azaphenalene 114
 - 4.12 **Literatur 115**
- 5 Terpene**
 - 5.1 **Chemie und Terminologie 123**
 - 5.2 **Biogenese 124**
 - 5.3 **Verbreitung und Bedeutung 124**
 - 5.4 **Literatur 124**
- 6 Monoterpene**
 - 6.1 **Allgemeines 125**
 - 6.2 **Monoterpene als Giftstoffe ätherischer Öle 126**
 - 6.2.1 Thujanderivate 126
 - 6.2.2 Weitere Monoterpene als Giftstoffe ätherischer Öle 131

- 6.3 Pinanderivate als mögliche Giftstoffe der Pfingstrosen (*Paeonia*-Arten) 135**
- 6.4 Pyrethrine 136**
- 6.5 Iridoide 137**
- 6.5.1 Allgemeines 137
- 6.5.2 Iridoide der Baldriangewächse (*Valeriana-*ceae) als potentielle Mutagene 137
- 6.5.3 Iridoide als Wehrgifte der Insekten (*Hexapoda*) 139
- 6.6 Cantharidin als Wehrgift der Blasen- käfer (*Meloidae*) 140**
- 6.7 Monoterpene als Wehrgifte der Termiten (*Isoptera*) 141**
- 6.8 Monoterpene aus marinen Makroalgen 142**
- 6.9 Literatur 142**
- 7 Sesquiterpene**
- 7.1 Allgemeines 145**
- 7.2 Toxische Sesquiterpenlactone 146**
- 7.2.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 146
- 7.2.2 Toxische Sesquiterpenlactone der Arnika (*Arnica*-Arten) 147
- 7.2.3 Toxische Sesquiterpenlactone von Sonnenbraut (*Helenium*-Arten), Bitterkraut (*Hymenoxys odorata*) und Geigeria-Arten 149
- 7.2.4 Toxische Sesquiterpenlactone der Lattich- Arten (*Lactuca*-Arten) 150
- 7.2.5 Sesquiterpenlactone als Kontaktallergene 153
- 7.2.6 Sesquiterpenlactone mit spezifischen pharmakologischen Effekten 156
- 7.3 Toxische Norsesquiterpene des Adlers- farns (*Pteridium aquilinum*) 158**
- 7.4 Toxische Aromadendranderivate aus dem Porst (*Ledum*-Arten) 160**
- 7.5 Mykotoxine der Trichothecengruppe 161**
- 7.5.1 Chemie, Vorkommen 161
- 7.5.2 Pharmakologie, Toxikologie 162
- 7.6 PR-Toxin 164**
- 7.7 Sesquiterpene als mögliche Giftstoffe von Ständerpilzen (*Basidiomycetes*) 164**
- 7.7.1 Allgemeines 164
- 7.7.2 Sesquiterpene als Scharfstoffe der Milch- linge (*Lactarius*-Arten) und Täublinge (*Russula*-Arten) 164
- 7.7.3 Sesquiterpene des Hallimasch (*Armillaria mellea*) 165
- 7.7.4 Sesquiterpene von Ölbaumpilzen (*Omphalotus*-Arten) 166
- 7.8 Sesquiterpene aus marinen Makroalgen 166**
- 7.9 Sesquiterpene als mögliche Giftstoffe der Schwämme (*Porifera*) 167**
- 7.10 Literatur 171**
- 8 Diterpene**
- 8.1 Allgemeines 175**
- 8.2 Andromedanderivate als Giftstoffe der Heidekrautgewächse (*Ericaceae*) 177**
- 8.2.1 Verbreitung, Chemie, Nomenklatur 177
- 8.2.2 Pharmakologie 179
- 8.2.3 Akute Vergiftungen und ihre Behandlung 180
- 8.3 Tiglian-, Ingenan-, Daphnanderivate und makrozyklische Diterpene 181**
- 8.3.1 Chemie 181
- 8.3.2 Pharmakologie, Toxikologie 182
- 8.3.3 Tiglian-, Ingenan-, Daphnanderivate und makrozyklische Diterpene als Giftstoffe der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*) 184
- 8.3.4 Daphnan- und Tiglianderivate als Giftstoffe der Spatzenzungengewächse (*Thymelaeaceae*) 191
- 8.4 Taxanderivate als Giftstoffe von Eiben (*Taxus*-Arten) 193**
- 8.5 Diterpene als halluzinogene Wirkstoffe des Azteken-Salbei (*Salvia divinorum*) 195**
- 8.6 Diterpene aus marinen Makroalgen 196**
- 8.7 Diterpene als mögliche Giftstoffe der Schwämme (*Porifera*) 197**
- 8.8 Diterpene als mögliche Giftstoffe der Weich- und Hornkorallen (*Alcyonaria* und *Gorgonaria*) 199**
- 8.9 Diterpene der Wehrgifte der Termiten (*Isoptera*) 201**
- 8.10 Literatur 201**
- 9 Sesterterpene**
- 9.1 Allgemeines 204**
- 9.2 Sesterterpene der Schwämme (*Porifera*) 204**
- 9.3 Literatur 208**
- 10 Triterpene**
- 10.1 Allgemeines 209**
- 10.2 Icterogene Triterpensäureester 210**

- 10.3 Cucurbitacine 213**
 - 10.3.1 Chemie, Verbreitung 213
 - 10.3.2 Pharmakologie, Toxikologie 214
 - 10.3.3 Cucurbitacine als Giftstoffe der Zaunrüben-Arten (*Bryonia*-Arten) 215
 - 10.3.4 Cucurbitacine als Giftstoffe des Gottes-Gnadenkrautes (*Gratiola officinalis*) 216
 - 10.3.5 Cucurbitacine im Balsamapfel (*Momordica charantia*) 216
- 10.4 Iridale und Cycloiridale in Schwertlilien (Iris-Arten) 217**
- 10.5 Triterpene als mögliche Giftstoffe von Ständerpilzen (Basidiomycetes) 218**
 - 10.5.1 Allgemeines 218
 - 10.5.2 Triterpene aus Ritterlingsartigen (Tricholomataceae) 218
 - 10.5.3 Fasciculole als Giftstoffe von Schwefelkopf-Arten (*Hypholoma*-Arten) 219
 - 10.5.4 Triterpene als Giftstoffe von Fälblingen (*Hebeloma*-Arten) 220
- 10.6 Gossypol als Giftstoff der Baumwollpflanzen (Gossypium-Arten) 221**
- 10.7 Literatur 222**
- 11 Tetraterpene**
 - 11.1 Allgemeines 226
 - 11.2 Toxische Spaltprodukte von Carotinoiden bei *Crocus*-Arten 226
 - 11.3 Literatur 228
- 12 Steroide**
 - 12.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 229
 - 12.2 Herzwirksame Steroidglykoside 230
 - 12.2.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung, Anwendung 230
 - 12.2.2 Pharmakologie, Toxikologie 234
 - 12.2.3 Pflanzen mit Cardenoliden 238
 - 12.2.4 Pflanzen mit Bufadienoliden 254
 - 12.2.5 Tiere mit herzwirksamen Steroiden 262
 - 12.3 Withanolide 264
 - 12.3.1 Chemie, Verbreitung 264
 - 12.3.2 Pharmakologie, Toxikologie 266
 - 12.3.3 Withanolide der Lampionblumen (*Physalis*) 266
 - 12.4 Petuniasterone und Petuniolide 268
 - 12.5 Pregnan- und Seco-Pregnanglykoside 269
 - 12.6 1,25-Dihydroxycalciferol als Wirkstoff von Pflanzen 271
 - 12.7 Toxische Steroidglykoside von südafrikanischen *Ornithogalum*-Arten 271
- 12.8 Pregnanderivate als Giftstoffe der Schwimmkäfer (Dityscidae) 272**
- 12.9 Literatur 272**
- 13 Saponine**
 - 13.1 Saponine der Pflanzen 281
 - 13.1.1 Chemie, Biogenese 281
 - 13.1.2 Verbreitung 284
 - 13.1.3 Pharmakologie, Toxikologie 285
 - 13.1.4 Steroidsaponine der Vierblättrigen Einbeere (*Paris quadrifolia*) 287
 - 13.1.5 Steroidsaponine des Spargels (*Asparagus*-Arten) 288
 - 13.1.6 Steroidsaponine der Weißwurz (*Polygonatum*-Arten) 289
 - 13.1.7 Steroidsaponine des Bogenhanfs (*Sansevieria*-Arten) 291
 - 13.1.8 Steroidsaponine der Agaven (*Agave*-Arten) 292
 - 13.1.9 Triterpensaponine der Kastanien (*Aesculus*-Arten) 293
 - 13.1.10 Triterpensaponine des Efeus (*Hedera*-Arten) 294
 - 13.1.11 Triterpensaponine der Kornrade (*Agrostemma githago*) 298
 - 13.1.12 Triterpensaponine der Kermesbeere (*Phytolacca*-Arten) 299
 - 13.1.13 Triterpensaponine der Alpenveilchen (*Cyclamen*-Arten) 300
 - 13.1.14 Triterpensaponine des Süßholzes (*Glycyrrhiza glabra*) 302
 - 13.2 Saponinähnliche Triterpen- und Steroidderivate bei Tieren 303
 - 13.2.1 Chemie 303
 - 13.2.2 Verbreitung 303
 - 13.2.3 Pharmakologie, Toxikologie 304
 - 13.2.4 Saponinähnliche Steroidderivate als Gifte der Schwämme (Porifera) 304
 - 13.2.5 Saponinähnliche Steroidderivate als Gifte der Korallentiere (Anthozoa) 306
 - 13.2.6 Saponinähnliche Steroidderivate als Gifte der Stachelhäuter (Echinodermata) 307
 - 13.2.7 Saponinähnliche Steroidderivate als Gifte der Knochenfische (Osteichthyes) und Knorpelfische (Chondrichthyes) 316
 - 13.4 Literatur 317
- 14 Phenylpropanderivate**
 - 14.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 321
 - 14.2 Methoxyphenylprop-1-en- und Methoxyphenylprop-2-enderivate 322
 - 14.2.1 Toxikologie 322
 - 14.2.2 Methyleugenol 323

- 14.2.3 Estragol 324
- 14.2.4 Safrol 325
- 14.2.5 Myristicin 326
- 14.2.6 Apiol 328
- 14.2.7 α - und β -Asaron 328
- 14.3 Cumarin und Cumarinderivate 330**
- 14.3.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 330
- 14.3.2 Cumarin 330
- 14.3.3 Dicumarol 334
- 14.3.4 Furocumarine 335
- 14.4 Lignane 341**
- 14.4.1 Chemie, Verbreitung 341
- 14.4.2 *meso*-Nordihydroguajaretsäure 341
- 14.4.3 Podophyllotoxine 342
- 14.5 Abbauprodukte von Phenylpropandervativen in Wehrgiften von Gliederfüßern (Arthropoda) 344**
- 14.6 Literatur 345**

15 Naphthalen- und Anthracenderivate

- 15.1 Naphthalenderivate 350**
- 15.1.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung, Pharmakologie 350
- 15.1.2 Lawson als Naphthochinonfarbstoff der Henna (aus *Lawsonia inermis*) 351
- 15.1.3 Isohexenylnaphthazarine als Allergene von *Tabebuia*- und *Tectona*-Arten 351
- 15.1.4 Hemerocallin, ein Naphthalendimeres als Giftstoff von Taglilien (*Hemerocallis*-Arten) und einigen *Phormiaceae* 352
- 15.1.5 Naphthalenderivate als Wehrgifte von Tieren 352
- 15.2 Anthracenderivate 352**
- 15.2.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 352
- 15.2.2 Bedeutung der Anthracenderivate 356
- 15.2.3 Abführend wirksame Anthracenderivate 356
- 15.2.4 Anthracenderivate von Knöterich-Arten (*Aconogonon*-, *Bistorta*-, *Fallopia*-, *Persicaria*- und *Polygonum*-Arten) 363
- 15.2.5 Anthracenderivate in Ampfer-Arten (*Rumex*-Arten) 367
- 15.2.6 Fotosensibilisierende Anthracenderivate 368
- 15.2.7 Genotoxische Anthracenderivate der Färberröte (*Rubia tinctorum*) 372
- 15.2.8 Neurotoxische Anthracenderivate in *Karwinskia*-Arten 373
- 15.3 Literatur 374**

16 Aminosäuren

- 16.1 Allgemeines 378**
 - 16.2 Toxikologie proteinogener Aminosäuren und ihrer Metaboliten 379**
 - 16.2.1 L-Aminosäuren 379
 - 16.2.2 D-Aminosäuren 379
 - 16.3 Toxische Aminosäuren mit aliphatischem Grundkörper 380**
 - 16.3.1 Toxische Aminosäuren der Platterbsen (*Lathyrus*-Arten) 380
 - 16.3.2 L-Canavanin 382
 - 16.3.3 L-Indospicin 385
 - 16.3.4 Toxische Aminosäuren der Basidiomyceten 385
 - 16.4 Toxische Aminosäuren mit Cyclopropanring 386**
 - 16.4.1 L-Hypoglycin 386
 - 16.4.2 Coprin 386
 - 16.5 Toxische Aminosäuren mit 4-gliedrigem heterozyklischem Ringsystem 387**
 - 16.5.1 L-Azetidin-2-carbonsäure 387
 - 16.6 Toxische Aminosäuren mit 5-gliedrigem heterozyklischem Ringsystem 388**
 - 16.6.1 Ibotensäure 388
 - 16.6.2 Pyrrolidin- und Oxadiazolidinderivate 390
 - 16.7 Toxische Aminosäuren mit 6-gliedrigem heterozyklischem Ringsystem 391**
 - 16.8 Schwefel- und selenhaltige toxische Aminosäuren 393**
 - 16.9 Literatur 395**
- ## 17 Amine
- 17.1 Allgemeines 398**
 - 17.2 Amine in Nahrungsmitteln 398**
 - 17.3 Aliphatische Amine und Azoverbindungen 400**
 - 17.3.1 Hydrazinderivate als Giftstoffe von LorcheIn (*Gyromitra*- und *Discina*-Arten) 400
 - 17.3.2 Hydrazinderivate als Giftstoffe der Champignons (*Agaricus*-Arten) 404
 - 17.3.3 Dimethyl-methylazoxycarboxamid im Weißen Rasling (*Lyophyllum connatum*) 405
 - 17.3.4 Muscarin als Giftstoff von Risspilzen (*Inocybe*-Arten) und Trichterlingen (*Clitocybe*-Arten) 406
 - 17.3.5 Guanidinderivate als Wirkstoffe der Geißbraute (*Galega officinalis*) 408

- 17.3.6 Glykoside des Methylazoxymethanols und α -Amino- β -methylamino-propionsäure als Wirkstoffe der Palmfarne (Cycadales) 408
- 17.3.7 Aliphatische Amine in Tiergiften 410
- 17.4 Phenylalkylamine 411**
- 17.4.1 Phenylalkylamine als Wirkstoffe im Peyotl 411
- 17.4.2 Phenylalkylamine als Wirkstoffe des Kat (*Catha edulis*) 412
- 17.4.3 Phenylalkylamine der Ephedra (Ephedra-Arten) 414
- 17.4.4 Amide des Vanillylamins als Neurotoxine des Paprikas (Capsicum-Arten) 415
- 17.4.5 Phenylalkylamine der Banane (Musa-Arten) 417
- 17.4.6 Phenylalkylamine in Tiergiften 418
- 17.5 Indolylalkylamine 421**
- 17.5.1 Indolylalkylamine in Wulstlingen (*Amanita*-Arten) 421
- 17.5.2 Indolylalkylamine als Wirkstoffe des Teonanacatl 421
- 17.5.3 Indolylalkylamine als Bestandteile süd-amerikanischer Rauschdrogen 423
- 17.5.4 Indolylalkylamine anderer höherer Pflanzen 424
- 17.5.5 Indolylalkylamine in Tiergiften 424
- 17.6 Imidazolylalkylamine 425**
- 17.7 Literatur 426**
- 18 Cyanogene Verbindungen**
- 18.1 Cyanogene Glykoside 429**
- 18.1.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 429
- 18.1.2 Toxikologie 432
- 18.1.3 Cyanogene Glykoside als Giftstoffe von Pflanzen 433
- 18.1.4. Cyanogene Glykoside und Blausäure bei Gliederfüßern (Arthropoda) 442
- 18.2 Cyanogene Lipide 443**
- 18.3 Literatur 443**
- 19 Glucosinolate**
- 19.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 447**
- 19.2 Pharmakologie, Toxikologie 452**
- 19.3 Spaltprodukte der Glucosinolate als mögliche Giftstoffe der Kreuzblütengewächse (Brassicaceae) 457**
- 19.4 Spaltprodukte der Glucosinolate als mögliche Giftstoffe der Kaperngewächse (Capparaceae) und der Kapuzinerkressengewächse (Tropaeolaceae) 459**
- 19.5 Literatur 460**
- 20 Aliphatische Nitroverbindungen**
- 20.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 462**
- 20.2 Toxikologie 464**
- 20.3 Literatur 464**
- 21 Alkaloide**
- 21.1 Begriffsbestimmung 466**
- 21.2 Chemie, Klassifizierung 466**
- 21.3 Biogenese, Metabolismus, Speicherung 468**
- 21.4 Verbreitung 469**
- 21.5 Toxikologie 470**
- 21.6 Literatur 471**
- 22 Isochinolinalkaloide**
- 22.1 Chemie, Biogenese 472**
- 22.2 Verbreitung 478**
- 22.3 Pharmakologie, Toxikologie 479**
- 22.4 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe von Mohn-Arten (Papaver-Arten) 483**
- 22.4.1 Botanik 483
- 22.4.2 Geschichte des Opiums 484
- 22.4.3 Gewinnung und Chemie des Opiums und der Opiumalkaloide 485
- 22.4.4 Toxikologie des Opiums und der Opiumalkaloide 485
- 22.4.5 Opiumalkaloide als Therapeutika 487
- 22.4.6 Missbrauch des Opiums und der Opiumalkaloide als Rauschgifte 487
- 22.5 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Schöllkrauts (*Chelidonium majus*) 488**
- 22.6 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Stachelmohns (*Argemone mexicana*) 489**
- 22.7 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Goldmohns (Eschscholzia-Arten) 490**
- 22.8 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe der Blutwurzel (*Sanguinaria canadensis*) 493**
- 22.9 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Erdrauchs (Fumaria-Arten) 493**
- 22.10 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Lerchensporns (Corydalis-, Pseudofumaria- und Ceratocarpus-Arten) 494**
- 22.11 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe der Herzblume (Dicentra-Arten) 495**

- 22.12 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe der Berberitze (*Berberis*-Arten) 495
- 22.13 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe der Mahonie (*Mahonia*-Arten) 496
- 22.14 Isochinolinalkaloide als Wirkstoffe des Tuberculare (aus *Chondrodendron*-Arten) 497
- 22.15 Isochinolinalkaloide der Schneebeere (*Symphoricarpos albus*) 497
- 22.16 Aristolochiasäuren als Giftstoffe der Osterluzei (*Aristolochia*-Arten) 498
- 22.17 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe von Brechwurzel-Arten (*Psychotria*-Arten) 499
- 22.18 Isochinolinalkaloide als Giftstoffe des Boldo (*Peumus boldus*) 501
- 22.19 Literatur 501
- 23 Erythrinan- und Homoerythrinanalkaloide**
- 23.1 Erythrinanalkaloide 505
- 23.2 Homoerythrinanalkaloide 506
- 23.3 Literatur 507
- 24 Tropolonalkaloide**
- 24.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 511
- 24.2 Pharmakologie, Toxikologie 512
- 24.3 Tropolonalkaloide als Giftstoffe der Zeitlosen (*Colchicum*-Arten) 514
- 24.4 Tropolonalkaloide als Giftstoffe der Ruhmeskrone (*Gloriosa superba*) 515
- 24.5 Literatur 516
- 25 Amaryllidaceenalkaloide**
- 25.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 517
- 25.2 Pharmakologie, Toxikologie 519
- 25.3 Literatur 522
- 26 Indolalkaloide**
- 26.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 524
- 26.2 Pyrrolidino[2,3-b]indolin-Alkaloide als Giftstoffe der Calabarbohne (*Physostigma venenosum*) 526
- 26.3 β -Carbolinalkaloide als Wirkstoffe der Steppenraute (*Peganum harmala*) 529
- 26.4 β -Carbolinalkaloide als psychotomimetisch wirksame Stoffe der Ayahuasca-Liane (*Banisteriopsis caapi*) 530
- 26.5 Ergolinalkaloide als Giftstoffe 531**
- 26.5.1 Chemie, Verbreitung 531
- 26.5.2 Pharmakologie, Toxikologie 533
- 26.5.3 Ergolinalkaloide als Giftstoffe des Mutterkorns (*Claviceps*-Arten) 534
- 26.5.4 Ergolinalkaloide als Giftstoffe endophytischer Pilze in Süßgräsern (*Poaceae*) 536
- 26.5.5 Ergolinalkaloide als Giftstoffe frei vorkommender Fadenpilze 538
- 26.5.6 Ergolinalkaloide als psychotomimetisch wirksame Stoffe von Windengewächsen (*Convolvulaceae*) 539
- 26.5.7 Ergolinalkaloide in *Securidaca longepedunculata* 540
- 26.5.8 Lysergsäurediethylamid 540
- 26.6 α -Cyclopiazonsäure als Giftstoff von Fadenpilzen 541**
- 26.7 Indolalkaloide als Tremorgene von Fadenpilzen 542**
- 26.8 Monoterpen-Indolalkaloide als Giftstoffe des Immergrüns (*Vinca*-Arten) 544**
- 26.9 Mono- und Bis-Monoterpen-Indolalkaloide als Giftstoffe des Madagaskar-Immergrüns (*Catharanthus roseus*) 545**
- 26.10 Monoterpen-Indolalkaloide als Giftstoffe von Brechnuss-Arten (*Strychnos*-Arten) 547**
- 26.10.1 Chemie, Biogenese 547
- 26.10.2 Strychnin 547
- 26.10.3 Bisquartäre Bis-Indolalkaloide des Calebassencurare 549
- 26.11 Monoterpen-Indolalkaloide als Gifte der Jasminwurzel (*Gelsemium*-Arten) 550**
- 26.12 Monoterpen-Indolalkaloide als psychotomimetisch wirksame Stoffe aus dem Ibogastrauch (*Tabernanthe iboga*) 551**
- 26.13 Indolalkaloide als Gifte von Bakterien (Prokaryota) 552**
- 26.14 Indolalkaloide in Meerestieren 555**
- 26.15 Literatur 558**
- 27 Chinolinalkaloide**
- 27.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 564
- 27.2 Chinolinalkaloide vom Cinchonin-Typ als Wirkstoffe der Chinarindenbäume (*Cinchona*-Arten) 565
- 27.3 Chinolinalkaloide der Wein-Raute (*Ruta graveolens*) und anderer *Rutaceae* 568
- 27.4 Chinolinalkaloide bei Tieren 569
- 27.5 Literatur 571

28 Chinazolinalkaloide

- 28.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 572
- 28.2 Tetrodotoxin und Analoga 573
 - 28.2.1 Chemie, Speicherung 573
 - 28.2.2 Tetrodotoxin als Giftstoff passiv giftiger Fische 574
 - 28.2.3 Tetrodotoxin in anderen Tieren 574
 - 28.2.4 Toxikologie 575
- 28.3 Literatur 576

29 Imidazolalkaloide

- 29.1 Chemie, Verbreitung 577
- 29.2 Pilocarpin als Giftstoff der Jaborandi-sträucher (*Pilocarpus*-Arten) 577
- 29.3 Imidazolalkaloide von Cyanobakterien 578
- 29.4 Imidazolalkaloide in Tieren 581
- 29.5 Literatur 581

30 Pyrrolizidinalkaloide

- 30.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 583
- 30.2 Toxikologie 585
- 30.3 Pyrrolizidinalkaloide als Giftstoffe der Korbblütengewächse (*Asteraceae*) 589
- 30.4 Pyrrolizidinalkaloide als Giftstoffe der Borretschgewächse (*Boraginaceae*) 592
- 30.5 Pyrrolizidinalkaloide als Giftstoffe der Gattung *Crotalaria* (*Fabaceae*) 594
- 30.6 Literatur 595

31 Tropanalkaloide

- 31.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 599
- 31.2 Pharmakologie, Toxikologie 602
- 31.3 Tropanalkaloide als Giftstoffe der Nachtschattengewächse (*Solanaceae*) 603
 - 31.3.1 Verbreitung 603
 - 31.3.2 Tropanalkaloide als Giftstoffe der Tollkirsche (*Atropa bella-donna*) 604
 - 31.3.3 Tropanalkaloide als Giftstoffe des Stechapfels und der Engelstropfete (*Datura*- und *Brugmansia*-Arten) 605
 - 31.3.4 Tropanalkaloide als Giftstoffe des Bilsenkrauts (*Hyoscyamus*-Arten) 607
 - 31.3.5 Tropanalkaloide und Pyridinalkaloide als Giftstoffe von *Duboisia*-Arten 608
 - 31.3.6 Tropanalkaloide als Giftstoffe der Spaltblume (*Schizanthus*-Arten) 608

31.4 Tropanalkaloide als psychotomimetisch wirksame Stoffe des Cocastrauches (*Erythroxylum*-Arten) 609

- 31.4.1 Verbreitung 609
- 31.4.2 Verwendung von Coca und Cocain zu Rauschzwecken 610
- 31.4.3 Vergiftungen 611
- 31.4.4 Behandlung, therapeutische Verwendung 612

31.5 Homotropanalkaloide als Giftstoffe von Cyanobakterien 612

31.6 Literatur 613

32 Pyridinalkaloide und verwandte Verbindungen

32.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 618

32.2 Pyridinalkaloide als Giftstoffe des Tabaks (*Nicotiana*-Arten) 620

- 32.2.1 Botanik, Anbau und Gewinnung des Rauchtobaks 620
- 32.2.2 Geschichte des Rauchtobaks 621
- 32.2.3 Chemie des Rauchtobaks 621
- 32.2.4 Chemie des Tabakrauchs 622
- 32.2.5 Pharmakokinetik des Nicotins 623
- 32.2.6 Pharmakodynamik des Nicotins 623
- 32.2.7 Akute Vergiftungen durch Nicotin 624
- 32.2.8 Chronische Folgen des Tabakrauchens 625
- 32.2.9 Chronische Folgen der Verwendung rauchlosen Tabaks 628
- 32.2.10 Pränatale und postnatale Wirkungen des Rauchens auf Kinder von Raucherinnen 628
- 32.2.11 Folgen des Passivrauchens 628
- 32.2.12 Entwöhnung vom Tabakgenuss 629

32.3 Piperideinalkaloide als Giftstoffe der Betelnusspalme (*Areca catechu*) 630

32.4 Pyridinalkaloide als Giftstoffe von Haarschleierlingen (*Cortinarius*-Arten) 632

32.5 Piperidinalkaloide als Giftstoffe des Gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*) 634

32.6 Piperidinalkaloide als mögliche Giftstoffe des Mauerpfeffers (*Sedum*-Arten) und der Lobelien (*Lobelia*-Arten) 636

32.7 Piperideinalkaloide der Schachtelhalm-Arten (*Equisetum*-Arten) 637

32.8 Piperidin-, Pyrrolidin-, Indolizidin-, Pyrrolizidin-, Isochinolin- und Nortropanalkaloide als Glykosidasehemmer 638

- 32.9 Pyridinalkaloide als Giftstoffe von Meerestieren 640
- 32.10 Pyridin- und Pyrrolalkaloide, deren Hydroderivate, Indolizidin- und Decahydrochinolinalkaloide in Wehrgiften der Ameisen (Formicoidea) 642
- 32.11 Piperidin-, Indolizidin-, Chinolizidin-, Pyrrolizidin-, Decahydrochinolinalkaloide und ähnliche Alkaloide in der Haut der Froschlurche (Anura) 643
- 32.12 Literatur 646
- 33 Chinolizidinalkaloide**
- 33.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 652
- 33.2 Toxikologie 654
- 33.3 Chinolizidinalkaloide als Giftstoffe des Goldregens (Laburnum-Arten) 655
- 33.4 Chinolizidinalkaloide als Giftstoffe des Besenginsters (*Cytisus scoparius*) 657
- 33.5 Chinolizidinalkaloide als Giftstoffe von Lupinen (Lupinus-Arten) 658
- 33.6 Chinolizidinalkaloide als potentielle Giftstoffe des Stechginsters (*Ulex europaeus*), Ginsters (Genista-Arten), Zwergginsters (*Chamaecytisus*-Arten) und des Japanischen Schnurbaums (*Sophora japonica*) 659
- 33.7 Chinolizidinalkaloide als potentielle Giftstoffe weiterer Pflanzen 660
- 33.8 Lycopodiumalkaloide als Giftstoffe der Bärlappgewächse (Lycopodiaceae) 660
- 33.9 Chinolizidinalkaloide bei Tieren 661
- 33.10 Literatur 662
- 34 Purinalkaloide**
- 34.1 Chemie, Verbreitung 664
- 34.2 Methylxanthine 664
- 34.2.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 664
- 34.2.2 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Toxikologie 665
- 34.2.3 Coffeinabhängigkeit 670
- 34.2.4 Methylxanthine der Samen der Kaffee-sträucher (*Coffea*-Arten) 671
- 34.2.5 Methylxanthine der Blätter der Tee-sträucher (*Camellia*-Arten) 674
- 34.2.6 Methylxanthine der Samen der Kolabäume (*Cola*-Arten) 676
- 34.2.7 Methylxanthine der Blätter des Mateteestrauchs (*Ilex paraguariensis*) 677
- 34.2.8 Methylxanthine der Samen des Guaranastrauchs (*Paullinia cupana*) 677
- 34.2.9 Methylxanthine der Samen der Kakao-bäume (*Theobroma*-Arten) 678
- 34.3 Purinderivate als Vorstufen der Harnsäure 680
- 34.4 Purinalkaloide als Giftstoffe der Panzergeißler (Dinophyceae), Cyanobakterien (Cyanophyceae) und Rotalgen (Rhodophyceae) 682
- 34.5 Purin- und Desazapurinderivate und ihre Analoga bei Cyanobakterien, Algen, Pilzen und Meerestieren 685
- 34.6 Literatur 687
- 35 Pyrimidinderivate**
- 35.1 Allgemeines 691
- 35.2 Pyrimidinderivate als Giftstoffe der Wicken (*Vicia*-Arten) 691
- 35.3 Pyrimidinderivate als Giftstoffe des Steifen Lolchs (*Lolium rigidum*) 693
- 35.4 Literatur 694
- 36 Terpenalkaloide**
- 36.1 Allgemeines 695
- 36.2 Monoterpenalkaloide 695
- 36.3 Sesquiterpenalkaloide 697
- 36.3.1 Allgemeines 697
- 36.3.2 Sesquiterpenalkaloide als Giftstoffe der Teichrosen (Nuphar-Arten) 698
- 36.4 Diterpen- und Nor-Diterpenalkaloide 699
- 36.4.1 Allgemeines 699
- 36.4.2 Diterpen- und Nor-Diterpenalkaloide als Giftstoffe von Eisenhut oder Sturmhut (*Aconitum*-Arten) 701
- 36.4.3 Diterpenalkaloide als Giftstoffe von Rittersporn-Arten (*Consolida*- und *Delphinium*-Arten) 706
- 36.4.4 Diterpenalkaloide als Giftstoffe des Rotwasserbaumes (*Erythrophleum suaveolens*) 707
- 36.5 Literatur 708
- 37 Steroidalkaloide**
- 37.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 710
- 37.2 Steroidalkaloide als Giftstoffe der Nachtschattengewächse (Solanaceae) 712
- 37.2.1 Botanik, Chemie 712
- 37.2.2 Pharmakologie, Toxikologie 714
- 37.2.3 Steroidalkaloide des Bittersüßen Nachtschattens (*Solanum dulcamara*) 715

- 37.2.4 Steroidalkaloide des Schwarzen Nachtschattens (*Solanum nigrum*) 716
- 37.2.5 Steroidalkaloide der Kartoffel (*Solanum tuberosum*) 716
- 37.2.6 Steroidalkaloide des Beißbeer-Nachtschattens (*Solanum capsicastrum*) und des Korallenstrauchs (*Solanum pseudocapsicum*) 721
- 37.2.7 Steroidalkaloide der Tomate (*Lycopersicon esculentum*) 721
- 37.3 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Gerners (Veratrum-Arten) 721
- 37.4 Steroidalkaloide als Giftstoffe der Jochlilie (Zigadenus-Arten) 725
- 37.5 Steroidalkaloide als Giftstoffe von Schachblume und Kaiserkrone (Fritillaria-Arten) 725
- 37.6 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Buchsbaums (Buxus-Arten) 726
- 37.7 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Japanischen Ysanders (*Pachysandra terminalis*) 728
- 37.8 Steroidalkaloide als Giftstoffe von Pfeilgiftfröschen (Phyllobates-Arten) 729
- 37.9 Steroidalkaloide als Giftstoffe der Salamander (Salamandra-Arten) 730
- 37.10 Steroidalkaloide als Giftstoffe von *Cephalodiscus gilchristi* und *Ritterella tokioka* 731
- 37.11 Literatur 732

- 38 Peptide und Proteine 738**

- 39 Peptid- und Proteotoxine als Gifte von Mikroorganismen**
- 39.1 Peptid- und Proteotoxine der Bakterien 741
 - 39.1.1 Allgemeines 741
 - 39.1.2 Bakterielle Endotoxine 741
 - 39.1.3 Bakterielle Exotoxine 743
- 39.2 Peptidtoxine der Cyanobakterien (Cyanophyceae) 750
 - 39.2.1 Allgemeines 750
 - 39.2.2 Microcystine 751
 - 39.2.3 Peptidtoxine von *Nodularia spumigena* 755
 - 39.2.4 Peptidtoxine von Lyngbya-Arten 756
 - 39.2.5 Weitere Peptide aus Cyanobakterien 757
- 39.3 Peptide als Mykotoxine 759
- 39.4 Literatur 760

- 40 Peptide als Giftstoffe höherer Pilze**
- 40.1 Peptidtoxine als Giftstoffe der Knollenblätterpilze (Amanita-Arten) 763
 - 40.1.1 Vorkommen 763
 - 40.1.2 Chemie 764
 - 40.1.3 Pharmakologie 766
 - 40.1.4 Vergiftungsfälle, Vergiftungssymptome und Behandlung von Vergiftungen 767
- 40.2 Literatur 768

- 41 Lectine**
- 41.1 Definition, Bindungseigenschaften, Chemie 770
- 41.2 Verbreitung, physiologische Funktion, Lectine als Ribosomen inaktivierende Proteine 773
- 41.3 Anwendung von Lectinen 774
- 41.4 Lectine als Giftstoffe der Schmetterlingsblütengewächse (Fabaceae) 774
 - 41.4.1 Lectine aus zur Ernährung verwendeten Schmetterlingsblütengewächsen 774
 - 41.4.2 Lectine weiterer Schmetterlingsblütengewächse 775
- 41.5 Stark toxische Lectine 776
 - 41.5.1 Vorkommen, Chemie, Wirkmechanismus 776
 - 41.5.2 Toxikologie 777
- 41.6 Lectine als Wirkstoffe der Mistel (Viscum-Arten) 779
- 41.7 Ribosomen inaktivierende Proteine vom Typ 1 (1-RIP) 780
- 41.8 Literatur 780

- 42 Peptide und Proteine als Giftstoffe von Tieren**
- 42.1 Toxikologie 783
- 42.2 Verbreitung tierischer Peptid- und Proteotoxine 784

- 43 Peptide als Giftstoffe der Schwämme (Porifera)**
- 43.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 785
- 43.2 Literatur 786

- 44 Peptid- und Proteotoxine der Nesseltiere (Cnidaria)**
- 44.1 Nesseltiere als Gifttiere 787
- 44.2 Gifte der Nesselkapseln 790
- 44.3 Literatur 794

- 45 Peptide und Proteotoxine der Weichtiere (Mollusca)**
- 45.1 Weichtiere als Gifttiere 796
- 45.2 Kegelschnecken (Conus-Arten) als Gifttiere 796
- 45.3 Peptide und Glykoproteine als Gifte der Seehasen (Anaspidea) 799
- 45.4 Peptid- und Proteotoxine der Kopffüßer (Cephalopoda) 800
- 45.5 Literatur 801
- 46 Proteotoxine der Stachelhäuter (Echinodermata)**
- 46.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 803
- 46.2 Literatur 804
- 47 Peptid- und Proteotoxine mariner Schnurwürmer (Nemertini) und Ringelwürmer (Annelida)**
- 47.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 805
- 47.2 Literatur 806
- 48 Peptidtoxine der Fadenwürmer (Nematoda)**
- 48.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 807
- 48.2 Literatur 808
- 49 Peptidtoxine der Manteltiere (Tunicata)**
- 49.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 809
- 49.2 Literatur 810
- 50 Gifte der Spinnentiere (Arachnida)**
- 50.1 Webspinnen (Araneae) 811
- 50.1.1 Webspinnen als Gifttiere 811
- 50.1.2 Gifte der Webspinnen 815
- 50.2 Skorpione (Scorpiones) 818
- 50.2.1 Skorpione als Gifttiere 818
- 50.2.2 Gifte der Skorpione 823
- 50.3 Peptide und Proteine als Gifte der Zecken (Ixodides) 824
- 50.3.1 Zecken als Krankheitsüberträger und Gifttiere 824
- 50.3.2 Gifte der Zecken 828
- 50.4 Allergene der Milben (Acari) 828
- 50.5 Literatur 829
- 51 Peptidtoxine der Hundertfüßer (Chilopoda)**
- 51.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 831
- 51.2 Literatur 832
- 52 Peptid- und Proteotoxine der Insekten (Hexapoda)**
- 52.1 Verbreitung 833
- 52.2 Toxikologie 833
- 52.3 Peptid- und Proteotoxine der Bienen (Apoidea) 834
- 52.3.1 Bienen als Gifttiere 834
- 52.3.2 Bienengifte 836
- 52.4 Peptid- und Proteotoxine der Faltenwespen (Vespoidea) 838
- 52.4.1 Wespen als Gifttiere 838
- 52.4.2 Wespengifte 842
- 52.5 Peptid- und Proteotoxine der Käfer (Coleoptera) 843
- 52.6 Peptid- und Proteotoxine der Ameisen (Formicoidea) 844
- 52.7 Peptid- und Proteotoxine der Schmetterlinge (Lepidoptera) 845
- 52.7.1 Schmetterlingsraupen als Gifttiere 845
- 52.7.2 Gifte der Schmetterlingsraupen 846
- 52.8 Literatur 847
- 53 Peptid- und Proteotoxine der Knorpelfische (Chondrichthyes) und Knochenfische (Osteichthyes)**
- 53.1 Knorpel- und Knochenfische als Gifttiere 849
- 53.2 Peptid- und Proteotoxine aktiv giftiger Knorpel- und Knochenfische 853
- 53.3 Peptid- und Proteotoxine passiv giftiger Knochenfische 853
- 53.4 Literatur 854
- 54 Peptid- und Proteotoxine der Lurche (Amphibia)**
- 54.1 Lurche als Gifttiere 855
- 54.2 Peptid- und Proteotoxine der Froschlurche (Anura) 855
- 54.3 Literatur 860

55 Peptid- und Proteotoxine der Kriechtiere (Reptilia)

55.1 Kriechtiere als Gifttiere 862

55.2 Proteotoxine der Krustenechsen (Heloderma-Arten) 862

55.2.1 Krustenechsen als Gifttiere 862

55.2.2 Gifte der Krustenechsen 863

55.3 Peptid- und Proteotoxine der Schlangen (Serpentes) 863

55.3.1 Giftschlangen 863

55.3.2 Giftapparat und Biss der Schlangen 864

55.3.3 Schlangengifttoxine 868

55.3.4 Wirkungen der Schlangengifte 874

55.4 Literatur 881

56 Peptide als Gifte von Säugtieren

56.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 883

56.2 Literatur 883

57 Enzyme als Bestandteile von Tiergiften

57.1 Aufgaben, Verbreitung, Wirkungen 884

57.2 Literatur 885

58 Kapitelüberschreitende Literatur 886

59 Telefonnummern der Informationszentralen für Vergiftungsfälle (Giftnotruf) mit 24-Stundendienst in deutschsprachigen Ländern Europas 890

Verzeichnis der Bildautoren 891

Sachverzeichnis 892

1 Biogene Gifte

1.1 Was sind biogene Gifte?

Biogene Gifte sind chemische Verbindungen, die von lebenden Organismen gebildet werden können und die unter bestimmten Umständen oberhalb bestimmter Konzentrationen im Organismus zu einer vorübergehenden oder dauernden Schädigung eines Lebewesens bzw. zu seinem Tod führen können.

Das Ausmaß der Schädigung durch ein (biogenes) Gift wird bestimmt durch:

- die Art des Stoffes,
- die Art der Aufnahme in den Organismus: peroral, perkutan, intramuskulär, intravenös, intraarteriell, rektal, über die Atemluft,
- bei lokalen Effekten die Zeitdauer der Einwirkung,
- die resorbierte Menge des Stoffes (aus dem Magen-Darm-Trakt, durch die Haut, aus den Alveolen),
- den zeitlichen Ablauf der Stoffaufnahme: einmalig, kann dann zu akuten Vergiftungen führen, oder in mehreren Dosen über einen längeren Zeitraum verteilt, kann dann zu chronischen Vergiftungen führen,
- die individuelle Empfindlichkeit des Lebewesens, z. B. die erheblichen Unterschiede in der Empfindlichkeit von Kindern und Erwachsenen, von unterschiedlichen Menschen oder von Menschen und Tieren.

Die Bezeichnung eines Stoffes als Gift ist also nicht absolut aufzufassen, sondern ein Stoff kann in Ab-

hängigkeit von den oben genannten Faktoren ohne Wirkung, ein Arzneistoff oder ein Gift sein.

Unter **Toxinen** (engl. venoms) im engeren Sinne versteht man natürliche Stoffe, besonders tierische Eiweiße, mit Antigencharakter, die Giftwirkungen auslösen können und gegen die der menschliche oder tierische Organismus Antikörper bilden kann. Abweichend von dieser Definition wird heute oft der Begriff Toxin auch für jedes andere Gift verwendet.

Unter **Toxinologie** können zusammengefasst werden: die Kenntnisse über die Chemie eines biogenen Giftes, über die Biologie seines Produzenten, seine Biogenese, sein pharmakokinetisches Verhalten (**Toxikokinetik**), seinen Wirkungsmechanismus (**Toxikodynamik**), sein Wirkungsbild am betroffenen Lebewesen (**Toxikographie**) und die Kenntnisse über die Möglichkeiten, durch diesen Giftstoff ausgelöste Vergiftungen zu bekämpfen. Der Begriff **Toxikologie** bleibt dann der Wissenschaft von den schädigenden Wirkungen von Substanzen oder Substanzgemischen auf biologische Systeme, von deren Verhütung und Behandlung vorbehalten. Leider hat sich der Begriff Toxinologie nicht allgemein durchsetzen können.

Im vorliegenden Buch sollen nur solche biogenen Gifte Berücksichtigung finden, die den tierischen und menschlichen Organismus zu schädigen vermögen. Auf Mikroorganismen wirkende Stoffe werden nur dann erfasst, wenn sie von höheren Lebewesen zu ihrem Schutz vor Mikroorganismen gebildet werden.

1.2 Chemie und Biologie biogener Gifte

1.2.1 Zur Geschichte biogener Gifte

Die Kenntnisse über giftige Pflanzen und Tiere sind älter als die Menschheit selbst. Sie wurden im Verlaufe der Evolution im Rahmen der Umwelterkundung durch zufällige Entdeckungen unter vielen Opfern zum Teil bereits von unseren tierischen Vorfahren erworben. Auch heute „kennt“ jedes erwachsene Wildtier in seiner gewohnten Umwelt die Quellen biogener Gifte: gefährliche Pflanzen und giftige Tiere. Vergiftungen treten meistens nur bei Tieren auf, denen giftige Pflanzen in ungewohnter Form, z. B. im Heu, bzw. „unbekannte“ giftige Pflanzen, z. B. exotische Zierpflanzen, angeboten werden oder die in Mangelsituationen, z. B. bei Überweidung, sonst gemiedene Pflanzen fressen.

Die Nutzung von biogenen Giften begann bereits in der Urgesellschaft. So wurden und werden Gifte zur Erlegung von Beutetieren (Giftpfeile, Giftspeere, Giftköder, Fischgifte), als Insektizide, in geringen Dosen als Arzneimittel und leider auch als Selbstmordgifte, Abortiva, Mittel zur Strafvollziehung oder zur Herbeiführung von Gift-Gottesurteilen, als Rauschgifte und Zaubermittel sowie in verbrecherischer Weise als Mordgifte oder Waffen verwendet. Sehr gute Übersichten über die Geschichte der Gifte geben die Buchpublikationen von Gmelin aus dem Jahr 1803 (Ü 36), Lewin aus dem Jahr 1929 (Ü 73) und Martinez und Lohs aus dem Jahr 1986 (Ü 88). Erwähnt sei auch ein von Amberger-Lahrman und Schmähl (Ü 2) im Jahr 1988 herausgegebenes Buch, das Teilaspekte der Geschichte der Toxikologie behandelt. Über die Geschichte der Gift-Gottesurteile und die der Pfeilgifte in Afrika berichtet Neuwinger (Ü 103), über die der Rauschgifte Rätsch (Ü 109). In populärwissenschaftlicher Form finden wir Interessantes zur Geschichte der Gifte beispielsweise in einem Buch von Karger-Decker aus dem Jahre 1966 (27).

Im Verlaufe der Giftverwendung kam es zu einer ständigen Erweiterung der Kenntnisse über Gifte. Aber auch das Experiment mit dem Gift zur Erprobung des Einsatzes als Mordgift oder Waffe und zur Auffindung von Gegengiften spielte bereits sehr früh in der Geschichte der Menschheit eine Rolle. Lewin (Ü 73) berichtete über Giftgärten, Tierversuche und Versuche mit Menschen an pontischen, pergamischen und alexandrinischen Höfen. Als berühmt-berüchtigte Experimentatoren nennt er Attalos

III. Philometor (König von Pergamon 138 bis 133 v. Chr.) und Mithridates Eupator (König von Pontos 111 bis 63 v. Chr.). Aus der römischen Geschichte sind derartige verbrecherische Versuche, z. B. durch Nero (römischer Kaiser 54 bis 68 n. Chr.), ebenfalls bekannt. Auch Kleopatra (69 bis 30 v. Chr.) werden Versuche an Menschen nachgesagt.

Die Isolierung und Aufklärung der Chemie biogener Gifte ist untrennbar mit der Suche nach den Wirkstoffen von Arzneipflanzen und Arzneitieren verbunden (44). Nicht nur weil die meisten biogenen Arzneistoffe in höheren Dosen auch Giftstoffe sind, sondern auch weil sowohl die Isolierung und Charakterisierung von biogenen Arzneistoffen als auch die von biogenen Giften gleiche Methoden erfordern.

Sicherlich sind bereits frühzeitig Versuche gemacht worden, das Wirkungsprinzip einer pharmakologisch stark wirksamen Pflanze oder eines Tieres anzureichern. Besonders nach der von Paracelsus (1493 bis 1541) erhobenen Forderung, die Wirkstoffe von Arzneipflanzen zu isolieren, die zur Entwicklung der Iatrochemie beitrug, dürften diese Bemühungen verstärkt worden sein. Vor allem die Destillierkunst wurde in den Dienst der Stoffisolierung gestellt und lieferte eine Vielzahl ätherischer Öle und flüchtiger Reinstoffe (z. B. Bernsteinsäure, Benzoesäure, Kampfer und Thymol). Aber die damals bekannten Methoden waren für die Isolierung anderer Wirkstoffe oder gar für deren chemische Charakterisierung unzureichend.

Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts war die Chemie weit genug entwickelt, die Ära der Isolierung von reinen Wirkstoffen aus biologischem Material einzuleiten. Ein Durchbruch war die Gewinnung des Morphins im Jahre 1806 durch F. W. Sertürner (1783 bis 1841) aus dem Opium. Danach folgten rasch weitere Entdeckungen von pflanzlichen Wirkstoffen (Tabellen 1-1 und 21-1).

Zunächst nutzte man zur Abtrennung der gesuchten Wirkstoffe von den Begleitstoffen die Unterschiede in der Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln, im Verteilungsverhalten zwischen zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen, in der Flüchtigkeit und in der chemischen Reaktivität, z. B. mit Fällungsmitteln.

Die Entwicklung chromatographischer Methoden in der Mitte des 20. Jahrhunderts machte einen gewaltigen Aufschwung bei der **Stofftrennung** möglich. Basierend auf der Verteilung zwischen einer mobilen und einer stationären flüssigen Phase, letztere meistens an feste Partikel adsorbiert, auf der Adsorption, auf Molekülsiebeeckten, dem Ionenaustausch, der Affinität, besonders von Proteinen, zu bestimmten chemischen Verbindungen, z. B. zu Enzymsubstraten, Lectinen oder Antikörpern, und der Beweglichkeit geladener Moleküle im elektrischen Feld wurde

Tabelle 1-1. Zur Geschichte der Isolierung toxischer Naturstoffe (Alkaloide siehe Kap. 21, in Anlehnung an Lit. Ü 61)

Jahr der Isolierung	Substanz	Entdecker
1773	Oxalsäure	Scheele
1810	Cantharidin	Robiquet
1830	Amygdalin	Robiquet u. Boutron
1831	Sinalbin	Robiquet u. Boutron
1839	Bergapten	Mulder
1846	Capsaicin	Thresh
1859	Parasorbinsäure	Hofmann
1867	Digitoxin	Nativelle
1873	Karakin	Skey
1882	Grayanotoxin I	Plugge u. Eijkman
1883	Urushiöle	Yoshida
1887	Ephedrin	Nagai
1888	g-Strophanthin	Arnaud
1889	Ricinin (Nachweis)	Stillmark
1895	Albaspidin	Poullsson
1896	Mezcalin	Hefter
1896	Muscarin	Schiedeberg u. Koppe
1915	Cicutoxin	Jacobson
1920	Hiptagin	Goster
1927	Primin	Bloch u. Karrer
1937	Phallotoxine	Lynen u. Wieland
1938	Patulin	Wiesner
1940	Dicumarol	Campbell u. Mitarb.
1941	Amatoxine	H. Wieland u. Hallermeyer
1942	Tetrahydrocannabinol	Wollner u. Mitarb.
1948	Trichothecin	Freeman u. Morrison
1949	Oenanthotoxin	Clark
1955	Cycasin	Nishida
1957	Saxitoxin	Schantz u. Mitarb.
1959	Psilocybin	Hofmann u. Mitarb.
1961-1962	Aflatoxine	Sargeant u. Mitarb. Van de Zijden u. Mitarb.
1962	Zearalenone	Stob u. Mitarb.
1964	Phorbolester	Hecker u. Mitarb.
1964	Agaritin	Levenberg
1966	Valepotriate	Thies und Poethke
1967	Gyromitrin	List u. Luft
1975	Coprin	Lindberg u. Mitarb. Hatfield u. Mitarb.
1980	Cathinon	Szendrei
1983	Cortinarine	Tebbett u. Caddy

eine Vielzahl eleganter Trenntechniken entwickelt. Zu ihnen gehören die Papier-, Dünnschicht-, Gel- und Säulenchromatographie, letztere durchgeführt mit flüssiger mobiler Phase (Liquid Chromatography), in ihrer modernen Form besonders mit hohen Drücken betrieben: HPLC (High Performance (Pressure) Liquid Chromatography) oder GC mit gasförmiger mobiler Phase (Gas Chromatography). Die Verteilung zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten hat in der CPC (Centrifugal Partition Chromatography), DCCC (Droplet Counter Current Chromatography) oder RLCC (Rotation Locular Counter Current Chromatography) eine Renaissance erfahren. Auch elektrophoretische Trennmethode werden eingesetzt, z. B. CE (Capillary Electrophoresis) und CEC (Capillary Electro-Chromatography). Zur Trennung von Peptiden und Proteinen dient besonders die SDS-PAGE (Sodium Dodecyl-Sulphate-Polyacrylamide Gel Elektrophoresis). Alle die genannten Techniken liefern Mengen reiner Stoffe, die zur Strukturaufklärung und zur pharmakologischen Testung mit In-vitro-Methoden ausreichen (1, 33). Häufig werden Verfahren zur Trennung und zur Strukturaufklärung in Kombinationsgeräten vereinigt, z. B. GC/MS (Gas Chromatography/Mass Spectrometry), HPLC/UV, HPLC/MS, HPLC/NMR (Nuclear Magnetic Resonance), HPLC/MS/NMR, GC/IRMS (GC/Isotope Ratio Mass Spectrometry) und GC/FTIR (GC-Fourier-Transformation Infrared Spectrometry).

Wird eine **wirkungsgeleitete Fraktionierung** durchgeführt, d. h. wird die Wirkung jeder Fraktion bei einer Trennung im pharmakologisch-toxikologisch Test ermittelt und nur die Fraktion bis zum Reinstoff weiter aufgetrennt, nach dessen Wirkung gesucht wird, steigt die Wahrscheinlichkeit, einen Stoff zu erhalten, der möglicherweise für eine bestimmte pharmakologisch-toxikologische Wirkung verantwortlich ist.

Die **Strukturaufklärung** erfolgte zunächst ausschließlich mit der Hilfe chemischer Methoden, besonders durch Elementaranalyse, durch Untersuchung des chemischen Verhaltens zur Ermittlung der funktionellen Gruppen und durch partiellen Abbau zu bereits bekannten Verbindungen. Anschließend wurde häufig eine Struktursicherung durch Synthese durchgeführt. Diese Art der Strukturaufklärung war sehr zeitaufwändig. Bisweilen lag zwischen der Isolierung des Wirkstoffes und der Strukturaufklärung mehr als ein halbes Jahrhundert.

Digitoxin beispielsweise wurde 1867 von Nativelle aus den Blättern des Roten Fingerhutes isoliert. Die Bruttoformel des Aglykons, des Digitoxigenins, konnte Windaus erst 1927 ermitteln. Die Strukturformel des Digitoxigenins stellten 1935 Tschesche sowie Jacobs und Elderfield unabhängig voneinander auf. Seine Konfiguration wurde 1945 von Hunziker und

Reichstein ermittelt. Nachdem Windaus und Freese bereits 1925 erkannt hatten, dass das Aglykon Digitoxigenin im Digitoxin mit 3 Molekülen Digitoxose verbunden ist, war also 1945, nach über 80-jähriger Forschungsarbeit, durch Bemühungen mehrerer Generationen, die Formel des Digitoxins komplett.

Seit der Mitte des 20. Jahrhunderts erfuhren die Methoden der Strukturaufklärung durch die Anwendung physikalischer Verfahren eine enorme Weiterentwicklung. Die Entwicklung der Ultraviolett-, Infrarot- und Kernresonanzspektroskopie, Massenspektrometrie und der Röntgenstrukturanalyse (1, 33) hatte zur Folge, dass jetzt mit der Isolierung eines Stoffes fast stets auch dessen Strukturformel, mit allen stereochemischen Details, veröffentlicht wird.

Die Entwicklung der Trennverfahren und der Methoden der Strukturaufklärung führte dazu, dass heute jährlich mehrere Tausend neuer Naturstoffe isoliert und strukturell charakterisiert werden.

Die neuen Methoden ermöglichen es, auch solche Quellen in großem Maße zu untersuchen, die unseren Vorfahren für die Erprobung auf Nutzbarkeit nicht oder nur schwer zugänglich waren: Bakterien, Cyanobakterien, mikroskopische Pilze, Hyphenkulturen von Großpilzen, Grün-, Rot- und Braunalgen sowie Meerestiere (35, 36, 45).

Die **pharmakologisch-toxikologische Testung** ist auch heute noch das Nadelöhr bei der Auffindung neuer Wirkstoffe aus biologischem Material. Sie ist nötig, um einen isolierten neuen Naturstoff als den Wirkstoff oder als einen der Wirkstoffe eines Gifts ausweisen zu können. Schon Sertürner überprüfte das von ihm isolierte Morphin im Experiment am Tier und am Menschen auf seine Wirkung. Hier klafft heute noch eine gewaltige Lücke. Ursache dafür ist u. a., dass bei der Isolierung von Naturstoffen mit den modernen Methoden oft nur wenige Milligramm der Reinstoffe erhalten werden. Daher sind viele Stoffe nur auf eine mit geringen Stoffmengen leicht erfassbare in vitro-Wirkung an Bakterien, Viren, isolierten Zellen oder Zellkulturen, z. B. auf ihren antimikrobiellen, virostatistischen oder zytostatischen Effekt, geprüft worden. Über die Wirkung anderer Stoffe ist überhaupt nichts bekannt.

Ebenso wie die Methoden der Stoffisolierung und -charakterisierung wurden auch die der pharmakologischen Testung revolutioniert. So können Versuche am Tier heute teilweise nach Vorversuchen (!) an isolierten und kultivierten Zellen, isolierten Enzymen, Bakterien, zellfreien Systemen oder Organpräparaten zielgerichtet durchgeführt werden (6, 8, 13, 17, 18, 37, 41, 53, 60). Dadurch wurde ein erhöhter Durchsatz möglich, die Versuche wurden humaner, und der Substanzverbrauch nahm ab. Große Erwartungen, besonders hinsichtlich der Aufklärung der Wirkmechanismen, werden heute mit der Anwendung von

Methoden der Genom- und Proteomanalyse verbunden.

In-vitro-Untersuchungen können aber nur der erste Schritt zur Charakterisierung eines Wirkstoffs sein, da bei diesen Versuchen die Pharmakokinetik, d.h. die Resorption, die Verteilung im Organismus, die Biotransformation, d.h. die Entgiftung oder Giftung, und die Ausscheidung unberücksichtigt bleiben. Ebenso ist unklar, ob isolierte Zellen das gleiche Reaktionsverhalten zeigen wie Zellen in situ. Deshalb sind Aussagen über die Wirkung eines Stoffes an Mensch und Tier durch In-vitro-Versuche nicht möglich. Der zweite Schritt, die Untersuchung am Versuchstier, unterbleibt jedoch meistens.

Auch die Spezifität der Wirkung wird häufig außer Acht gelassen. Eine in vitro beobachtete zytotoxische oder zytostatische Wirkung auf isolierte Tumorzellen erlaubt keine Hinweise auf eine antitumorale Aktivität, wenn nicht getestet wurde, ob durch die Wirkung der untersuchten Substanz nicht auch isolierte Normalzellen, wie beispielsweise Fibroblasten oder Endothelzellen, betroffen sind. Ebenso besagt die Hemmung eines Enzyms durch einen Stoff nichts über die Spezifität der Wirkung, wenn nicht geprüft wurde, ob dieser Stoff nicht auch andere Enzyme hemmt.

Diesen Vorversuchen in vitro müssen also Versuche am Tier folgen. Aber auch aus toxikologischen Wirkungen am Tier kann man nicht ohne Weiteres auf die Wirkungen am Menschen schließen. Beispielsweise ist Cumarin für die Ratte stark toxisch, relativ untoxisch jedoch für den Menschen.

Erfolgreiche Untersuchungen zu Mechanismen der **Biosynthese** von biogenen Wirkstoffen wurden erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts möglich, als mit radioaktiv markierten potentiellen Vorstufen Mittel vorhanden waren, das Schicksal eines einem Mikroorganismus, einem Pilz, einer Pflanze oder einem Tier angebotenen Stoffes zu verfolgen. Auch Defektmutanten, d.h. solche Lebewesen, die wegen des genetisch bedingten Fehlens einer oder mehrerer Enzyme die Biogenese eines Wirkstoffes nicht zu Ende führen können, sondern stattdessen Vorstufen des Wirkstoffes anreichern, wurden in der Biogeneseforschung eingesetzt. Auf dem Gebiet der Isolierung und Charakterisierung von am Sekundärstoffwechsel beteiligten Enzymen wurden ebenfalls erhebliche Fortschritte gemacht. Heute werden in zunehmendem Maße molekularbiologische Methoden zur Biogeneseforschung eingesetzt. Durch Identifizierung der Gene für an der Biogenese, z.B. eines Polyketids, beteiligte Enzyme gelingt es, in Lebensgemeinschaften den eigentlichen Produzenten des Stoffes zu identifizieren. Auch die schnelle Unterscheidung zwischen toxischen und nicht toxischen Stämmen einer Art wird auf diese Weise möglich.

1.2.2 Lebende Organismen als Quellen biogener Gifte

Primäre Giftigkeit für höhere Lebewesen erlangen Mikroorganismen, Pilze, Pflanzen und Tiere durch die Produktion von Giftstoffen in ihrem Organismus.

Sekundäre Giftigkeit entsteht bei Pflanzen, wenn entweder Gifte bildende Mikroorganismen auf bzw. in ihnen vorkommen oder wenn sie anorganische, natürliche Bestandteile des Bodens bzw. anorganische oder organische anthropogene oder von Mikroorganismen gebildete Stoffe aufnehmen. Zu den aus dem Boden aufgenommenen Stoffen gehören besonders Schwermetalle aus der Emission von Industriebetrieben bzw. von Verkehrsmitteln, z.B. Blei, Cadmium, Cäsium, Thallium, Quecksilber, Arsen, Chrom, Selen, Aluminium, darunter auch radioaktive Elemente, weiterhin Nitrate und organische Verbindungen wie Insektizide und Herbizide. Sie können nicht nur aus dem Boden, sondern auch in Form von Aerosolen zu den Pflanzen gelangen (9, 26, 51, 56).

Bei Tieren entsteht sekundäre Giftigkeit, wenn sie aus ihrer Nahrung für andere Lebewesen giftige Stoffe aufnehmen und speichern oder wenn Mikroorganismen, die in ihnen oder auf ihnen leben, solche Giftstoffe produzieren. Voraussetzung ist, dass sekundär giftige Tiere die aufgenommenen Stoffe selbst tolerieren können. Gut untersucht ist beispielsweise das Vorkommen von Giftstoffen bei Cyanobakterien, Eubakterien und Panzergeißlern in Muscheln, Krabben und Fischen. 37% aller Vergiftungen mit biogenen Giften in den USA sind auf den Verzehr von giftspeichernden Meerestieren zurückzuführen. Das Auftreten von pflanzlichen Giften und Mykotoxinen in tierischen Produkten (Milch, Eier, Fleisch, Lit. 50) nach der Aufnahme von Giftpflanzen oder verschimmeltem Futter durch die Tiere besitzt ebenfalls toxikologische Bedeutung. Ein interessantes Kapitel ist auch die Speicherung pflanzlicher Giftstoffe durch einige Insekten zum Schutz vor räuberischen Angriffen.

Schwankungen im Giftgehalt treten sowohl bei primär als auch bei sekundär giftigen Lebewesen auf. Diese Schwankungen können bei primär giftigen Lebewesen genetisch bedingt sein (chemische Rassen, Chemotypen) oder ihre Ursachen im Entwicklungszustand des Organismus bzw. in Umwelteinflüssen haben.

Bei Mikroorganismen ist die Fähigkeit zur Biosynthese bestimmter Stoffe oft auf extranucleären genetischen Elementen, z.B. Plasmiden, kodiert, deren Duplikate auf andere Organismen, meistens der gleichen Art, übertragen werden können. So können beispielsweise Stämme der Blaualge *Anabaena flos-aquae* die Fähigkeit zur Biosynthese von Anatoxin-A über Plasmide an andere, von Anatoxin-A freie Stäm-

me weitergeben. Fehlen die entsprechenden Plasmide fehlt auch die Giftigkeit.

Genetisch bedingt ist z. B. auch das Auftreten von chemischen Rassen beim Vogelbeerbaum, die entweder Parasorbosid, die Vorstufe der schleimhautreizenden Parasorbinsäure bilden können, oder von solchen, denen diese Fähigkeit fehlt. Ein weiteres Beispiel sind die beiden Chemotypen des Mandelbaumes, die Samen liefern, die cyanogene Glykoside (Bittere Mandel) oder keine cyanogene Glykoside (Süße Mandel) enthalten. Gifffreie Rassen wurden oft in den Rang von Kulturpflanzen erhoben, z. B. die von den toxischen Cucurbitacinen freien Gurken. Häufig besitzen Chemotypen eine bestimmte regionale Verbreitung, so dass Untersuchungen des Wirkstoffspektrums einer Organismenart besonders bei den standorttreuen Pflanzen in einer Region nicht zwangsläufige Aussagen über die Wirkstoffzusammensetzung des Organismus in einer anderen Region zulassen (22).

Beispiele für den Einfluss des Entwicklungszustandes auf den Giftgehalt eines Organs sind das Vorkommen von Steroidalkaloidglykosiden in unreifen Tomaten und ihr Fehlen in den reifen Früchten bzw. das Auftreten von L-Hypoglycin in den unreifen Samenmänteln und die Abwesenheit in den reifen Samenmänteln der Akeepflaume. Neben diesen Extremen sind auch die qualitativen und quantitativen Unterschiede im Wirkstoffgehalt in Lebewesen zu verschiedenen Jahreszeiten von Bedeutung.

Außer Schwankungen des Wirkstoffgehaltes im Gesamtorganismus ist zu berücksichtigen, dass in sehr vielen Fällen Wirkstoffspektrum und Wirkstoffmenge organspezifisch sind. So enthalten z. B. die Eiben in allen Organen, mit Ausnahme der von den Vögeln gern gefressenen roten Samenmäntel, toxische Diterpene. Bei den als Obst genossenen Früchten der Rosaceae, z. B. beim Pfirsich, kommt nur in den Samen das toxische Amygdalin vor, das Fruchtfleisch reifer Früchte ist davon frei. Bei Pufferfischen wird das gespeicherte hochtoxische Tetrodotoxin nur in wenigen inneren Organen in hoher Konzentration gefunden, das an Tetrodotoxinen arme Fleisch wird als Delikatesse verspeist.

Bei potentiell sekundär giftigen Lebewesen schwankt der Giftgehalt besonders stark. Ihr Giftgehalt wird vor allem durch die Art und Menge der durch sie aufgenommenen Nahrung und die Giftproduktion ihrer in oder auf ihnen lebenden Symbionten bestimmt. Häufig sind daher potentiell sekundär giftige Lebewesen auch ungiftig und werden als Nahrungsmittel genutzt, ebenso häufig können sie aber auch Ursache tödlicher Vergiftungen sein. Eben deshalb führt das unvorhersehbare Auftreten von Giften in ihnen besonders häufig zu folgenschweren Intoxikationen.

Phytoalexine sind sekundäre Pflanzenstoffe, die nicht konstitutiv gebildet werden, also in der gesunden Pflanze nicht oder nur in kleinen Mengen vorhanden sind und deren Produktion erst durch bestimmte chemische Stoffe, so genannte Elicitoren, oder physikalische Stressfaktoren induziert wird. Die Elicitoren stammen aus Mikroorganismen, die die Pflanze befallen. Phytoalexine sind gegen langsam agierende Mikroorganismen, besonders Pilze gerichtet. Ihre chemische Natur ist meistens spezifisch für die verschiedenen Pflanzenfamilien. So bilden z. B. Fabaceae Isoflavonoide, Solanaceae Sesquiterpene, Orchidaceae Dihydrophenanthrene, Vitaceae sowie Pinaceae Stilbene und Asteraceae Polyine (Übersichten Lit. 7, 10, 11, 19, 20, 32, 34, 68, 70). Von toxikologischem Interesse ist z. B. das Auftreten von hepatotoxischen und pulmotoxischen Furanosessquiterpenen in den Knollen der Süßkartoffel, Batate, den Knollen von *Ipomoea batatas* (L.) LAM, nach Infektionen der Pflanze mit Fusarien (25). Auch die stressbedingte Steigerung des Gehaltes an Steroidglykosiden in der Kartoffelknolle ist von toxikologischer Bedeutung (siehe Kap. 37.2.5). Über die Toxizität vieler Phytoalexine für den Menschen ist noch wenig bekannt.

Aktiv giftige und passiv giftige Organismen, diese Unterscheidung wird gewöhnlich nur bei Tieren vorgenommen, unterscheiden sich darin, wie sie ihr Gift einsetzen. Ein aktiv giftiges Tier verfügt meistens über einen Giftapparat, mit dem es seiner Beute oder einem Angreifer sein Gift beibringen kann. Solche Tiere sind z. B. Nesseltiere, Spinnen, Skorpione, viele Insekten und Schlangen. Passiv giftige Tiere speichern ihr Gift in ihrem Körper oder bilden ein giftiges Oberflächensekret. Ihre Gifte weisen einen Angreifer entweder durch schlechten Geschmack oder die Reizwirkung der Oberflächensekrete zurück oder schädigen ihn nach der Aufnahme in den Magen-Darm-Trakt durch Vergiftung.

1.2.3 Struktur und Wirkung biogener Gifte

Biogene Gifte weisen eine sehr große strukturelle Mannigfaltigkeit auf. Alle aus organischen Verbindungen bekannten Elemente (B, C, H, N, S, Se, O, P, Cl, Br, I) kommen in ihnen vor. Fast alle Typen organischer Verbindungen sind vertreten; fast alle bekannten funktionellen Gruppen wurden auch bei ihnen gefunden. Die meisten der biogenen Giftstoffe sind polyfunktionelle Verbindungen, d. h. ihre Moleküle tragen mehrere funktionelle Gruppen.

So gehören zu den biogenen Giften aliphatische Alkohole (z. B. Cicutoxin), Aldehyde (Citral), Car-

bonsäuren (Oxalsäure, Monofluoressigsäure) und Lactone (Protoanemonin, Butanolide, Sesquiterpenlactone), alizyklische Kohlenwasserstoffe (Sabinen), Alkohole (Sabinol), Ketone (Thujon) und Hydroperoxide (Crispolid), aromatische Verbindungen wie Phenole (Safrol), Chinone (*p*-Benzochinon), Aldehyde (Salicylaldehyd) und Carbonsäuren (Flechten-säuren), polyzyklische Kohlenwasserstoffe und deren Derivate (Steroide, viele Terpene), heterozyklische Verbindungen (Alkaloide), Aminosäuren (Coprin), Peptide (Amanitine), Proteine (Ricin), Amine (Muscarin), Amide (Palytoxin), Hydrazine (Gyromitrin), Nitrile (Linamarin), Isothiocyanate (Allylsenfö), Azoverbindungen (Cycasin), Halogenderivate (Surugatoxin) und die Glykoside sehr vieler dieser Substanzen.

Neben den die Zuordnung der oben genannten Verbindungstypen bestimmenden funktionellen Gruppen wurden u. a. gefunden: Epoxygruppen, Acetal- und Ketalgruppierungen, Estergruppierungen (Carboxylsäureester, Phosphate, Sulfate), SH-Gruppen, Nitrogruppen, Ethergruppierungen und innermolekulare Säureanhydride.

Obwohl die Anzahl der organischen Substanzen synthetischen oder biogenen Ursprungs, deren pharmakologische Wirkung wir kennen, sehr groß ist, steht die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung, wenn man von einigen quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen absieht, noch ganz am Anfang. Wir wissen zwar in einigen Fällen, welche Molekülgruppierungen bei einem Stoff bekannter Wirkung für den pharmakologischen Effekt unabdingbar sind (sog. pharmakophore Gruppen), können aber aus der Struktur neu aufgefundener Naturstoffe kaum eine mögliche Wirkung ablesen.

Die Erkennung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wird durch die Tatsache erschwert, dass besonders bei kompliziert gebauten Naturstoffen die pharmakophoren Gruppen in einer Menge molekularen Beiwerks versteckt sind. Die biogenen Gifte sind von den Organismen ja nicht zielgerichtet entwickelt worden, sondern ihre Toxizität hat sich bei durch ungerichtete Mutationen ausgelösten Strukturveränderungen eines ungiftigen Vorläufers ergeben. So sind viele Schlangengifte Varianten von Phospholipase A₂. Ihre Wirkung bedarf aber sicherlich nicht dieses großen Moleküls, sondern wäre möglicherweise mit einem kleineren Peptid ebenfalls zu erreichen. Darüber hinaus können bereits geringe Veränderungen der Pharmakophore, sei es nur die Umwandlung eines Enantiomers in ein anderes, die Wirkung drastisch beeinflussen (Wirkungsverlust oder Wirkungs-umkehr). (-)-Hyoscyamin ist beispielsweise ca. 100-mal stärker wirksam als das isomere (+)-Hyoscyamin. Aber auch Abwandlungen nicht an der

Wirkung beteiligter Molekülgruppierungen können die Wirkungsqualität entscheidend verändern. So ist Acetylcholin (Pharmakophore: N⁺ und beide O-Atome) ein cholinerges Agonist, Physostigmin ein Acetylcholinesterasehemmer und Atropin ein cholinerges Antagonist, obwohl alle diese Verbindungen die gleichen Pharmakophore wie Acetylcholin besitzen.

Mehr über mögliche Wirkungen kann aus der chemischen Struktur ausgesagt werden, wenn chemische Reaktivitäten oder physikochemische Eigenschaften die dann meistens unspezifische Wirkung bestimmen. So ist für einen Chemiker die Fähigkeit eines Stoffes zur Alkylierung, zur Abspaltung von HCN, von Hydrazinen oder Isothiocyanaten meistens aus der Struktur ablesbar. Ebenso kann er voraussagen, ob sich ein Stoff hydrophil, lipophil oder lyobipolar verhalten wird und damit Auskunft über sein Resorptionsverhalten und seinen Einfluss auf Biomembranen geben.

1.2.4 Giftige Lebewesen und biogene Gifte als Gefahrenquelle für den Menschen

Am häufigsten treten **akzidentelle (zufällige) Vergiftungen** auf, d. h. solche, bei denen in Unkenntnis der Giftigkeit Mikroorganismen, Pilze, Tiere und Pflanzen bzw. Teile oder Stoffwechselprodukte berührt, gekostet oder als Nahrungs-, Genuss- und Arzneimittel genutzt wurden. Weniger häufig kommt es zu akzidentellen Vergiftungen durch Attacken aktiv giftiger Tiere.

Besonders betroffen sind Kinder, die im Rahmen ihrer kindlichen Umwelterkundung auffällige Früchte oder Samen, ja sogar grüne Pflanzenteile, Blüten oder Wurzeln erproben. Selbst der unangenehme Geschmack vieler giftiger Pflanzen hält sie nicht von der Aufnahme zurück. Erkundungsobjekte sind Pflanzen in Gärten, Anlagen, Parks, im Zimmer oder im Gelände. Auch der Versuch des Spielens mit giftigen Tieren, z. B. Bienen, kann zu Vergiftungen von Kindern führen.

Erwachsene sind vor den Vergiftungsgefahren ebenfalls nicht völlig geschützt. Die zunehmende Entfremdung von der Natur führte dazu, dass die von unseren Vorfahren gesammelten Erfahrungen über Giftquellen in unserer natürlichen Umgebung verloren gingen. Diese Tatsache, zusammen mit dem Bestreben der verstärkten Nutzung „natürlicher“ Nahrungsmittel, z. B. von Pilzen, Wildfrüchten und Wildgemüsen, und der Tourismus, der Kontakte mit

einer unbekanntem Natur ermöglicht, haben eine Zunahme des Auftretens akzidenteller Vergiftungen zur Folge.

Eine weitere Möglichkeit der Vergiftung besteht im Verzehr von Naturprodukten in übermäßigen Mengen, z. B. von Kohl oder Rhabarber, in der Aufnahme von unsachgemäß zubereiteten Lebensmitteln, z. B. von Maniok, Bohnen oder tetrodotoxischen Fischen, von unsachgemäß gelagerten Lebensmitteln, z. B. von ergrüntem Kartoffeln bzw. von unreif geernteten Pflanzen, z. B. von Tomaten.

Häufige Ursache akzidenteller Vergiftungen ist auch der Genuss gewöhnlich ungiftiger Tiere oder ihrer Produkte, die durch Giftaufnahme aus der Umwelt sekundär giftig geworden sind. So erfolgen jährlich viele hundert Vergiftungen durch Muscheln, Krabben und Fische, die Giftstoffe gespeichert haben. Akute Vergiftungen durch Honig, der von den Bienen aus dem Nektar giftiger Pflanzen gewonnen wurde, werden zwar bisweilen beschrieben, sind aber offenbar recht selten.

Ein viel diskutiertes, aber noch weitgehend unklares Kapitel ist das der biogenen Gifte in unserer täglichen Nahrung. Schädigen die in fermentierten Milchprodukten enthaltenen D-Aminosäuren oder Amine den Menschen? Sind die in allen grünen Pflanzen enthaltenen und sich im Ames-Test als mutagen erweisenden Flavonole auch für den Menschen mutagen? Sind es die im gleichen Test positiv reagierenden, beim Kochen von Fleischwaren gebildeten Umwandlungsprodukte der Aminosäuren, z. B. das aus dem L-Tryptophan entstehende Mutagen 2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indol? Sind Oxalate der Nahrung gefährlich? Stellt das Agaritin in den Champignons eine Gefahr für den Menschen dar? Bestehen Gefahren durch aus der Tierernährung stammende Stoffe in der Milch, z. B. durch Aflatoxine, Pyrrolizidinalkaloide oder Ptaquiloside? Sollten Kohl und Kartoffeln von Schwangeren wegen der möglichen Teratogenität der Glucosinolate bzw. der Steroidalkaloidglykoside gemieden werden (31, 52, Ü 82)?

Akzidentelle Vergiftungen sind auch durch falsch dosierte biogene Arzneistoffe möglich, z. B. durch Digitalin, oder durch die ärztlich nicht kontrollierte Anwendung stark wirksamer „Heilpflanzen“ durch den Laien. Akzidentelle Vergiftungen treten ebenfalls auf durch Verwechslung von Giftpflanzen mit Arzneipflanzen, durch Erprobung potentieller Arzneipflanzen im Selbstversuch und durch über das Internet vertriebene „Wundermittel“. „Erprobte“, bei kurzzeitiger Anwendung scheinbar harmlose pflanzliche Arzneimittel, z. B. aus der Traditionellen Chinesischen Medizin und der Ayurveda-Medizin, sind, insbesondere bei Daueranwendung, nicht immer ungefährlich (64).

Eine vermutlich geringe Rolle spielt die Aufnahme der zur Herstellung von Schmuckketten verwendeten hochtoxischen Samen, z. B. von *Abrus precatorius*, *Ricinus communis* oder *Thevetia peruviana*, besonders durch Kinder.

Nicht als akzidentelle Vergiftungen kann man akute Erkrankungen oder chronische Schäden nach Aufnahme von Rauschmitteln, z. B. von Haschisch oder Opiumalkaloiden, Dopingmitteln, aber auch bei Rauchern und bei Alkoholmissbrauch bezeichnen. Hier ist sich der Vergiftete der Gefahren zumindest teilweise bewusst.

Die Gefahren der Vergiftungen durch aktiv giftige Tiere sind, wenn man von Insektenstichallergien und von Vergiftungen von Haltern exotischer Gifttiere absieht, in Mitteleuropa gering. Lediglich die sehr sporadisch auftretenden und wenig beißfreudigen Vipern stellen eine gewisse Gefahr dar. Jedoch sind durch sie ausgelöste tödliche Vergiftungen eine Seltenheit.

1.2.5 Rolle biogener Gifte in biologischen Systemen

Biogene Gifte sind vom Standpunkt des Grundstoffwechsels eines Lebewesens aus betrachtet **Sekundärstoffe**, d. h. sie sind weder am Energie- noch am Baustoffwechsel ihres Produzenten beteiligt, sie sind also für ihn nicht unmittelbar lebensnotwendig. Das zeigt auch ihre Verbreitung. Während beispielsweise die Aminosäure Glycin als Primärstoff im Intermediärstoffwechsel aller Lebewesen und in allen Zellen eines Vielzellers auftritt, kommen Sekundärstoffe nur sporadisch vor. Wenn man beispielsweise durch züchterische Maßnahmen die Produktion von Sekundärstoffen in einer Pflanzensippe unterdrückt, wird die Lebensfähigkeit dieser sekundärstofffreien Pflanzen nicht beeinträchtigt. Auch nicotinfreier Tabak, coffeinfreie Kaffeesträucher und curcubitacinfreie Gurken sind uneingeschränkt lebensfähig.

Dennoch besitzen Sekundärstoffe Bedeutung für ihren Produzenten. Der große Nutzen von toxischen Sekundärstoffen für aktiv giftige Tiere, z. B. für Schlangen, als Mittel zur Tötung eines Beutetieres und zum Schutz des eigenen Lebens vor Angriffen bedarf wohl keines Beweises. Für den Zweck der Verteidigung sind die Gifte der Tiere umso wirksamer, je schneller sie beim Angreifer einen Effekt auslösen. Deswegen werden bei aktiv giftigen Tieren die schädigenden, meistens relativ langsam wirkenden Komponenten, z. B. die Peptide des Bienengiftes, fast stets von sofort (!) schmerzauslösenden Stoffen, z. B. Serotonin, begleitet.

Doch auch die Giftstoffe passiv giftiger Tiere vermögen, wenn oft nicht das eigene Leben, so doch wohl das der Art zu schützen. Ein Vogel, der den bitteren Geschmack und die emetische Wirkung eines herzwirksamen Steroids, das in einer Schmetterlingsraupe enthalten ist, probiert hat, wird wohl, wenn vielleicht auch erst nach einigen weiteren Versuchen, die Raupen der genannten Art meiden. Eine wesentliche Rolle beim Schutz giftiger Tiere spielt die aposematische Färbung, d. h. die auffällige Warntracht, z. B. einer Wespe oder eines Marienkäfers. Sie unterstützt den Lernvorgang bei potentiellen Angreifern. Wie wirksam diese Maßnahme ist, zeigt die Nachahmung durch viele „Hochstapler“. So schreckt die harmlose Schwebfliege, die das Aussehen einer gefährlichen Wespe erworben hat, nicht nur Insektenfresser, sondern sogar unkundige Menschen ab.

Etwas komplexer ist die Aufgabe toxischer Sekrete der Körperoberfläche, beispielsweise der Kröten und Salamander. Hier ist wahrscheinlich ein zurückweisender Effekt für den Angreifer mit einer antibiotischen Wirkung gekoppelt. Ein Hund, der von seinem Besitzer veranlasst wurde, einen Feuer-Salamander zu apportieren, ließ ihn nach der Aufnahme sofort wieder fallen. Der zurückweisende Effekt des Hautsekrets gilt u. a. auch für einige Fische, die von Haien gemieden werden.

Pflanzengifte schützen ihren Produzenten ebenfalls. Wer sich eine abgeweidete Gebirgswiese mit den stehen gebliebenen, hoch aufragenden Pflanzen des giftigen Weißen Germers vergegenwärtigt, wird sich dieses Eindrucks nicht erwehren können. Auch bei den Pflanzen wird ein Signal zur Unterstützung des Lernprozesses gesetzt. Dieses Signal ist der bittere oder scharfe Geschmack giftiger Inhaltsstoffe. Obwohl diese Geschmacksmerkmale für die pharmakologische Wirkung nicht unabdingbar sind, schmecken fast alle toxischen Pflanzen bitter oder scharf. Bei Tier und Mensch ist der Geschmackseindruck „bitter“ stets mit dem Impuls der Zurückweisung verbunden. Auch hier gibt es „Hochstapler“. So ähnelt der Große Enzian im Aussehen und im bitteren Geschmack dem Weißen Germer und schützt sich damit vor Fressfeinden.

Im Verlauf der Evolution haben sich Lebewesen herausgebildet, die gegen bestimmte biogene Gifte unempfindlich geworden sind. So sind die Raupen des Kohlweißlings (*Pieris rapae*) an die Produkte des Glucosinolat/Myrosinase-Systems der Kohlarten angepasst (siehe Kap. 19.1). Sie schaden ihnen nicht nur nicht, sondern sind für sie sogar Signale geworden, die auf Nahrungsquellen hinweisen, an denen sie die Konkurrenz anderer Pflanzenfresser nicht zu fürchten haben. Die Allomone, so bezeichnet man Sekundärstoffe, die ihrem Produzenten nützen, indem sie ihn beispielsweise vor Fressfeinden bewahren,

sind zu Kairomonen geworden, d. h. zu Signalstoffen, die dem Räuber zur Auffindung der Nahrungsquelle dienen. Einige Insekten haben sich sogar soweit spezialisiert, dass sie die Allomone der Pflanze aufnehmen und zu ihren eigenen machen, um sich ihrerseits vor Räufern zu schützen. Dennoch tragen auch in solchen Fällen die Giftstoffe dazu bei, die Anzahl der potentiellen „Liebhaber“ einer Pflanze stark einzuschränken (69).

Auch der Mensch hat von seinen tierischen Vorfahren solche Resistenzen mitbekommen oder im Verlaufe der Evolution selbst erworben. Er besitzt Enzymgarnituren, die in seiner Nahrung häufig vorkommende Giftstoffe entgiften. Die wichtigsten Enzyme sind hierbei die relativ unspezifischen, von Cytochrom P450 abhängigen Monooxygenasen. Darüber hinaus hat er Resorptionsschranken entwickelt, die die Aufnahme von Giften aus dem Darm verhindern und Targets ausgebildet, die nicht von Giften beeinflusst werden können. Auf diese Weise hat er sich eine Palette von Nahrungsmitteln erschlossen, die im Umfang größer ist als die fast jeden Tieres. Etwa 0,5 Millionen natürliche Verbindungen sind in unserer Nahrung enthalten und noch einmal soviel entstehen bei ihrer Aufbereitung im Haushalt oder in der Industrie (45). Alle werden entweder entgiftet oder mehr oder weniger gut toleriert. Das ist einer der Gründe dafür, dass Stoffe, die sich in In-vitro-Systemen, z. B. bei Prüfung an Bakterien und Zellkulturen, als toxisch erwiesen haben, für den Menschen harmlos sind. Beispielsweise werden Flavonoide, die Hemmer einer Vielzahl von Enzymen sind und in bakteriellen Systemen (Ames-Test) mutagen wirken, von unserem Körper seit Jahrtausenden ohne Schäden vertragen. Natürlich werden Stoffe, mit denen der Mensch selten in Kontakt kommt, durch diese Mechanismen nicht erfasst. Auch Fehlleistungen treten auf, bisweilen werden Stoffe, z. B. die Pyrrolizidinalkaloide, vom Entgiftungssystem gegiftet.

Bei der Entgiftung hilft auch unsere Darmflora mit. Beispielsweise „befreit“ sie Glykoside, z. B. die Saponine, von ihren Zuckerkomponenten, Flavonoide werden durch sie in Hydroxytoluole und Phenyllessigsäuren umgewandelt. Bemerkenswert ist beispielsweise auch, dass die Babys der Koalas vom Kot ihrer Mütter fressen, um die Darmflora zu erwerben, die in der Lage ist, das Cineol der Eukalyptusblätter zu entgiften. Aber auch Giftungen geschehen im Darm, beispielsweise erwerben Anthrachinonderivate durch die Darmflora ihre Abführwirkung. Diese Biotransformationen im Darm werden bisher bei der Aufklärung von Wirkungen und Wirkungsmechanismen leider kaum berücksichtigt.

Der chemische Schutzwall der Pflanzen lässt häufig eine Hintertür für „Freunde“ offen. Früchte, deren Samen über den Magen-Darm-Trakt eines Tieres ver-

breitet werden sollen, müssen entweder ungiftig sein oder zumindest von den Tierarten vertragen werden, die sie verbreiten sollen. So finden wir bei vielen giftigen Pflanzen die Erscheinung, dass während der Reifung der Früchte in ihnen ein Abbau der Giftstoffe erfolgt. Ist dieser Abbau abgeschlossen, wird ein Signal für die „Erntereife“ gesetzt, indem beispielsweise die grüne Farbe der Frucht in Rot oder Blau übergeht. Dieses Signal sollte vom Menschen mit Vorsicht betrachtet werden. Beispielsweise bei der Tollkirsche gilt es nur für Vögel und Wildschweine, die die Giftstoffe der Früchte rasch abbauen können.

Nicht leicht ist die Frage nach dem „Woher und Warum?“ der biogenen Gifte zu beantworten. Am ehesten lässt sich die Entstehung der Peptidtoxine der Schlangen erklären. Sie sind Abkömmlinge der Verdauungsenzyme und ihrer ruhigstellenden Inhibitoren der zu Giftdrüsen umfunktionierten Speicheldrüsen. So lässt sich durch Sequenzanalysen der Peptid- und Proteotoxine und der DNA der Schlangengifte ihr Ursprung aus der Phospholipase A₂, der Ribonuclease sowie aus Proteasen und Proteaseinhibitoren nachweisen. Die Gene für diese Enzyme wurden vervielfacht und dem Spiel der Mutation ausgesetzt. Der Selektionsdruck sorgte dafür, dass mindestens eines der gebildeten Isoenzyme für den ursprünglichen Zweck brauchbar blieb. Die anderen durften sich frei verändern und wurden erst in dem Moment „interessant“, in dem sie als Gifte einen Selektionsvorteil brachten. Nun sorgte der Selektionsdruck dafür, dass die neu erworbene Errungenschaft nicht wieder verloren ging und weiter optimiert wurde. Sicherlich gibt es noch eine Reihe anderer Faktoren, die den hier sehr vereinfacht dargestellten Prozess beeinflussen.

Schwerer ist die Entstehung der umfangreichen Enzymgarnituren zu deuten, die für die Biogenese beispielsweise eines Alkaloids notwendig sind. Sicherlich spielt auch hier die große genetische Flexibilität der Isoenzyme eine entscheidende Rolle. Der Schritt vom Enzym des Primärstoffwechsels zu einem des Sekundärstoffwechsels ist sicherlich nicht wesentlich größer als der von einem Enzym zu einem Peptid- oder Proteotoxin. Vermutlich hat auch die „Ur-Tollkirsche“ nicht gleich mit dem Hyoscyamin als Schutzfaktor angefangen. Wahrscheinlich brachte das einfach aus dem ubiquitären L-Prolin zu bildende Hygrin schon einen bescheidenen Selektionsvorteil, der dann immer weiter ausgebaut wurde, bis die Biogenese des sehr wirksamen Hyoscyamins möglich wurde. Sicherlich spielen bei dieser Entwicklung außer den Punktmutationen, wie sie bei der Entstehung der Peptidtoxine aus den Enzymen auftraten, noch andere, heute in ihrer Bedeutung noch nicht völlig durchschaute Mechanismen ebenfalls eine Rolle (Transposons, Genfusionen?). Auch hier wird die

Zukunft neue Einsichten vermitteln. Von besonderem Interesse wäre eine Sequenzanalyse der Enzyme des Sekundärstoffwechsels, um zu klären, aus welchen Enzymen des Primärstoffwechsels und auf welche Weise sie entstanden sind.

Die Entwicklung von Giften setzte auch die Entwicklung von Mechanismen voraus, die verhindern, dass der Produzent sich selbst schädigt. Aktiv giftige Tiere speichern ihre Gifte gewöhnlich in gut vom übrigen Gewebe abgeschirmten Giftdrüsen. Bei den passiv giftigen Pflanzen müssen sie für den Fall eines Angriffs im ganzen Organismus präsent sein. Dabei werden drei Wege beschritten: die Ablagerung in vom Zytoplasma getrennten Kompartimenten, die Speicherung in Form physiologisch inaktiver „Prodrugs“ und die Neubildung erst bei Attacke durch einen Angreifer. Letzteres ist nur bei langsam „arbeitenden“ Angreifern sinnvoll, z. B. bei einem Angriff durch phytopathogene Pilze.

Speicherung außerhalb des Zytoplasmas erfolgt beispielsweise bei den Alkaloiden durch aktive Aufnahme in die Vakuolen der Zellen oder die Sekretion in Milchsäfte. Inaktive Vorstufen, die erst bei Verletzung des Pflanzengewebes durch einen Angreifer „entsichert werden“, sind u. a. die cyanogenen Glykoside, die Glucosinolate, die Alliine, die Cucurbitacinyglykoside, die bisdesmosidischen Saponine, das Ranunculin und das Parasorbosid. Bei Attacke neu gebildet werden die bereits oben erwähnten Phytoalexine (Übersichten Lit. 14, 15, 21, 43, 46, 55, 59, 62, 63).

Im heutigen Sprachgebrauch, besonders in Werbetexten, hat sich bisweilen unsinnigerweise eingebürgert, nur Substanzen als Sekundärstoffe zu bezeichnen, die gesundheitsfördernd sein sollen (!): „das Produkt enthält Sekundärstoffe“. Dabei wird übersehen, dass viele Gifte, z. B. Strychnin, auch Sekundärstoffe sind.

1.2.6 Wirkstoffe von Giftpflanzen und Gifttieren als Arzneistoffe

Viele Wirkstoffe von Giftpflanzen und Gifttieren können bei Einsatz therapeutischer Konzentrationen als Arzneimittel genutzt werden, z. B. die herzwirksamen Steroidglykoside, Podophyllotoxine, Anthracenderivate, Mohnalkaloide wie Morphin, Codein und Papaverin, Colchicin, Mutterkornalkaloide, Chinin, Chinidin, Pilocarpin, Physostigmin, Atropin und Scopolamin (Ü 20, Ü 45, Ü 129).

Wir haben in diesem Buch bei den Giftstoffen Hinweise auf ihre arzneiliche Verwendung und oft

auch zur Dosierung gegeben, um deutlich zu machen, welche Dosen vom Menschen toleriert werden.

Trotz der bisher bescheidenen Einblicke in die Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben die Wirkstoffe von Giftpflanzen und Gifttieren dem Synthetiker bereits häufig als Leitsubstanzen bei der Synthese neuer Arzneistoffe gedient. Beispiele sind Synthetika, abgeleitet vom Morphin (z. B. die Benzomorphan-Derivate und Loperamid), vom (+)-Tubocurarin (z. B. Gallamin), vom Khellin (z. B. Dinatriumchromoglykat), vom Salicin (z. B. Acetylsalicylsäure) und von Peptidtoxinen, z. B. von Dolastatinen (Cematodin und Soblidotin). Hier liegt eine der großen Reserven der Arzneistoffforschung: Aufklärung der Pharmakophore biogener Gifte, Synthese allen molekularen Beiwerks entkleideter Modellspezies und Optimierung dieser Substanzen im Hinblick auf die Verstärkung von erstrebten Wirkungen und die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, d. h. auf die Vergrößerung ihrer therapeutischen Breite (5, 48, 49, 54, 57, 58).

1.3 Allgemeine Toxikologie biogener Gifte

1.3.1 Toxikologische Bewertung

Bei der Einschätzung der Giftwirkung muss zwischen akuter und chronischer Toxizität unterschieden werden. In beiden Fällen wird die Wirkung eines Giftstoffes entscheidend durch quantitative Parameter bestimmt. Als Kenngröße der akuten Toxizität wird am häufigsten die LD_{50} ermittelt, d. h. die geringste einmalige Dosis, meistens bezogen auf das Körpergewicht der Tiere (pro kg KG), bei der 50 % der Versuchstiere sterben. Bisweilen werden auch tödliche Dosen bezogen auf ein Einzeltier angegeben. Die letale Dosis ist in starkem Maße abhängig von der verwendeten Versuchstierspezies, deren Rasse, Alter, Geschlecht, den Haltungsbedingungen sowie von der Applikationsart, entweder

- peroral (p. o.) mit Hilfe einer Schlundsonde oder im Futter,
- intraperitoneal (i. p.) durch Injektion in das Peritoneum (Bauch- und Beckenhöhle),
- intramuskulär (i. m.) durch Injektion in einen Muskel,
- intravenös (i. v.) durch Injektion in eine Vene,
- subkutan (s. c.) durch Injektion unter die Haut.

Die LD-Werte bei p. o.-Applikation sind meistens höher als die weiter unten genannten, weil der Giftstoff

die Resorptionsschranken im Magen-Darm-Trakt überwinden sowie dem sauren Magensaft und der Darmflora widerstehen muss. Sie kommen aber bei durch Ingestion aufgenommenen Giftstoffen den Bedingungen beim Menschen am nächsten. Aber auch bei p. o.-Applikation ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen wegen des eventuell anderen pharmakokinetischen Verhaltens und anderer Rezeptorausstattung beim Versuchstier als beim Menschen nicht uneingeschränkt möglich. Auch bei i. p.- oder i. m.-Applikation kann die Aufnahme in den Blutkreislauf verzögert oder verhindert sein. Die in der Literatur für den Menschen angegebenen tödlichen Dosen beruhen auf Erfahrungswerten, gewonnen bei dokumentierten Vergiftungsfällen.

Auch individuelle Einflussfaktoren müssen bei der toxikologischen Bewertung einer Verbindung berücksichtigt werden. Dazu gehören Alter, Geschlecht, genetisch bedingte unterschiedliche Aktivitäten von Giftstoffen metabolisierenden Enzymen, z. B. von CYP2D6, bestehende Erkrankungen, Allergien, Wechselwirkung mit Arzneimitteln und vermutlich auch die Darmflora (2).

Die chronische Toxizität ist wesentlich schwieriger zu bewerten als die akute Giftwirkung. Hierfür gibt es bis jetzt kaum konkrete Maßzahlen. Sie kann durch Stoff- bzw. Wirkungskumulationen verstärkt werden, kann aber auch durch Toleranz- oder Resistenzentwicklung im Zeitverlauf abnehmen. Auf die Erfassung möglicher chronisch toxischer Wirkungen muss besonders bei den Verbindungen Wert gelegt werden, die als Bestandteile von Nahrungsmitteln, Tees oder Arzneizubereitungen in kleinen Dosen, aber über längere Zeit aufgenommen werden.

Die Gefährlichkeit einer giftigen Pflanze oder eines giftigen Tieres für Menschen oder Tiere hängt nicht allein von der Toxizität der Inhaltsstoffe ab, sondern wird in der Praxis in entscheidendem Maße von dem Grad ihrer Zugänglichkeit für Mensch oder Nutztier bestimmt und davon, ob Anreiz zum Verzehr bzw. zur Kontaktnahme besteht (toxikologische Relevanz).

1.3.2 Toxikokinetik

Bedingung für die Wirkung eines Giftstoffes im Körper ist seine **Resorption**, d. h. sein Eindringen aus dem Außenmilieu des Organismus oder aus räumlich begrenzten Stellen des Körperinneren, z. B. aus dem Magen-Darm-Trakt bzw. nach dem Angriff durch aktiv giftige Tiere aus Giftdepots in der Haut oder im Gewebe, in die Lymph- und/oder Blutbahn.

Bei peroraler Aufnahme wird die Geschwindigkeit der Resorption der Giftstoffe zunächst durch

die Geschwindigkeit der Freisetzung aus den Giftquellen, z. B. aus mehr oder weniger zerkleinerten Pflanzenteilen, und aus der Bindung an Begleitstoffe, z. B. von Alkaloiden an Gerbstoffe, limitiert. Für einige Verbindungen, z. B. Anthrachinonglykoside, cyanogene Glykoside und Cycasin, ist darüber hinaus die Spaltung durch Enzyme des Gastrointestinaltrakts oder der gastrointestinalen Mikroflora Voraussetzung für Resorption.

Das Ausmaß der Resorption wird besonders durch physikochemische Parameter wie die Lipophilie des Wirkstoffes bestimmt. Lipophile Stoffe werden gut resorbiert. Durch eine Vielzahl von CH_2 -, CH -, Ether- und Estergruppen im Molekül wird die Lipophilie vergrößert, durch phenolische Hydroxy- und Carboxylgruppen sowie quartäre N-Atome wird sie im alkalischen Milieu des Darms durch Salzbildung verringert oder verhindert. Deshalb ist die Bildung toxischer Alkaloide, denen Carboxylgruppen fehlen und deren phenolische OH-Gruppen partiell methyliert sind, ein Erfolgsrezept der Natur bei der Evolution von Giften. Obwohl lipophile Stoffe gut resorbiert werden, müssen sie über eine, wenn auch geringe Wasserlöslichkeit für den Transport im wässrigen Milieu des Verdauungstraktes von der Giftquelle zur Darmwand verfügen. Lipophile Stoffe im Darminhalt, z. B. emulgierte Fette aus bei Vergiftungen fälschlicherweise gegebener Milch oder Alkohol, verbessern den Transport und damit die Resorption lipophiler Giftstoffe.

Stark hydrophile Giftstoffe werden nur dann resorbiert, wenn sie in der Lage sind, mit physiologischen Verbindungen um die Carrier (Träger) existierender Transportsysteme zu konkurrieren. So ist anzunehmen, dass die toxischen Aminosäuren durch Aminosäurecarrier in das Zellinnere transportiert werden.

Sehr große Moleküle (Peptide, Proteine) werden nicht resorbiert, wenn sie nicht, wie beispielsweise die Lectine oder einige bakterielle Toxine, Affinität zu Rezeptoren an der Zellmembran besitzen und auf dem Wege der Endozytose in den Organismus und in Zellen eindringen. Alle anderen stark hydrophilen bzw. großen Moleküle müssen, um eine systemische Wirkung zu entwickeln, unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts in die Blutbahn gelangen, z. B. durch Injektion durch den Giftapparat der Tiere. Sie sind also bei Aufnahme durch den Mund unwirksam.

Die Verteilung der Giftstoffe nach der Resorption erfolgt durch den Blut- und/oder Lymphstrom, meistens adsorbiert an Träger, z. B. Plasmaproteine, bei lipophilen Stoffe vorwiegend integriert in Lipoproteine, selten bei hydrophilen Stoffen auch echt gelöst. Die Geschwindigkeit der Freisetzung der Giftstoffe von den Trägern ist neben der Geschwindigkeit der Resorption mitentscheidend für die Verteilung der

Giftstoffe in den einzelnen Organen, bei der Geschwindigkeit der Biotransformation und der Elimination.

Bei unmittelbarem Eintritt des Giftes in ein Blutgefäß, z. B. bei Bissen oder Stichen durch Tiere oder bei intravenöser Applikation, wird der höchste Blutspiegel fast augenblicklich erreicht. Langsamer gelangen Giftstoffe aus Giftdepots in der Haut oder im Gewebe, die bei intrakutaner, subkutaner oder intramuskulärer Applikation gebildet wurden, z. B. nach Bissen oder Stichen giftiger Tiere, in die Blut- und/oder Lymphbahn. Die Geschwindigkeit des Abtransports aus diesen Giftdepots in das Blut wird hier außer durch die Stoffparameter auch durch den Zustand des Applikationsortes beeinflusst (Kapillarisation, Durchblutung, Zustand der interzellulären Kittsubstanzen).

Die unterschiedliche **Verteilung** der Stoffe im Organismus ist ein Grund dafür, dass sich die Wirkung vieler Gifte bevorzugt an bestimmten Organen manifestiert. So werden herzwirksame Steroidglykoside besonders stark im Herzmuskel angereichert. Bemerkenswert ist auch der Übergang vieler Giftstoffe in die Muttermilch oder die Plazenta, die zur Beeinträchtigung des Kindes durch von der Mutter aufgenommene Gifte führt. Zur unterschiedlichen Empfindlichkeit einzelner Organe tragen außerdem die unterschiedliche Rezeptorausstattung, eine verschiedenen hohe Protein- oder Nukleinsäuresyntheserate und weitere Faktoren bei.

Hauptprozesse der **Biotransformation** im Organismus sind die durch so genannte **Phase-I-Reaktionen** erfolgende:

- Einführung neuer funktioneller Gruppen, z. B. von OH-Gruppen oder Epoxygruppen, durch mehr oder weniger spezifische CYP450-abhängige Monooxygenasen,
- oxidative Desaminierung,
- Veränderung bestehender funktioneller Gruppen, z. B. durch O- oder N-Demethylierung.

Phase-II-Reaktionen führen zur Konjugation der neu gebildeten oder bereits vorhandenen funktionellen Gruppen mit Monosacchariden, Glucuronsäure, Schwefelsäure, Mercaptursäure, Glycin, Glutaminsäure und Cystein.

Die für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme sind entweder bereits im Körper vorhanden oder durch die Giftstoffe induzierbar. Bei der Induktion spielen zahlreiche Rezeptoren im Zellkern eine Rolle, z. B. der Arylkohlenwasserstoff-Rezeptor (AhR = aryl hydrocarbon receptor) und die Orphan-nuclear-Rezeptoren (z. B. PXR, CAR, Lit. 71).

Über die Geschwindigkeit der Biotransformation eines Wirkstoffes entscheidet auch die Art seines Eintrittes in den Organismus. Während peroral aufge-

nommene Wirkstoffe nach ihrer Resorption über die Pfortader der Leber zugeführt und dort rasch umgesetzt werden, können sich perkutan in den Organismus gelangende Stoffe vor Erreichen der Leber zunächst im ganzen Körper ausbreiten.

Die Biotransformation kann bei unterschiedlichen Menschen genetisch bedingte Unterschiede aufweisen, unter anderem durch Polymorphismen im Cytochrom-System, die zu unterschiedlichen Abbauprodukten mit möglicherweise unterschiedlichen Wirkungen führen.

Die **Elimination** der Abbauprodukte der Giftstoffe erfolgt, meistens vermittelt durch induzierbare **Phase-III-Transporter**, vorwiegend über die Nieren. Deshalb gehören die Nieren zu den von der Giftwirkung oft am stärksten betroffenen Organen. Ein weiterer Teil der Gifte wird mit der Gallenflüssigkeit in das Duodenum transportiert. Durch Rückresorption dieser Gifte in den unteren Darmabschnitten können besonders lipophile Stoffe in den so genannten enterohepatischen Kreislauf eintreten. Dadurch wird ihre Elimination stark verzögert und die Giftwirkung verlängert.

Unterschiede in der Intensität und der Art der Biotransformation einer Verbindung bei verschiedenen Tierarten erklären oftmals die unterschiedlich starke Toxizität für die einzelnen Arten. So ist Atropin für den Menschen stark toxisch (LD ca. 100 mg, p.o.). Kaninchen können, da ihre Esterasen das Atropin sehr schnell spalten, unbeschadet Tollkirschen verzehren (LD₅₀ Atropin 1,5 g/kg KG).

Einige Verbindungen, z. B. Pyrrolizidinalkaloide, werden aber auch erst im Organismus in die eigentlichen Wirkstoffe überführt (Giftung). Oft handelt es sich dabei um Toxine, die Schädigungen der Leber, des Hauptorgans der Biotransformation, verursachen.

1.3.3 Toxikodynamik

Angriff an Rezeptoren

Entsprechend ihrer unterschiedlichen Struktur sind auch die Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen biogener Gifte im menschlichen und tierischen Organismus sehr vielfältig und noch lange nicht in allen Fällen geklärt, obwohl gerade auf diesem Gebiet während der letzten Jahre zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen wurden. Hier können nur einige ausgewählte Wirkungsmechanismen biogener Gifte genannt werden.

Viele Gifte, besonders Alkaloide, greifen oft an prä- oder postsynaptischen Rezeptoren der Zellen der Synapsen an. Betroffen können beispielsweise sein nicotinerge-cholinerge Rezeptoren (durch Nicotin), muscarinerge-cholinerge Rezeptoren (durch Pilo-

carpin oder Atropin), α -adrenerge Rezeptoren (durch Peptidalkaloide des Mutterkorns), GABA-Rezeptoren (durch Bicucullin), Glycin-Rezeptoren (durch Strychnin), opioide Rezeptoren (durch Morphin), purinerge Rezeptoren (durch Coffein), dopaminerge Rezeptoren (durch Lysergsäurederivate), glutaminerge Rezeptoren (durch Acromelsäuren), Vanilloid-Rezeptoren (durch Capsaicinoide), Cannabinoid-Rezeptoren (durch Cannabinoide) und Ryanodin-Rezeptoren (durch Boldin).

In Abhängigkeit von ihrer Struktur können die Gifte an den Rezeptoren als Agonisten oder Antagonisten wirken, d. h. bei Angriff an präsynaptischen Rezeptoren können sie die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt fördern oder hemmen, bei Angriff am postsynaptischen Rezeptor eine Effektorungskette in Gang setzen oder ihren Start verhindern. So fördert beispielsweise Ephedrin die Ausschüttung von Noradrenalin im ZNS und wirkt damit ähnlich wie Noradrenalin. Pilocarpin greift an muscarinerge-cholinergen Rezeptoren als Agonist an und entfaltet dem Acetylcholin ähnliche Wirkungen. Atropin blockiert diese Rezeptoren als Antagonist und verhindert, dass Acetylcholin seine Effektorungskette in Gang setzt.

Die Rezeptoraktivitäten können auch durch Hemmung der Enzyme beeinflusst werden, die unter physiologischen Bedingungen durch Abbau von Neurotransmittern deren Konzentration im synaptischen Spalt und damit die Stärke und Dauer ihrer Einwirkung begrenzen. Ihre Hemmung kann zu überschießenden Reaktionen führen. Acetylcholinesterasehemmer wie Physostigmin lösen beispielsweise durch Herbeiführung einer Überreaktion des parasymphatischen Nervensystems schwere Vergiftungen aus. Durch Hemmung der Monoaminoxidasen kann die Konzentration an Neurotransmittern im Gehirn erhöht und so eine Weckwirkung oder in hohen Dosen ein psychotomimetischer Effekt ausgelöst werden. In die Effektorungskette, d. h. die Kette von Reaktionen, die zwischen dem Angriff am Rezeptor und dem Effekt liegen, wird auch eingegriffen, indem beispielsweise der Abbau des Second Messengers cAMP durch Hemmung der Phosphodiesterase unterdrückt (Papaverin) oder seine Bildung durch Stimulation der Adenylatcyclase (Choleratoxin) gefördert wird.

Chronische Aufnahme einiger Gifte, z. B. der Opiate, beantwortet der Körper, um andauernde überschießende Reaktionen zu verhindern, mit einer Reduktion der Anzahl der Rezeptoren, an denen das Gift angreift. Bei Dauergebrauch nimmt also die Wirkungsstärke gleicher Dosen des Stoffes ab, Gewöhnung tritt ein und zur Erzielung des gewünschten Effektes muss die Dosis erhöht werden. Entzug des Giftes, hier des Morphins oder Heroins, führt dazu,

dass die endogenen Neurotransmitter, in diesem Falle die Endorphine, wegen der geringen Anzahl an Rezeptoren die Aufrechterhaltung des physiologischen Zustandes des Organismus nicht mehr gewährleisten können. Es kommt zu schweren Entzugerscheinungen, die tödlich sein können. Erst nach Tagen bis Wochen wird die Anzahl der entsprechenden Rezeptoren wieder auf das Normalmaß erhöht.

Angriff an Ionenkanälen und anderen Membrankomponenten

Angriffspunkte von Wirkstoffen können neben oben genannten Rezeptoren auch sein: die von den Neurotransmittern gesteuerten Ionenkanäle (ligandenabhängige Ionenkanäle), die vom Membranpotential abhängigen Ionenkanäle (spannungsgesteuerte Ionenkanäle) oder die Membran selbst.

Die selektive, durch spezifische Ionenkanäle gesteuerte Durchlässigkeit von Zellmembranen für Ionen, wie für Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} -Ionen, ist für die Funktion von reizbaren Zellen, wie Nerven-, Muskel- und Drüsenzellen, von ausschlaggebender Bedeutung. Gifte, z. B. solche, die Ionenkanäle blockieren bzw. deren Schließung hemmen, führen zu Veränderungen des Membranpotentials und damit zu fehlender oder erhöhter Ansprechbarkeit der reizbaren Zellen. Dadurch kann die Reizleitung im Nervensystem und die Erregungsübertragung vom Nerv zum Muskel unterbrochen werden, Folgen können u. a. Lähmungen sein. Ebenso kann aber auch die Ansprechbarkeit von Muskelzellen für Reize durch ein abgesenktes Membranpotential erhöht werden, Folgen sind u. a. Krämpfe. In beiden Fällen kann der Tod durch Atemlähmung eintreten. Die Veränderung der Durchlässigkeit von Ionenkanälen kann auch zum Fehlen bestimmter Ionen in der Zelle führen, die für verschiedene Prozesse benötigt werden, z. B. zum Fehlen von Ca^{2+} -Ionen für die Muskelkontraktion.

Ionenkanäle für das gleiche Ion können sehr unterschiedlichen Aufbau haben. Beispielsweise werden die Proteine eines K^+ -Kanals, an dem körpereigene und körperfremde Liganden angreifen können, durch mehr als 80 Gene kodiert, die sich bei den verschiedenen Isoformen der K^+ -Kanäle teilweise unterscheiden. Von den spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen gibt es mindestens 10 Isoformen, die sich in die Gruppen der Tetrodotoxin-sensitiven und Tetrodotoxin-insensitiven einteilen lassen. Jeder Na^+ -Kanal hat mehrere Angriffspunkte (sites) für Liganden, z. B. für Peptidtoxine. Darüber hinaus existieren von jeder Art eines Ionenkanals verschiedene Typen mit unterschiedlichen Aufgaben. So gibt es Ca^{2+} -Kanäle vom L-, N-, P-, Q-, R- und T-Typ mit unterschiedlicher Steuerung und unterschiedlicher Funktion. Die Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ sind beispielsweise für den Einwärtsstrom der für die Kontraktion notwendigen Ca^{2+} -Ionen bei

Muskelzellen verantwortlich. Sie sind u. a. Angriffspunkt für die therapeutisch eingesetzten Ca^{2+} -Kanalblocker. Ihre Blockade verhindert bei Einsatz als Spasmolytika Spasmen. Ca^{2+} -Kanäle vom N-Typ sind für die Übertragung von Schmerzreizen im ZNS zuständig, ihre Blockade kann Schmerzen unterdrücken. Jedes Gift greift meistens nur an einem Typ der Ionenkanäle, selten an mehreren, auf ganz spezifische Weise an und löst so unterschiedliche Wirkungen aus.

Auch die Ausschüttung von Neurotransmittern aus den präsynaptischen Vesikeln der Nervenendigungen kann durch Modulation von deren Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} -Kanälen gefördert werden. Dadurch kann es bei Einwirkung von Ionenkanäle beeinflussenden Giften zu nicotineren oder muscarinergen (Acetylcholin), adrenergen (Adrenalin, Noradrenalin), oder nitregeren (NO) Wirkungen kommen (18, 19, 39, 61).

Tetrodotoxin und Saxitoxin blockieren die Na^+ -Kanäle. Batrachotoxin, Aconitin und einige Veratrum-Alkaloide hingegen verhindern deren Schließung und damit den Wiederaufbau des Membranpotentials der Zelle nach einer Reaktion. Andere Wirkstoffe beeinflussen die Durchlässigkeit von Ca^{2+} - (z. B. Maitotoxin, Calciseptin) oder K^+ -Kanälen (z. B. Cicutoxin, κ -Conotoxin, Apamin).

Ebenfalls zur Veränderung der Ionenkonzentrationen in Zellen und damit ihrer Ansprechbarkeit kann eine Hemmung des Transportsystems Na^+/K^+ -ATPase führen, z. B. durch herzwirksame Steroidglykoside. Sie lösen dadurch in toxischer Konzentration Herzarrhythmien aus.

Auch Stoffe, die über eine Schädigung der Nieren Änderungen der Ionenkonzentration des Blutes auslösen, z. B. zu Hypokaliämie oder Hypokalziämie führen, haben Veränderungen des Reaktionsverhaltens reizbarer Zellen zur Folge, z. B. des Sinusknotens am Herzen.

Lyobipolare Verbindungen können sich auf Grund ihrer Oberflächenaktivität in Membranen einlagern, damit deren Permeabilität auch für nichtgeladene Moleküle verändern und in hoher Konzentration die Membran durch Membranolyse (Zytolyse) völlig zerstören. Die Zytolyse kann bei den roten Blutkörperchen als Hämolyse beobachtet werden. Als Beispiele seien die Saponine und die Zytolysine vieler Tiergifte aufgeführt. Bei Letzteren wird die zytolytische Wirkung oft durch ihre Phospholipaseaktivität verstärkt.

Angriff am genetischen Apparat

Viele Giftwirkungen beruhen auf Eingriffen in den Nucleinsäurestoffwechsel, die Informationsübertragung bei der Proteinsynthese und die Zellteilung. Sie bestehen z. B. in der

- Blockade von Enzymen der DNA-, RNA- oder Proteinsynthese (z. B. der RNA-Polymerase II eukaryotischer Zellen durch Amanitine),
- Hemmung der Topoisomerase I oder/und II (z. B. durch Camptothecin, Makaluvamin N)
- Alkylierung von Nucleinsäuren (z. B. durch Sesquiterpenlactone),
- Interkalation der Toxine in die DNA und in der damit bewirkten Veränderung der DNA-Struktur (z. B. durch Furocumarine, Berberin, Palmatin, Matemon) und meistens auch der Replikation,
- irreversiblen Quervernetzung von DNA-Strängen oder der Reaktion von DNA bzw. RNA mit Proteinen (z. B. durch Pyrrolizidinalkaloide, durch bifunktionelle Furocumarine),
- Reaktion der Gifte mit dem Tubulin des Spindelapparats und damit der Hemmung der Zellteilung (z. B. durch Colchicin, Taxol, Podophyllotoxin, Vincristin, Hemiasterlin, Dolastatine) oder der
- Inaktivierung von Ribosomenbestandteilen (z. B. durch Ricin, Abrin, Ribosomen inaktivierende Proteine, z. B. durch Agrostin oder Diphtherietoxin).

Je nach Menge der Toxine und ihrer Einwirkungs-dauer auf den genetischen Apparat sowie je nach Art der betroffenen Zellen ergeben sich unterschiedliche Effekte. Akute Vergiftungen führen zur Zerstörung zuerst von Zellen mit hoher Proteinsyntheserate, z. B. von Leberzellen (zytotoxische Wirkung), aber auch von Tumorzellen. Langdauernde, aber auch nur einmalige Zufuhr von kleinen Toxinmengen kann Mutationen auslösen. Daraus können sich maligne Entartungen von Zellen (karzinogene Wirkung) oder, wenn Keimzellen betroffen sind, teratogene Wirkungen ergeben (28, 30, 67, Ü 136).

Enzymhemmung

Viele biologisch aktive Verbindungen wirken, indem sie Enzymaktivitäten verändern. Daraus resultieren unterschiedliche Wirkungen. So führt die Hemmung der Cytochromoxidase der Atmungskette durch Cyanid-Ionen zur Unterbrechung der Energieversorgung der Gewebe und zum Tod. Die Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase des Herzmuskels durch herzwirksame Steroide wird in therapeutischen Dosen zur Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens genutzt, in toxischen Dosen kommt es dagegen zu Arrhythmien. 1-Amino-cyclopropanol, ein Spaltprodukt des Coprins, verhindert durch Reaktion mit der Acetaldehyddehydrogenase die Oxidation des beim Ethanolabbau gebildeten giftigen Acetaldehyds. Phorbolster entfalten ihre kokarzinogene Wirkung über eine Stimulation der Proteinkinase C.

Einige biogene Gifte besitzen selbst enzymatische Aktivität. Hierzu gehören vor allem bakterielle Toxi-

ne. Das α -Toxin aus *Clostridium perfringens* ist eine Phospholipase C, das EF-Toxin aus *Bacillus anthracis* eine Adenylatcyclase. Andere, beispielsweise Diphtherietoxin und Choleratoxin, katalysieren den Transfer von Adenosinribosylphosphat-Resten von NAD auf Targetproteine und verändern damit deren Funktionsfähigkeit. Die hämorrhagisch wirksamen Gifte der Schlangen führen durch Eingriff in die Blutgerinnungskaskade zu Verbrauchskoagulopathien, die Ungerinnbarkeit des Blutes auslösen. So genannte Hilfsenzyme in Tiergiften zerstören extrazelluläre Moleküle des Gewebes, z. B. Hyaluronsäure, um Toxinen ein Vordringen ins Gewebe zu ermöglichen.

Allergien auslösende Giftstoffe

Unter den Inhaltsstoffen von Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren sind auch viele **Allergene**. Das sind Makromoleküle, die, wenn sie in den menschlichen oder tierischen Körper eingedrungen sind, die Bildung spezifischer Antikörper auslösen. Zu diesen Stoffen gehören neben Polysacchariden und Nucleinsäuren vor allem Proteine mit einer relativen Molekülmasse ab etwa 10 kDa oder Träger solcher Makromoleküle, z. B. Viren, Bakterien, Pilzsporen, Tierhaare und Pollen. Kleinmolekulare Verbindungen (unter M_r 1 kDa) können als so genannte **Haptene** immunogen sein, d. h. wenn sie durch chemische Reaktion an einen makromolekularen Träger, meistens ein Protein des Körpers, gebunden werden. Nach Sensibilisierung kann auch das ungebundene Hapten mit dem gebildeten Antikörper reagieren.

Folge der Antikörperbildung gegen das Allergen kann eine Sensibilisierung des Betroffenen sein, d. h. bei erneutem Kontakt mit dem Allergen können überschießende Immunreaktionen auftreten, die als Allergien bezeichnet werden. Je nach der Anzahl der zur Sensibilisierung notwendigen Vorkontakte mit den Allergenen, bezeichnet man das Sensibilisierungsvermögen eines Allergens als schwach, mittelstark oder stark.

Allergien auslösende Pflanzen mit Inhaltsstoffen mit starker Sensibilisierungspotenz sind nach Hausen und Vieluf Alstroemeria-Arten, Inkalilie, *Apium graveolens*, Sellerie, *Arachis hypogaea*, Erdnuss, *Arnica montana*, Berg-Wohlverleih, Betula-Arten, Birken, *Corylus avellana*, Haselnuss, *Cnicus benedictus*, Benediktenkraut, Coleus-Blumei-Hybriden, Buntnessel, Dendranthema-Arten, Chrysanthemen, Frullania-Arten, Sackmoos, *Ginkgo biloba*, Ginkgo-Baum, *Glycine max*, Sojabohne, Hydrangea-Arten, Hortensie, *Inula helenium*, Alant, *Iva xanthifolia*, Spitzklettenblättriges Schlagkraut, *Leucanthemum vulgare*, Magerwiesen-Margerite, *Phacelia tanacetifolia*, Büschelschön, *Primula obconica*, Becher-Primel, *Prunus dulcis*, Mandelbaum, *Ricinus communis*, Rizinus,

viele Rhus-Arten, Sumach, *Tanacetum parthenium*, Mutterkraut, *Telekia speciosa*, Große Telekie, und Tulipa-Arten, Tulpen (4, 24, 50, Ü 51).

Sensibilisierungen durch Pflanzen erfolgen meistens durch ihren Kontakt mit der Haut des Menschen. Die sehr reaktionsfähigen, kleinmolekularen, meistens lipophilen Haptene, z.B. Sesquiterpenlactone, Butan-4-olide und Alkylphenole, der Allergiepflanzen dringen in die Haut ein und reagieren dort mit körpereigenen Proteinen zu Allergenen. Auch auf aerogenem Wege, d. h. durch Einatmen von Allergenen oder Allergenträgern, z. B. von Pollen, Sporen oder Stäuben, ist eine Sensibilisierung möglich. Nahrungsmittelallergien können durch Verzehr der Allergienpflanzen ausgelöst werden.

Die aerogenen Allergenträger wie Pollen tragen an ihrer Oberfläche häufig das Birkenpollen-Allergen Bet v 1 (155 Aminosäurereste, über 20 Isoallergene bekannt) oder das Allergen Profilin (124 bis 153 Aminosäurereste, sehr viele Isoallergene bekannt). 50 bis 93 % der Personen, die gegen Birkenpollen allergisch sind, reagieren bei Aufnahme vieler Nahrungsmittel und Gewürze allergisch.

Allergene aus Tiergiften sind fast ausschließlich Peptidtoxine, Proteotoxine, Hilfsenzyme, häufig Hyaluronidasen, und Proteine, deren Funktion noch unbekannt ist. Die Sensibilisierung mit Tiergiften erfolgt auf Grund der Molekülgröße ihrer Allergene meistens perkutan, z. B. durch Stich oder Biss. Aber auch hier kann die Sensibilisierung auf aerogenem Wege erfolgen, z. B. beim Einatmen von im Hausstaub befindlichen Milbenkot.

Nach Sensibilisierung mit Haptenen auftretende Allergien gehören meistens zu den **Allergien vom verzögerten Typ** (Typ-IV-Reaktionen). Nach Bildung des Allergens aus dem Hapten und dem Träger, einem körpereigenen Protein, werden T-Lymphozyten sensibilisiert, d. h. mit spezifischen Antikörpern ausgestattet, die das Hapten zu erkennen vermögen. Diese T-Zellen setzen bei erneutem Kontakt mit dem Hapten Zytokine frei, die über eine Effektuierungskette Hautreaktionen, meistens Ekzeme, auslösen. Diese Reaktionen werden erst verzögert, d. h. nach 12 bis 96 Stunden sichtbar.

Allergische Reaktionen vom Sofort-Typ (Typ I-Reaktionen, anaphylaktischer Typ) werden meistens durch Sensibilisierung mit Proteinen, z. B. in Tiergiften, ausgelöst, die relativ kleine Molekülmassen (10 bis 70 kDa) besitzen. Ein bekanntes Beispiel ist die Wespengiftallergie. Die Sensibilisierung führt zur Bildung von Antikörpern vom IgE-Typ, die an Mastzellen oder basophile Granulozyten gebunden werden. Bei späterem Kontakt mit dem allergieauslösenden Agens setzen diese so bestückten Zellen Entzündungsmediatoren frei, z. B. Histamin und Prostaglandine. Bei Kontakt mit Stäuben kommt es u. a. zu Bin-

dehautentzündungen, Rhinitis und Asthmaanfällen, bei Aufnahme der Allergene mit der Nahrung zum Anschwellen der Lippen, der Zunge und des Rachens, aber auch zu Symptomen im Magen-Darm-Trakt, der Haut (Urtikaria), in den Atemwegen (Asthma) und dem Herz-Kreislauf-System. In schweren Fällen kann ein zum Tode führender anaphylaktischer Schock ausgelöst werden, der binnen weniger Minuten zum Kreislaufzusammenbruch führt.

Neben den allergischen Kontaktdermatitiden gibt es auch **irritative Kontaktdermatitiden**, die direkt, ohne Beteiligung des Immunsystems, durch hautreizende Stoffe, z. B. die Phorbolster der Milchsäfte der Wolfsmilchgewächse, ausgelöst werden. Zu dieser Gruppe gehören auch Stoffe, die die Haut für UV-Strahlen sensibilisieren, also fototoxisch wirken, z. B. die Furocumarine, besonders der Doldengewächse.

1.4 Klinische Toxikologie

1.4.1 Diagnostik von Vergiftungen

Die Diagnose von Vergiftungen ist möglich anhand der

- Kenntnis der Vorgeschichte (Vergiftungsquelle, aufgenommene Menge, wie aufgenommen, wie oft, wann?),
- der Symptome und der
- qualitativen und quantitativen toxikologisch-chemischen Analyse.

In den meisten Fällen wird man jedoch alle drei Methoden der Ursachenerkundung heranziehen müssen, um zu einer sicheren Aussage über den Charakter einer Vergiftung zu gelangen.

Eine einfache, aber keineswegs immer zuverlässige Art festzustellen, ob eine Vergiftung vorliegt, und bei Bejahung dieser Frage, welche Giftstoffe die Ursache sind, ist die Befragung des Patienten oder anderer Personen, die die Vorgeschichte der möglichen Vergiftung kennen könnten. Fast immer dürfte es darum gehen, aus recht ungenauen Angaben über Aussehen und Standort von aufgenommenen Pflanzen, aus vorgelegtem Pflanzen- oder Pflanzmaterial, aus Informationen über genossene, möglicherweise kontaminierte Speisen, aus Angaben über das Aussehen der Tiere, die den Patienten attackiert haben, und aus Biss- oder Stichspuren auf die Art des Giftes zu schließen. Auch scheinbar klare Aussagen über das verursachende Lebewesen müssen nicht immer zutreffen. Vom Betroffenen oder den Helfern angegebene volkstümliche Namen von Pflan-

zen oder Tieren sind kritisch zu hinterfragen, da sie nicht immer Rückschlüsse auf die wirkliche Giftquelle zulassen.

Hilfe bei der Ermittlung von Vergiftungen verursachenden Pilzen oder Pflanzen können Bestimmungsschlüssel sein, die dem Laien auf mykologischem oder botanischem Gebiet besonders dann weiterhelfen, wenn sie gut illustriert sind (z. B. für Pilze Lit. 16, Ü 13, Ü 93, für Pflanzen Lit. 62, Ü 1, Ü 34, interaktive CD Lit. 12). Liegen nur Pflanzen- oder Pilzteile vor, kann dem darin Geübten eine mikroskopische Untersuchung weiterhelfen (Hinweise dazu in Ü 13, Ü 34, Ü 114). Man sollte jedoch diese Möglichkeiten nicht überschätzen. Der auf diesem Gebiet Ungeübte wird kaum zu einem sicheren und vor allem schnellen Erfolg kommen. Der sicherste Weg ist die Konsultation eines Mykologen, Botanikers, Pharmazeutischen Biologen, eines praktischen Apothekers und bei Zierpflanzen eines Gärtners oder eines Floristen. Dabei sollte das Pflanzen- oder Pilzmaterial möglichst vollständig vorgelegt werden, d. h. kleinere Pflanzen mit Blättern und Blüten bzw. Früchten, bei Sträuchern und Bäumen ein Zweig, nicht nur die als Vergiftungsursache vermutete Wurzel oder Beere; bei Pilzen die gesamten verfügbaren Reste, z. B. Putzabfälle und Reste der Mahlzeit.

Vergiftungen durch Tiere in Mitteleuropa erfordern mit Ausnahme der durch die allgemein bekannten Giftschlangen nur eine symptomatische Behandlung, also nicht unbedingt eine Identifizierung. Über Gefahren durch Tiere in subtropischen und tropischen Ländern informieren zahlreiche Bücher (Ü 40, Ü 89, für Australien Ü 134).

Ursachen von Vergiftungen durch kontaminierte Lebensmittel lassen sich nur durch eine mikrobiologische und toxikologische Analyse von Speiseresten in einem Spezialinstitut aufklären.

Außer der Anamnese können auch bestimmte Leitsymptome Hinweise auf die Vergiftungsursache geben. So können Krämpfe z. B. Zeichen einer Cicutoxin- oder Strychninvergiftung sein. Stark verengte Pupillen und Bewusstlosigkeit lassen an eine Morphinvergiftung denken, erweiterte Pupillen an eine Vergiftung mit Tropanalkaloiden (Atropin, Cocain). Herzrhythmusstörungen deuten möglicherweise auf Intoxikationen durch herzwirksame Steroidglykoside hin. Die Leitsymptome haben jedoch nur Wahrscheinlichkeitswert, da ein Symptom nie spezifisch für nur eine Ursache ist, nie alle Symptome einer Vergiftung vollständig und gleichzeitig vorhanden sind und das Vergiftungsbild z. B. durch Überlagerung mit anderen Krankheiten uncharakteristisch sein kann. Unter Umständen kann auch die Erhebbarkeit der Symptome sehr erschwert sein (z. B. bei Bewusstlosigkeit). Am aussagekräftigsten ist diese Art der Diagnostik, wenn eine Kombination von Symptomen,

die für eine Vergiftungsursache relativ charakteristisch ist, ausgewertet werden kann (z. B. die vier Hauptsymptome einer Vergiftung durch Atropin, siehe Kap. 31.2). Solche allgemeinen Symptome wie durch gastrointestinale Reizerscheinungen ausgelöste Übelkeit und Erbrechen lassen sich für die Diagnostik kaum verwerten, da sie bei sehr vielen Vergiftungen auftreten. Übersichten über Leitsymptome und deren mögliche Ursachen sind in den Büchern von Moeschlin (Ü 95) sowie Ludewig (Ü 80) enthalten.

Die Diagnose einer Vergiftung anhand der Vorgeschichte und der Symptomatik wird erhärtet, in vielen Fällen allerdings überhaupt erst durch die toxikologisch-chemische Analyse möglich.

Voraussetzung für eine einwandfreie toxikologisch-chemische Analyse ist zunächst eine sachgerechte Sicherstellung (Asservierung) des notwendigen Untersuchungsmaterials. Dazu gehören Reste noch nicht aufgenommener Pilze oder Pflanzen, Erbrochenes, Harn, Stuhl, Magenspülflüssigkeit nach Magenspülungen, Dialyseflüssigkeit nach Hämodialyse und Venenblut. Diese Materialien sollten luftdicht verpackt, ohne Zusätze von Konservierungsmitteln, umgehend in die Hand des toxikologischen Chemikers gelangen (23).

Der Giftnachweis durch toxikologisch-chemische Analyse erfolgt qualitativ und quantitativ, gezielt (bei bestehendem Verdacht auf ein bestimmtes Gift) oder ungezielt mit der Hilfe ähnlicher Methoden, wie sie auch bei der Isolierung und Identifizierung von Naturstoffen angewendet werden (siehe Kap. 1.2.1). Dabei darf nicht nur nach Giften gesucht, sondern auch Biotransformationsprodukte müssen erfasst werden.

1.4.2 Therapie von Vergiftungen

Bei Verdacht auf Vergiftungen sollte sofort, bevor man weitere Hilfemaßnahmen ergreift, eine Informationszentrale für Vergiftungsfälle (Giftnotrufzentrale) angerufen werden. Die Zentralen haben an allen Tagen des Jahres 24 Stunden Dienst. Die Telefonnummern finden sie im Anhang des Buches (siehe Kap. 59). Die Telefonnummern, Fax-Nummern, Adressen und E-mail-Adressen können sie u. a. auch in einer Apotheke, im Internet, z. B. [http:// apotheken.de/index.php](http://apotheken.de/index.php), oder über die Notrufnummer 112 erfragen. Ein Anruf im Giftinformationszentrum ist heute, z. B. bei Verzehr von möglicherweise giftigen Pflanzenteilen, auch aus dem Gelände per Handy möglich. Es ist zweckmäßig, besonders wenn man sich mit Kindern häufig in Wald und Flur aufhält, die Telefonnummer einer Informationszentrale im Handy zu speichern.

Der Informationszentrale sind auf Anfrage mitzuteilen:

- Art der Vergiftungsquelle: ganze Pflanze oder Pflanzenteil, z.B. einen Ast mit Blättern, zur Hand haben, um eine Beschreibung abgeben zu können; Insektenstich, Schlangenbiss,
- Art der Aufnahme: Verzehr, Hautkontakt, Inhalation, Stich, Biss,
- Angaben zum möglicherweise Vergifteten wie Alter, Geschlecht, bei Kindern auch ungefähres Körpergewicht und Körpergröße,
- etwa aufgenommene Menge, z. B. etwa 5 Beeren,
- Zeitpunkt der Einnahme des möglichen Gifts,
- Vergiftungsort und Aufenthaltsort,
- Vergiftungsgrund: im Rahmen der Umwelterprobung bei Kindern, versehentlich, in Selbstmordabsicht, zur Auslösung eines Rausches etc.,
- eventuell bereits aufgetretene Vergiftungssymptome,
- eventuell vorbestehende Erkrankungen und Arzneimitteleinnahmen,
- gegebenenfalls unternommene Erste-Hilfe-Maßnahmen.

Falls nach der Auskunft der Informationszentrale für Vergiftungsfälle erforderlich, sollte ein Arzt gerufen oder aufgesucht werden, auch wenn der Vergiftete sich wieder erholt zu haben scheint.

Pilzsammler, die ihnen unbekannte Pilze zum Verzehr gesammelt haben, sollten diese unbedingt einem Pilzberater vorlegen. Die Adressen und Telefonnummern von von der Deutschen Gesellschaft für Mykologie geprüften Pilzsachverständigen sind aus dem Internet unter www.dgfm-ev.de/www/de/sachverstaendige/psv_liste.php nach Postleitzahlen geordnet aufgeführt. Darüber hinaus sind in Deutschland Pilzberatungsstellen über einen Giftnotruf, z. B. über 0361-730730, über örtliche Verwaltungsorgane wie Rathäuser, oder auch aus dem Internet (Suchmaschine Google™, Suchwort: Pilzberater, Adressen, Bundesland des Suchenden, z. B. Pilzberater Adressen Thüringen) zu ermitteln. Adressen von Pilzberatungsstellen werden oft in Tageszeitungen bekannt gegeben. Sie sollten auch in Apotheken zu erfahren sein. Vorheriger Anruf ist zweckmäßig. Die Beratungen sind kostenlos.

Bestehen bereits schwere Vergiftungssymptome, muss sofort ein Transport in eine Klinik veranlasst werden (Telefonnummer Rettungsdienst/Notarzt in Deutschland: 112). Der Arzt sollte, wenn er keine Erfahrung mit der Vergiftungsquelle hat, möglichst nach Rücksprache mit einer Informationszentrale für Vergiftungsfälle, je nach dem Grad der Schwere der Vergiftung entsprechende symptomatische Maßnahmen durchführen oder eine Überweisung in eine geeignete Klinik vornehmen. Zur

Erleichterung der Entscheidung über die geeigneten Maßnahmen stehen zahlreiche Ratgeber zur Verfügung: Lit. 23, 38, 65, 66, Ü 80, Ü 100.

Erste Hilfe bei schweren Vergiftungen bis zum Eintreffen des Arztes oder des Krankentransports besteht in der Verhütung einer weiteren Giftaufnahme sowie in der Sicherung der Vitalfunktionen, d. h. Bewusstlose mit erhaltener Spontanatmung sind bis zum Eintreffen ärztlicher Hilfe in die stabile Seitenlage zu bringen und vor Wärmeverlusten zu schützen. Vergiftete mit Atembeschwerden sind sitzend zu positionieren. Ständige Beobachtungen von Atmung und Herzschlag sind notwendig. Bei Atemstillstand sollten die Atemwege frei gemacht und Atemspende durchgeführt werden (12-mal pro Minute), bei Herzstillstand Herzdruckmassage (80- bis 100-mal pro Minute). Bei drohendem oder bestehendem anaphylaktischem Schock, gekennzeichnet u. a. durch Bewusstseinsstrübung, blasse Haut, Schweißausbrüche und beschleunigten Herzschlag ist Schocklagerung vorzunehmen: Beine leicht angehoben, maximal 45°, Kopf tief gelagert, maximal 20°. Bei Krämpfen sollte ein Taschentuch oder Ähnliches zwischen die Zähne geklemmt werden, um vor allem einem Biss in die Zunge vorzubeugen. Der Transport in eine Klinik, am günstigsten in ärztlicher Begleitung, ist schnellstmöglich zu organisieren.

Nach Stichen oder Bissen sollte zunächst geprüft werden, ob Stacheln oder Zähne in der Haut zurückgeblieben sind. Diese sind gegebenenfalls zu entfernen. Vor der Entfernung auf der Haut verbliebener Nesselkapsel von Nesseltieren, z. B. durch Abschaben, müssen die Kapseln unbedingt (!) inaktiviert werden, z. B. durch Bestreuen mit Salz oder trockenem Sand und Antrocknenlassen (siehe auch Kap. 44.2). Bei Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Stich- oder Bissstelle darf lokal gekühlt werden (mit Eiswasser, bei Insektenstichen notfalls auch mit einer Zwiebelhälfte). Weitere Manipulationen an der betroffenen Stelle dürfen nicht vorgenommen werden. Der Betroffene ist zu beruhigen und die betroffene Extremität ist ruhig zu stellen, aber nicht abzubinden. Ringe und Armbänder sind wegen der Gefahr der Abschnürung bei Schwellungen abzunehmen. Antiseren sollten nur durch den Arzt eingesetzt werden. Wenn ohne Gefahr und Zeitverzug möglich, ist das für die Vergiftung verantwortliche Tier zur Erleichterung der Diagnose sicherzustellen (Ü 89). Detaillierte Angaben zur Ersten Hilfe bei Stichen oder Bissen durch aktiv giftige Tiere sind in den entsprechenden mit  gekennzeichneten Abschnitten dieses Buches zu finden, z. B. nach Attacken durch Seeigel (Kap. 13.2.6), Nesseltiere (Kap. 44.2), durch Kegelschnecken (siehe Kap. 45.2), durch Kopffüßer (Blaugeringeltes Krake, Kap. 45.4), durch Spinnen (Kap. 50.1.1), durch Skorpione (Kap. 50.2.1), durch

Zecken (Kap. 50.3.1), durch Bienen oder Wespen (Kap. 52.3.1 und Kap. 52.4.1), durch Fische (Kap. 53.1), durch Krustentiere (Kap. 55.2.1) oder durch Schlangen (Kap. 55.3.3).

Von der Haut werden Gifte, eventuell nach Entfernung kontaminierter Kleidungsstücke, am besten mit körperwarmem Wasser, das ein Detergens (Seife, Flüssigseife, Shampoo etc.) oder Kaliumpermanganat enthält, notfalls auch mit reinem fließendem Wasser abgespült. Sind die Augen betroffen, müssen diese mit körperwarmem Wasser, das 9 g Kochsalz/Liter (2 Teelöffel gestrichen (!) voll) enthält, oder ca. 10 Minuten lang mit fließendem, klarem Wasser gespült werden. Stehen beide Mittel nicht zur Verfügung, sollte zur Spülung ein mit Wasser getränktes Taschentuch mehrmals in den Lidspalt ausgedrückt werden. Nach solcher Ersthilfe ist unbedingt ein Augenarzt aufzusuchen.

Nach peroraler Aufnahme von Giften sollte durch einen Arzt als erste Maßnahme **Aktivkohle** (*Carbo activatus*, Medizinalkohle) als Aufschwemmung in Wasser gegeben werden. Die Einzeldosis beträgt ca. 0,5 bis 1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kohlesuspension sollte möglichst getrunken, nie über den Magenschlauch appliziert werden, sondern, falls erforderlich, über eine nasogastrale Verweilsonde. Aspiration von Aktivkohle führt zu schweren Lungenschäden! Die Gabe von Aktivkohle ist zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs des Giftes auch noch längere Zeit nach der Giftingestion sinnvoll.

Die Kombination von Aktivkohle mit einem salinisch oder osmotisch wirksamen **Abführmittel** dient zur raschen Ausscheidung der mit dem Gift beladenen Kohle und verhindert die durch die Kohle ausgelöste Obstipation. Als Abführmittel kann Natriumsulfat (Glaubersalz, 0,25 g/kg Körpergewicht, maximal 20 g, in 100 ml Wasser) oder Sorbitol (2 bis 5 ml 70 %ige Sorbitollösung /kg KG) gegeben werden (38, 65, 66, Ü 80).

Wenn Aktivkohlegabe nicht möglich ist, kann als Maßnahme zur primären Giftentfernung **Erbrechen** ausgelöst werden. Das ist nur unmittelbar nach der Aufnahme des Giftes, in der Regel nur etwa 1 bis 2 Stunden danach, sinnvoll, solange vermutlich noch keine vollständige Resorption stattgefunden hat. Erbrechen darf jedoch nie bei Bewusstseinsgetrüben, bei Somnolenz oder Bewusstlosen (Aspirationsgefahr!), bei Kreislaufdepression, Bradykardie und Krämpfen hervorgerufen werden. Eine Methode zur Provokation von Erbrechen ist die Gabe von Sirupus Ipecacuanhae, Brechwurzelsirup. Der Einsatz ist bei Kindern ab einem Alter von 9 Monate möglich. Gegeben werden bis zum 2. Lebensjahr 10 bis 15 ml, bei Kindern über 2 Jahren 15 bis 30 ml und bei Erwachsenen 20 bis 30 ml. Danach wird reichlich Flüssigkeit zum Nachspülen verabreicht. Das Erbrechen

erfolgt nach 10 bis 20 Minuten. Tritt kein Erbrechen ein, darf die Gabe nicht (!) wiederholt werden (siehe auch Kap. 22.17). Notfalls kann man auch eine mechanische Reizung der hinteren Rachenwand durchführen, z. B. mit dem Finger, einem Löffelstiel oder einem Magenschlauch. Gefährlich ist der Einsatz einer hypertonen Kochsalzlösung als Brechmittel (2 Esslöffel auf ein Glas Wasser). Falls bei dieser Anwendung nach 10 Minuten noch keine Wirkung eingetreten ist, darf die Anwendung keinesfalls (!) wiederholt werden, sondern es muss reichlich Wasser nachgetrunken werden. Auch die i. m. -Applikation von Aporphin (nicht bei Kindern unter 8 Jahren!) ist zur Auslösung von Erbrechen möglich. Sie wird heute meistens abgelehnt, da sie zur Kreislaufdepression führen kann. Beim Versuch Erbrechen auszulösen, sollten Kinder über die Knie gelegt und so festgehalten werden, dass keine Aspirationsgefahr besteht. Das Auslösen von Erbrechen durch den Laien ist unbedingt zu vermeiden.

Nach peroraler Aufnahme potentiell gefährlicher Giftmengen wird der Arzt, wenn die Ingestion des Giftes oder Giftträgers nur kurze Zeit zurückliegt, in Ausnahmefällen auch eine Magenspülung durchführen. Vor ihrer Durchführung werden zur Vermeidung eines reflektorischen Laryngospasmus 1 mg Atropin i. m. verabreicht. Als Methoden der sekundären Giftelimination stehen in einer Klinik z. B. forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion, Hämo-filtration, Peritonealdialyse, Membranplasma-separation, Plasmaperfusion und Blutaustauschtransfusion zur Verfügung. Die Effektivität dieser Maßnahmen ist nicht in jedem Falle belegt (65).

Der Arzt kann als symptomatische Behandlungsschritte u. a. bei Atemstörungen künstliche Beatmung vornehmen, bei Kreislaufversagen Plasmaexpander bzw. Plasma sowie bei Weitstellung der peripheren Gefäße gefäßkontrahierende oder bei Zentralisation des Kreislaufs gefäßerweiternde Mittel applizieren und Krämpfe mit Benzodiazepin bzw. Barbituraten behandeln, bei Herzarrhythmien einen extrakorporalen Schrittmacher einsetzen und bei Durchblutungsstörungen Lidocain oder β -Blocker anwenden.

Eine spezifische Kausalbehandlung der Vergiftung mit Antidota oder Antiseren ist bis jetzt nur bei wenigen Vergiftungen möglich. Antidota sind u. a. bei Vergiftungen mit Pflanzen, die Hyoscyamin bzw. Atropin enthalten, Hemmstoffe der Acetylcholinesterase, z. B. Physostigminsalze oder Pyridostigmin, umgekehrt bei Vergiftungen mit Physostigmin Atropin, bei Opiatintoxikationen (Morphin, Codein, Heroin) Naloxon, bei Vergiftungen durch Amanitin enthaltende Pilze Silibinin, bei Vergiftungen mit Dicumarol Vitamin K, oder bei Vergiftungen mit cyanogenen Glykosiden Natriumthiosulfat. Antiseren werden bei Botulinusvergiftungen, nach Bissen oder

Stichen durch Spinnen, Schlangen, Skorpionen oder durch einige andere Tieren verwendet. Die Gabe spezifischer Antikörperfragmente ist nach Vergiftungen mit herzwirksamen Steroiden hilfreich (Übersichten zur Behandlung von Vergiftungen z.B. Lit. Ü 69, Ü 80, Ü 95, Ü 136, Behandlungen von Kleintieren nach Vergiftungen durch Pflanzen Ü 41).

Die von uns im Text angegebenen Symptome akuter Vergiftungen sind mit ☠, bei geringer Vergiftungsgefahr mit ☹ gekennzeichnet, solche chronischer Vergiftungen mit ☺, sie sollen vor allem über den Verlauf der Vergiftung, ihre Gefährlichkeit und möglichen Folgeschäden informieren. Die hervorgehobenen, mit **☠** gekennzeichneten Passagen sollen keine Behandlungskonzepte (!) sein, sondern dem Ersthelfer und dem Arzt Anregungen dafür geben, welche Maßnahmen eventuell bei der Behandlung in Betracht kommen und welche man vermeiden sollte, aber auch den Laien davor warnen, leichtfertig Selbsthilfe zu leisten.

1.5 Literatur

- Adam G (1974), Pharmazie 29: 737
- Anonym (1998), Dtsch Apoth Ztg 138(38): 3528
- Axelson IKG et al. (1987), Allergy 42: 161
- Axelson IKG (1995), Allergy 50: 284
- Baerheim-Svendsen A (1984), in: Biogene Arzneistoffe (Ed: Czygan FC), Vieweg, Braunschweig: p. 27
- Benford DJ et al. (1988), Xenobiotica 18: 649
- Brooks CJW, Watson DG (1985), Nat Prod Rep 2: 427
- Burres NS et al. (1989), J Nat Prod 52: 522
- Bruwaener R, von, et al. (1984), Experientia 4: 43
- Dahiya JS (1987), Indian J Microbiol 27: 1
- Darvill AG, Albersheim P (1984), Ann Rev Plant Physiol 35:243
- Dauncey E et al. (2000), Die Giftpflanzen Deutschlands, Interaktive CD, Springer, Berlin
- Flint OP (1988), Xenobiotica 18: 707
- Fraenkel GS (1959), Science 129: 1466
- Freeland WJ, Jansen DH (1974), Am Naturalist 108: 269
- Gerhardt E (2000), Pilze, ein Schnellbestimm-System, BLV, München
- Goldberg AM, Frazier JM (1989), Sci Am 261: 24
- Goldberg AM, Rowan AN (1987), Def Sci 37: 99
- Gross D (1987), Biol Rdsch 25: 225
- Hammerschmidt R, Dann EK (1999), Novartis Found Symp 223:175, Diskussionen
- Hartmann T (1985), Plant Syst Evol 150: 15
- Hegnauer R (1984), in: Biogene Arzneistoffe (Ed: Czygan FC), Vieweg, Braunschweig: p. 157
- Heinmeyer G, Fabian U (Hrsg, 1997), Der Vergiftungs- und Drogennotfall, 3. Aufl., Ullstein Mosby, Berlin
- Howlett BJ, Knox RB (1984), Encyl Plant Physiol New Ser 17(Cell Interaction): p. 655
- Ingham JL (1972), Bot Rev 38: 343
- Jelinek CF (1982), J Assoc Off Anal Chem 65: 942
- Karger-Decker B (1966), Gifte, Hexensalben, Liebestränke, Koehler & Amelang, Leipzig
- Keeler FR (1983), in: Ü 62: p. 161
- Kelecom A (2002), Ann Acad Bras Cienc 74(1): 151
- Kinghorn AD (1983), in: Ü 62: p. 231
- Knudsen I (1986), Genetic Toxicology of the Diet, Alan R Liss Inc, New York
- Kolodzig H (1989), Dtsch Apoth Ztg 129: 1385
- Kubeczka KH (1984), in: Biogene Arzneistoffe (Ed: Czygan FC), Vieweg, Braunschweig: p. 239
- Kuhn PJ, Hargreaves JA (1987), Symp Br Mycol Soc 13 (Fungal Infect Plants): 193
- Lindequist U, Teuscher E (1987), Pharmazie 42: 1
- Lindequist U, Teuscher E, Narbe G (1990), Z Phytother 11: 139
- Maier P (1988,) Experientia 44: 807
- Martens F (2000), Leitfaden: Vergiftungen, Urban & Fischer, München
- Massensini AR et al. (2003), Neurochem Res 28(10): 1607
- Mebs D (2001), Toxicon 39: 87
- Mohr U, Emura M (1985), Chem Toxic 23: 233
- Morgan MRA, Fenwick GR (1990), Lancet 336: 1492
- Mothes K (1980), Wiss Fortschr 30: 413
- Mothes K (1984), in: Biogene Arzneistoffe (Ed: Czygan FC), Vieweg, Braunschweig: p. 5
- Mundt S, Teuscher E (1988), Pharmazie 43: 809
- Nahrstedt A (1989), Planta Med 55: 333
- Neuwinger HD (2004), Toxicon 44(4): 417
- Newman DJ, Cragg GM (2004), J Nat Prod 67(8):1216
- Nuhn P (1985), Pharmazie 40: 1
- Panter KE, James LF (1990), J Anim Sci 68(3): 892
- Pfannhauser W, Woldich H (1980) Toxicol Environ Chem Rev 3: 131
- Reddy CS, Hayes AW (1989), in: Principles and Methods of Toxicology, 2.ed (Ed: Hayes AW, Raven Press New York): 67
- Richie JP et al. (1984), Fund Appl Toxicol 4: 1029
- Rinehart KL (2000), Med Res Rev 20(1): 1
- Schaefer M (1980), Naturwiss Rdsch 33: 128
- Shupe JL et al. (1978), in: Ü 57: p. 35
- Simmons TL et al. (2005), Am Assoc Cancer Res 4: 333
- Simmons TL et al. (2005), Mol Cancer Ther 4(2): 333
- Swain T (1977), Ann Rev Physiol 28: 479
- Tardiff RG (1978), Ann Rev Pharm Toxicol 18: 357
- Teixeira CE et al. (2004), Urology 63(1): 184
- Teuscher E (1984), in: Biogene Arzneistoffe (Ed: Czygan FC), Vieweg, Braunschweig: p. 61
- Teuscher E (1990), Dtsch Apoth Ztg 130: 1627
- Thesen R (1988), Z Phytother 9: 105
- Weilemann LS, Reinecke HJ (1996), Notfallmanual Vergiftungen, Thieme, Stuttgart
- Weilemann S et al. (2006), Giftberatung Pflanzen, 3. Aufl., Govi, Eschborn
- Wichtl M (1989), Pharm Ztg 134: 9
- Wilson BJ, Burka LT (1983), in: Ü 62: p. 3
- Wittstock U, Gershenson J (2002), Current Opinion in Plant Biology, Elsevier, New York
- Wolters B, Eilert U (1983), Dtsch Apoth Ztg 123: 659
- Xu C et al. (2005), Arch Pharm Res 28(3): 249

Mit Ü gekennzeichnete Zitate siehe Kap. 57 (Kapitelüberschreitende Literatur)

2 Aliphatische Säuren und ihre Lactone als Giftstoffe

2.1 Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren

2.1.1 Monofluoressigsäure als Giftstoff von Pflanzen

Von den bisher bekannten halogenierten bioorganischen Verbindungen wurde die Mehrzahl bei Meeresorganismen gefunden. Bei höheren Pflanzen kommen sie relativ selten vor (26, 52, 53, 156).

Fluoressigsäure (Monofluoressigsäure, $\text{CH}_2\text{FCO-OH}$), eine leichtflüchtige Flüssigkeit, wurde 1943 aus südafrikanischen Dichapetalum-Arten (Dichapetalaceae) als erste natürlich vorkommende organische Fluorverbindung isoliert. Nachgewiesen wurde sie auch in *Palicourea marcgravii* ST. HIL. und *P. juruana* K. KRAUSE (Rubiaceae), *Cyamopsis tetragonoloba* (L.) TAUB., Büschelbohne (Fabaceae, nur etwa $1 \mu\text{g/g}$ in den Samen), *Spondianthus preussii* ENGL. (Euphorbiaceae) und in einigen australischen Mimosaceae (Gastrolobium-Arten und *Acacia georginae* F.M. BAILEY) sowie Fabaceae (Oxylobium-Arten, Lit. Ü 24).

Dichapetalum-Arten können Fluorid-Ionen aus dem Boden anreichern und Fluor in Essigsäure unter Bildung von Monofluoressigsäure einbauen. In den Samen wird die Monofluoressigsäure in Fettsäuren unter Bildung von ω -Monofluorfettsäuren inkorporiert (bes. ω -Fluorölsäure, Lit. 166, 173, 174, 175,

176). Dichapetalum-Arten kommen vor allem im tropischen Afrika (Botswana, Namibia, Simbabwe) vor. *Dichapetalum cymosum* (HOOK.) ENGL. (afrikaans: Gifblaar = Giftblatt, 0,1 % Fluoressigsäure in den Blättern) gedeiht auch in Südafrika. Die Pflanze wächst vorwiegend unterirdisch und schickt nur Zweigspitzen ans Tageslicht. Sie gilt schon seit langer Zeit als gefährliche Giftpflanze für das Weidevieh (Ü 138). Auch andere Dichapetalum-Arten führten zu Weidetiervergiftungen (109). Die Samen von *Dichapetalum toxicarium* (G. DON) BAILL. werden im tropischen Westafrika als Rattengift verwendet (64), wurden aber auch als Mordgift eingesetzt. Zahlreiche Vergiftungen von Menschen, die besonders durch Lähmungen der Extremitäten charakterisiert waren, wurden beschrieben (Ü 103). Aufgrund ihres Gehaltes an Fluoressigsäure als giftig gelten u. a. auch *Dichapetalum auronitens* ENGL., *D. braunii* ENGL. et KRAUSE, *D. macrocarpum* ENGL., *D. mossambicense* ENGL., *D. ruhlandii* ENGL. und *D. stuhlmannii* ENGL. (171).

Palicourea-Arten sind im Amazonasgebiet vorkommende Sträucher. Ihre Blätter und Früchte enthalten neben Monofluoressigsäure auch ω -Fluorfettsäuren (35, 76). Sie verursachen bei wiederkäuenden Weidetieren Vergiftungen, die bei Rindern innerhalb von etwa 10 Minuten zum Tode führen („sudden death“), bei Pferden tritt der Tod erst nach 10 bis 43 Stunden ein. In den Pflanzen vorhandenes *N*-Methyltyramin und 2-Methylentetrahydro- β -carbolin, die die Monaminoxidase A hemmen, sind an der Giftwirkung beteiligt (76). Experimentelle Vergiftungen

von Tieren durch die frischen Blätter wurden beschrieben (163, 164, 165). Kaninchen starben nach Verfütterung von etwa 2 g getrockneten Blättern (164), Ratten nach Gabe von Dosen von Extrakten aus getrockneten Blättern, die in ihrer Wirkung ihrem Gehalt an Monofluoressigsäure entsprachen (35).

Die Schösslinge von *Spondianthus preussii* ENGL., eines in feuchten Wäldern Westafrikas vorkommenden Baumes, der in allen Teilen Fluoressigsäure enthält, sind häufig ebenfalls Ursache der Vergiftung von Weidetieren. Extrakte aus frischen Blättern und der Rinde werden in der Heimat des Baumes zur Bekämpfung schädlicher Nager und von streunenden Ziegen und Schafen eingesetzt (Ü 103).

Auch Gastrolobium- und Oxylobium-Arten und *Acacia georginae* (auch als *Georgina gideya* bekannt, Australien) sind auf Grund ihres Gehaltes an Monofluoressigsäure stark giftig (73, 161, Ü 24, Ü 54, Ü 103).

Die Giftwirkung der Monofluoressigsäure und der langkettigen Monofluorfettsäuren beruht vor allem darauf, dass sie im tierischen oder menschlichen Organismus in Form ihrer Coenzym-A-Verbindung, katalysiert durch Citratsynthase, mit Oxalacetat zu Fluorcitronensäure reagieren. Fluorcitronensäure ist ein starker Hemmstoff der Aconitase. Dadurch wird der Ablauf des Tricarbonensäurezyklus (Citronensäurezyklus) und somit die Energiebereitstellung unterbrochen (38, 94, 122).

Die letale Dosis für den Menschen liegt zwischen 2 und 10 mg Fluoressigsäure/kg KG, p. o., für die meisten Tiere bei 0,5 mg/kg KG. 20 g der frischen Blätter von *Dichapetalum cymosum* können ein Schaf töten (Ü 80, Ü 103, Ü 138). Auch ω -Fluorfettsäuren, besonders die mit gerader Anzahl von C-Atomen, sind stark toxisch (LD 10 mg/kg KG, Ratte, i. p., Lit. 166). Versuchstiere (Ratten) starben nach i. p.-Applikation der tödlichen Dosis von ω -Fluorfettsäuren nach 21 bis 36 Stunden an schwerer Bradykardie (166).

☠ Symptome von Vergiftungen durch **Monofluoressigsäure enthaltende Pflanzen** sind vor allem Herz- und Nervenschäden. Nach Aufnahme tödlicher Dosen durch Mensch und Tier kann der Tod bereits nach 1 Stunde, aber auch erst nach mehreren, symptomlos verlaufenden Tagen eintreten.

🧪 Antidota können Acetylreste liefernde Verbindungen sein, z.B. Acetamid und Monoazetin (Glycerinmonoacetylesther), die den Einbau des Monofluoracetats, das auch beim Abbau der ω -Fluorfettsäuren entsteht, in Oxalacetat unter Bildung von Fluorcitronensäure kompetitiv hem-

men sollen, demzufolge aber nur kurz nach der Aufnahme des Giftes wirksam sein können (Ü 103).

2.1.2 Oxalsäure als Giftstoff von Pflanzen

Chemie, Stoffwechsel, Verbreitung

Oxalsäure (Ethandisäure, HOOC-COOH) ist eine kristalline Substanz (Smp. 189,5 °C, Dihydrat 102 °C). Sie bildet mit monovalenten Kationen, z.B. Natrium- und Kalium-Ionen wasserlösliche, mit divalenten Kationen kaum wasserlösliche Salze. Von besonderer physiologischer und toxikologischer Bedeutung ist ihre Eigenschaft, mit Calcium-Ionen schwerlösliches Calciumoxalat zu bilden, das in Abhängigkeit vom Kristallwassergehalt und den Milieubedingungen bei Pflanzen in speziellen Idioblasten in Form von Einzelkristallen, Drusen oder Oxalatnadeln (Letztere meistens zu sog. Raphidenbündeln vereinigt) vorkommt.

Die Entdeckung der Oxalsäure (vormals Zuckersäure oder Kleesäure genannt) wird Scheele, 1772 bis 1773, zugeschrieben (12), nachdem das Kleesalz (Kaliumtetraoxalat) bereits zu Beginn des 17. Jahrhunderts aus Sauerklee und Sauerampfer erhalten werden konnte.

Die Biogenese des Oxalats erfolgt durch Oxidation des Glyoxalats, das aus Isocitrat (gespalten durch Isocitratlyase in Glyoxalat und Succinat, Lit. 102, 103, 125) hervorgeht. Die Biogenese aus Ascorbat, Glycin, Hydroxyprolin oder Phenylalanin (60) dürfte beim Menschen, z.B. bei der Bildung von Oxalatesteinen in den Nieren, die Hauptrolle spielen. Bei höheren Pflanzen kann Oxalsäure auch aus Oxalacetat (durch Spaltung zu Oxalat und Acetat) oder ebenfalls durch oxidative Spaltung des Ascorbats (zu Oxalat und Tartrat) gebildet werden (125).

Einige Pilze scheiden Oxalsäure und lösliches Oxalat in das Substrat aus. Phytopathogene Pilze erleichtern sich damit u. a. durch Calciumentzug aus den Calciumpektinaten der Zellwände des Wirtes den Angriff ihrer Pektinasen an den Pektinaten des Wirtes und somit das Eindringen in die Wirtszellen (Ü 18).

Bei Pflanzen und Mikroorganismen erfolgt der Abbau der Oxalsäure zu CO₂ und H₂O₂, katalysiert durch Oxalatoxidase, zu CO₂ und Ameisensäure, katalysiert durch Oxalatdecarboxylase, von Oxalyl-CoA zu Formyl-CoA, katalysiert durch Oxalyl-CoA-decarboxylase, oder von Oxalyl-CoA zu Glyoxalyl-CoA, katalysiert durch Glyoxalat-dehydrogena-

se. Dieser Abbau kann auch durch die Pansenflora bei Wiederkäuern erfolgen.

Der menschliche und tierische Organismus ist nicht in der Lage, Oxalsäure abzubauen. Ein partieller Abbau durch die Darmflora, z. B. durch *Oxalobacter formigenes*, der Oxalat als einzige Energiequelle nutzt, ist möglich (154). Bei oxalatfreier Ernährung werden täglich 10 bis 40 mg endogen gebildetes Oxalat im Harn ausgeschieden. Die Mengen sind bei eiweißreicher Ernährung erhöht. In Gegenwart von Calcium-Ionen im Urin bilden sich metastabil übersättigte Lösungen von Calciumoxalat oder Calciumoxalatmikrokristallen. Die Kristallisationstendenz wird durch Glykoproteine des Harns gehemmt. Bisweilen entstehen, besonders bei erhöhter Oxalatkonzentration, um Kristallisationskeime, z. B. Harnsäurekristalle oder Zelltrümmer, größere Aggregate, die Ausgangspunkt der Nierensteinbildung sein können (60).

Freie Oxalsäure oder das wasserlösliche Kaliumhydrogenoxalat kommen in höheren Konzentrationen bei vielen Pflanzen vor, u. a. bei:

- Aizoaceae, z. B. beim Eiskraut (*Mesembryanthemum*-Arten), als Zierpflanzen angebaut, bei *Psilocaulon*-Arten,
- Amaranthaceae, z. B. beim Fuchsschwanz (*Amaranthus*-Arten),
- Araceae, z. B. beim Gefleckten Aronstab (*Arum maculatum* L.), bei der Sumpfschwertel (*Calla palustris* L.), beim Taro (*Colocasia esculenta* (L.) SCHOTT),
- Begoniaceae, z. B. bei Knollen-Begonien,
- Chenopodiaceae, z. B. beim Spinat, bei Beta-Arten wie Rüben und Mangold, bei Gänsefußarten (*Chenopodium*-Arten), bei der als Zierpflanze angebauten Sommerzypresse (*Bassia scoparia* (L.) A. J. SCOTT, *Kochia scoparia* (L.) SCHRAD.), bei *Halogeton glomeratus* (BIEB.) C. A. MEY., bei *Sarcobatus vermiculatus* (HOOK.) TORR.,
- Oxalidaceae, z. B. beim Sauerklee (*Oxalis*-Arten),
- Poaceae, z. B. bei Bracharia-, Cenchrus-, Digitaria-, Pennisetum- und Setaria-Arten,
- Polygonaceae, z. B. beim Knöterich (*Polygonum*-Arten s. l.), beim Rhabarber (*Rheum*-Arten), beim Sauerampfer (*Rumex*-Arten),
- Portulacaceae, z. B. beim Portulak, Burzelkraut (*Portulaca oleracea* L. ssp. *sativa* (HAW.) CELAK.) (siehe S. 29, Bild 2-1), beim Speckbaum, Strauchportulak (*Portulacaria afra* JACQ.),
- Primulaceae, z. B. beim Acker-Gauchheil (*Anagallis arvensis* L.),
- Vitaceae, in den Blättern des Weinstocks (*Vitis vinifera* L.), bisweilen als Salat gegessen, sowie in den Beeren des Wilden Weins (*Parthenocissus quinquefolia* (L.) PLANCH. emend. REHD., Lit. 14, 25, 88, 105, 121).

Besonderes Interesse hat der Gehalt an Oxalat in pflanzlichen Produkten, die als Nahrungsmittel dienen. Da die in Tabelle 2-1 gezeigten Werte von unterschiedlichen Autoren mit unterschiedlichen Methoden erhalten wurden, sind sie nur größenordnungsmäßig vergleichbar.

In einigen Nahrungspflanzen werden Konzentrationen an Oxalat erreicht, die von denen der Wildpflanzen nur selten übertroffen werden, z. B. beim Spinat, *Spinacea oleracea* L., 6 bis 8% Oxalat, in älteren Blättern sogar bis 16,5%, bezogen auf das Trockengewicht, und in den Stängeln des Gemüse-Rhabarbers, den Kulturformen von *Rheum rhabarbarum* L. oder von Hybriden dieser Art mit *Rh. rhaponticum* L. 2 bis 20,0% Oxalat (niedrigere Werte im Frühjahr, Lit. 86). Das Kraut der Sommerzypresse, *Bassia scoparia*, enthält hingegen nur bis 4,7% lösliche, insgesamt 11,4% Oxalate (29), die reifen Beeren des Wilden Weins, *Parthenocissus quinquefolia*, enthalten 1,7% lösliche Oxalate, das Kraut vom Wald-Sauerklee, *Oxalis acetosella* L. (siehe S. 29, Bild 2-2), enthält 0,3 bis 1,25% Oxalate und die Blätter vom Großen Sauerampfer, *Rumex acetosa* L., enthalten etwa 1% (Ü 34).

Toxikologie

Vergiftungen durch Oxalsäure und lösliche Oxalate

Durch Stängel bzw. Blätter oxalathaltiger Pflanzen, z. B. des Ampfers (41, 185), des Sauerklees (Ü 113) oder des Rhabarbers (78, 155, 159), ausgelöste Vergiftungen des Menschen (teilweise mit tödlichem Ausgang!) lassen sich nur durch Aufnahme sehr großer Mengen der Pflanzen, Bedingungen, die die Resorption der Oxalate steigern, oder die Beteiligung weiterer Stoffe an der toxischen Wirkung (z. B. Anthrachinone, siehe Kap. 15.2.3) erklären. Es sei auch auf die Gefahr von Vergiftungen von Säuglingen und Kleinkindern durch Spinat hingewiesen (Ü 17), die aber durch die gleichzeitige Gabe von Milch (hoher Calciumgehalt, Ausfällung der Oxalate!) weitgehend ausgeschlossen sein dürften.

☠ Symptome akuter Vergiftungen nach Aufnahme größerer Mengen von **Oxalsäure** (ab etwa 2 g) sind wegen der starken Ätzwirkung gastrointestinale Reizerscheinungen, gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen, Brennen in der Speiseröhre, Gastroenteritis und blutige Durchfälle. Nach Resorption von Oxalsäure oder Oxalaten aus größeren Mengen von **oxalatreichen Pflanzenteilen** (Gehalt über 10%) kommt es auf Grund der Bildung des sehr schwerlöslichen Calciumoxalats zu Verarmung des Blutplasmas und des Gewebes an Calcium. Folgen der Hypokalzämie können sein u. a. starke Krämpfe, die

Tabelle 2-1. Oxalatgehalt in pflanzlichen Lebensmitteln (Lit. 3, 4, 6, 74, 87, 92, 115, 141, 143, 186, Ü 82)

Produkt	Gesamt oxalat (mg/100 g Frischgewicht bzw. 100 ml)	lösliches Oxalat (mg/100 g Frischgewicht bzw. 100 ml)
Spinat, roh	350 bis 800	280 bis 350
Spinat, gekocht	444	162
Mohrrüben	10 (227?)	10
Rhabarber	100 bis 620	320 bis 430
Sauerampfer	550	180 bis 610
Blumenkohl	20	
Weißkohl	20	
Auberginen	96	
Tomaten	59	
Stachelbeeren	250	
Weintrauben	28	
Johannisbeeren	3	
Karambole	300 bis 330	
Orangensaft	0,6	
Buchensamen	295	54
Erdnüsse	150 bis 225	
Walnüsse	563	
Pecannüsse	202	
Cashewnüsse	31	
Reis	186	
Weizenkeime	269	
Kartoffeln	26 bis 56	
Sellerieknollen	300 bis 600	
Kakaopulver	620 bis 980	300 bis 600
Kakaogetränk		68 bis 146
Kaffeepulver	57 bis 230	
Schokolade	123 bis 325	50 bis 120
Süße Mandeln	378 bis 407	130
Schwarzer Tee ¹		5 bis 26
Instantkaffee ²		1

¹ 2 g/ 180 ml siedendes Wasser
² 2 g/ 120 ml Wasser, 85 °C

Abnahme der Kontraktionskraft des Herzens, gekennzeichnet durch Herzarrhythmien und Bradykardie, Blutdruckabfall und Kreislaufzusammenbruch und die Beeinträchtigung der Blutgerinnung (90, 186). Als Spätfolge nach überstandener Vergiftung können auftreten Nierenschädigung durch Calciumoxalatkristalle in den Nierentubuli, charakterisiert durch Anurie bzw. Oligurie, Hä-

maturie, Albuminurie und Urämie, sowie Leberschäden. Bei Überstehen der Vergiftung erholen sich die Nieren nur langsam. Die tödliche Dosis an Oxalsäure liegt für den Menschen zwischen 2 und 30 g (bei einmaliger Aufnahme bzw. bei Aufnahme verteilt über 14 Tage). Es wurden jedoch auch 45 g überlebt. Der Tod erfolgt durch Herzversagen, Anurie oder Urämie (Ü 17, Ü 82).

Auch die Spätfolgen einer Vergiftung mit dem u. a. als Süßungsmittel für Wein missbrauchten Ethylenglykol (LD 1g/kg KG), wie Nierenschädigungen, sind der im Körper über Glykolsäure gebildeten Oxalsäure anzulasten (20).

Maßnahmen bei akuten Vergiftungen durch perorale Aufnahme von Oxalsäure oder Pflanzen mit löslichen Oxalaten sind sofortiges Trinken von reichlich Milch (hoher Gehalt an Ca^{2+} -Ionen), Auslösen von Erbrechen und/oder Magenspülung mit Milch oder 1%iger Lösung von Calciumgluconat, -lactat oder -chlorid, eventuell i. v.-Injektion von 10%igem Calciumgluconat. Wichtig ist die Nachbeobachtung der Nierenfunktion. Bei Nierenversagen ist Hämodialyse erforderlich (Ü 136).

⊕ Symptome chronischer Vergiftungen durch oxalatreiche Pflanzenkost sollen Nierenschädigungen und das Auftreten von Calciumoxalatsteinen sein (87, 143, Ü 17). Eine Schädigung der Epithelzellen der Nieren und Harnwege, möglicherweise durch Endozytose von Calciumoxalatmikrokristallen (11) oder/und durch Bildung freier Radikale (136), wurde in vitro nachgewiesen (101). Berücksichtigt man aber, dass die geringen Mengen an Oxalaten, wie sie in unserer gemischten Kost auftreten können, im Verdauungstrakt durch die aus Nahrungsmitteln und den Darmsekreten stammenden Calcium-Ionen als unlösliches Calciumoxalat gefällt oder/und partiell durch die Darmflora abgebaut und somit nicht resorbiert werden, ist die Steinbildung bei Gesunden durch oxalathaltige Nahrungsmittel wenig wahrscheinlich. Eine Anpassung an oxalatreiche Nahrung durch Anreicherung oxalatabbauender Bakterien im Darm des Menschen wurde beobachtet. Gefahren dürften nur bei starker Einschränkung der Calciumzufuhr, z. B. beim Meiden von Milchprodukten, bestehen. Dennoch sollten Patienten mit bestehender Nierenschädigung oder Neigung zu Nierensteinbildung Nahrungsmittel, die reich an löslichen Oxalaten und Oxalatlignern sind, nicht oder nur in geringen Mengen zu sich nehmen. Der Calciummangel durch Oxalate aus der Nahrung, aber auch aus dem Körpergewebe, kann bei langzeitiger oxalatreicher Ernährung einer Osteoporose Vorschub leisten.

Die Aufnahme von Glyoxylsäure (u. a. in unreifen Früchten der Stachelbeere, *Ribes uva-crispa* L.), Glykolsäure (u. a. in Fruchtsäften, besonders aus unreifen Früchten) und Ascorbinsäure (über 1,5 g/Tag), die zu Oxalsäure metabolisiert werden (55), kann, da diese Säuren im Darm kein unlösliches Calciumsalz bilden und daher besser resorbiert werden als Oxalat, zu einer Steigerung der Oxalsäurekonzentration im Or-

ganismus und zu einer vermehrten Ausscheidung von Oxalat über die Nieren und damit zur Bildung von Nierensteinen führen. Das gleiche gilt für eine erhöhte endogene Oxalatsynthese aus Glycin bei Vitamin B₁- und B₆-Mangel oder bei seltenen genetischen Defekten (Ü 82).

⊕ Akute Vergiftungen treten bei Tieren erst bei einem sehr hohen Anteil oxalatreicher Pflanzen im Futter auf (69, 70). Am wenigsten empfindlich sind Wiederkäuer, deren Pansenflora, besonders nach Anpassung von einigen Tagen, größere Mengen Oxalsäure metabolisieren kann. Angepasste Schafe tolerierten in Fütterungsversuchen 1 g Oxalat/kg KG ohne Vergiftungserscheinungen (99). Aber auch in der Darmflora von anderen Tieren, z. B. von Nagern, Schweinen und Pferden, können sich oxalatabbauende Mikroorganismen anreichern (Ü 18). Andererseits gibt es Berichte über akute, teilweise tödliche Intoxikationen von Schafen und anderen Weidetieren mit den typischen Symptomen einer Oxalatvergiftung in Europa und Nordamerika durch Rumex-Arten (29, 120, 140, Ü 73), in Afrika durch oxalathaltige tropische Gräser (Ü 18) sowie durch *Oxalis pes-caprae* L. und *Rumex angiocarpus* MURB. (Ü 138), in Westaustralien durch *Mesembryanthemum nodiflorum* L. (Oxalatgehalt 18%, Lit. 14, 68), in den USA und Kanada durch *Halogeton glomeratus* (bis 23% lösliches Oxalat) und durch *Sarcobatus vermiculatus* (ca. 9% lösliches Oxalat, Lit. 89, 90) sowie von Rindern, u. a. in Neuseeland, ebenfalls durch Rumex-Arten (30, Ü 18). Auch ist es wahrscheinlich, dass die akuten, bisweilen tödlich verlaufenden Vergiftungen von Weidetieren durch Acker-Gauchheil, *Anagallis arvensis*, über die u. a. aus Australien, Indien, Südafrika und Uruguay berichtet wurde, auf den hohen Oxalatgehalt zurückzuführen sind (133, 139, Ü 138). Die Symptome sind hauptsächlich Nierenschäden und darauf zurückzuführende Urämie (139).

Unklar ist, ob die durch *Bassia scoparia*, in Nord- und Südamerika bisweilen als Futterpflanze angebaut, ausgelösten Tiervergiftungen durch den Oxalatgehalt der Pflanzen bedingt sind (29, 31). Die Symptome (vorwiegend hepatogene Fotosensibilisierung!) sprechen gegen Oxalate als Hauptursache. Als mögliche toxische Inhaltsstoffe werden Triterpensaponine (162) oder Alkaloide (148) angenommen.

Chronische Vergiftungen von Weidetieren sind besonders auf eine langfristige Aufnahme oxalathaltiger Gräser zurückzuführen, deren lösliche Oxalate die Calciumresorption durch Bildung von unlöslichem Calciumoxalat im Darm verhindern. Der Calciummangel im Blut führt, besonders bei Pferden, zur Entmineralisierung der Knochen und zu sekundärem Hyperparathyroidismus mit Todesfolge. Wiederkäuer sind aus den oben genannten Gründen weniger häufig

betroffen. In Australien wurden bei Pferden nach längerem Weiden (2 bis 8 Monate) auf Wiesen mit oxalatreichen Gräsern, besonders mit hohem Bestand an *Setaria sphacelata* (SCHUM.) STAPF et C.E. HUBB, häufig derartige Erkrankungen beobachtet. Auf Wiesen mit Büffelgras, *Cenchrus ciliaris* L., erkrankten besonders Schafe (178, Ü 18).

Schädigungen durch Oxalatkristalle

Einige Araceae besitzen in Blättern und Stängeln sog. Schießzellen, in denen sich Bündel von Oxalatnadeln (Rhaphiden) befinden. Diese Kristalle mit sehr scharfen Spitzen besitzen beiderseits Längsrinnen, somit einen H-förmigen Querschnitt. Bei Verletzung der Blätter werden diese Rhaphiden aus den ampullenförmigen Zellen, in denen durch enthaltene Schleimstoffe ein erheblicher Quellungsdruck herrscht, unter Mitnahme eines Teils des Zellinhaltes in den Längsrinnen der Rhaphiden mit vermutlich hohen Konzentrationen gelöster Oxalate „herausgeschossen“ (Abb. 2-1). Die Rhaphiden dringen in die Zellen der Schleimhäute der Mundorgane von Pflanzenfressern ein und lösen heftige Entzündungen aus. Aber auch beim Fehlen von Schießzellen können im Pflanzengewebe befindliche Oxalatkristalle bei Kontakt mit den Schleimhäuten starke Entzündungen auslösen.

Von toxikologischem Interesse und gut untersucht sind vor allem die Schießzellen bei den aus Brasilien oder Westindien stammenden, wegen ihrer Anspruchslosigkeit häufig als Zimmerpflanzen gehaltenen Dieffenbachia-Arten, auch als Schweigrohr oder Giftaron bezeichnet (siehe S. 29, Bild 2-3). Schädigungen durch Dieffenbachia-Arten sind durch starke Haut- und Schleimhautreizungen gekennzeichnet, die bereits 5 Minuten nach dem Kontakt mit der beschädigten Pflanze oder dem Pflanzensaft mit der Haut oder Schleimhaut, z. B. beim Kauen der Blätter, auftreten. An der Haut kommt es zu Entzündungsreaktionen, schmerzhaftem Brennen, zu Jucken, Ödem und Blasenbildung, im Mund zu starken Schwellungen der Mundschleimhaut und der Zunge, Würgereiz, Schluck- und Sprechbeschwerden (Schweigrohr!), starken Schmerzen und Schleimhautnekrosen (39, 47). Werden Pflanzenteile geschluckt (wegen des raschen Eintritts der Reizwirkung geschieht dies nur selten), sind auch Speiseröhre und Magen betroffen. An systemischen Effekten wurden Schwindel, Erbrechen, Durchfall und Störungen der Herz- und Atemtätigkeit beobachtet (124), bei größeren Weidetieren auch Krämpfe und Tod im Koma (179). Unter den Haustieren sind besonders Katzen gefährdet (111, 180). Auch bei einem Hund wurde eine Vergiftung beobachtet (91). Am Auge werden durch den Saft der Pflanze, der beispielsweise beim Zerbrechen der Stängel herausspritzen kann, stark brennende

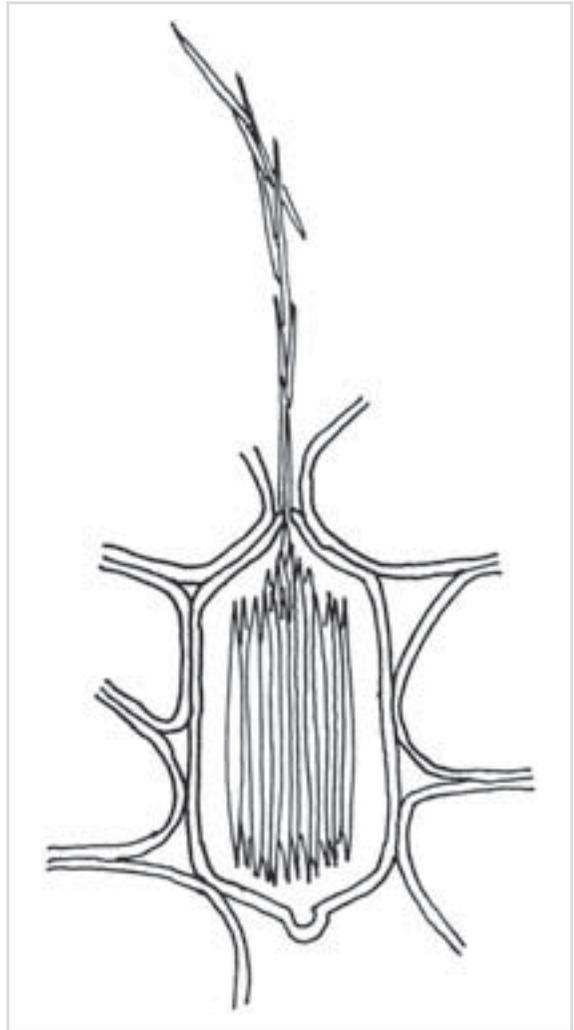


Abb. 2-1: Schießzelle von Dieffenbachia-Arten (in Anlehnung an Ü 33)

Schmerzen und Tränenfluss ausgelöst. Veränderungen an der Hornhaut, die sich in der Regel zurückbilden, sind möglich (15, 36, 128, 144). In Westindien sollen „ungehorsame“ Sklaven gefoltert worden sein, indem man sie zwang, auf den Blättern zu kauen (Ü 34).

Ein 47-jähriger, an multipler Sklerose leidender und depressiver Patient biss während eines Wochenurlaubs von der stationären Behandlung in suizidaler Absicht in seiner Wohnung in den Stiel einer Dieffenbachie, über deren Giftigkeit er informiert war. Bei der 90 Minuten später erfolgenden Aufnahme in die Klinik zeigten sich monströse Schwellungen von Lippen, Zunge, Mundschleimhaut und Halsweichteilen, die in den folgenden Stunden noch zunahmen, Blasenbildung und Ulzerationen. Der Allgemeinzustand war durch die Schmerzen stark beeinträchtigt. Die Schluckbeschwerden hielten etwa 48

Stunden an. Nach entsprechender Behandlung (s. u.) waren die Ulzerationen nach etwa 14 Tagen abgeheilt (127).

Auf Grund der leichten Kontaktmöglichkeiten stehen Vergiftungen, besonders von Kleinkindern, durch Dieffenbachia-Arten mit an vorderer Stelle in der Statistik der Intoxikationen des Menschen durch Pflanzen (67, 108, 119, 179).

Vergiftungen durch andere Araceae beruhen ebenfalls auf dem Prinzip der Haut- oder Schleimhautschädigung durch Calciumoxalatkristalle. Bekannte Zimmerpflanzen aus dieser Familie sind Vertreter der Anthurium-Arten (siehe S. 29, Bild 2-4), Flamingoblume, Monstera-Arten, Fensterblatt, Philodendron-Arten, Baumfreund, Spathiphyllum-Arten, Einblatt, Zantedeschia-Arten, Zimmerkalla (siehe S. 29, Bild 2-5), *Epipremnum aureum* (LINDEN et ANDRÉ) GS BUNTING, Goldene Efeutute, und *Caladium bicolor* (AITON) VENT., Elefantenoher, Engelsflügel. In Australien wurden bei Kindern, die von den Blüten von *Zantedeschia aethiopica* (L.) SPRENG., Zimmerkalla, gegessen hatten, ähnliche Symptome wie nach Vergiftungen mit Dieffenbachia-Arten beobachtet (40, 81, 108, Ü 123). Auch Intoxikationen durch Aufnahme ungenügend entgifteter, als Nahrung dienender Speicherwurzeln einiger Araceae, z. B. von *Alocasia macrorrhiza* (L.) G. DON, Riesenblättriges Pfeilblatt, *Alocasia cucullata* (LOUR.) G. DON, oder *Colocasia esculenta* (L.) SCHOTT, Taro, oder nach Haut- oder Schleimhautkontakt mit ihnen werden beschrieben (50, 88, 117, 157, Ü 123, Ü 138).

Die Giftstoffe des Gefleckten Aronstabs, *Arum maculatum* L. (siehe S. 29, Bild 2-6), und anderer Arum-Arten sind weitgehend unbekannt. Ob die in der älteren Literatur postulierten flüchtigen „Scharfstoffe“ (Aroin? Aroidin? Aronin?, Lit. 153) wirklich existieren und welche chemische Struktur sie gegebenenfalls haben, ist unklar. Der Gehalt an löslichen Oxalaten (0,28 % vom Frischgewicht in den erbsengroßen, reifen, roten Beeren, Lit. 143) und an cyanogenen Glykosiden (siehe Kap. 18.1.3) reicht nicht aus, Vergiftungen des Menschen durch diese Pflanze (46, 47, 106) hinreichend zu erklären. Nur die bei Weidetieren nach Aufnahme sehr großer Mengen (!) an Geflecktem Aronstab aufgetretenen Todesfälle sind möglicherweise auf Vergiftungen mit Oxalsäure zurückzuführen (23, 24, 80, 114, Ü 63). Das Gleiche gilt auch für *Calla palustris* L., Sumpfs-Calla, Schweinsohr, Schlangenzwurz, Drachenzwurz (siehe S. 30, Bild 2-7, 0,18 % vom Frischgewicht lösliches Oxalat in den erbsengroßen, reifen, roten Früchten, Lit. 143). Sie soll auch einen „aroinähnlichen“ flüchtigen Scharfstoff enthalten (?). Vermutlich sind es aber auch bei Aronstab und Sumpfs-Calla die in den Früchten vorhandenen Oxalatrhapiden, die zu Schleimhautverletzungen führen, die das Eindringen

von Cytoplasmabestandteilen der Pflanzen mit den entzündungserregenden Lectinen (Lit. 2, siehe Kap. 41) in das menschliche Gewebe ermöglichen und dadurch Entzündungen im Mund und im Magen-Darm-Trakt auslösen.

Hautreizungen durch Oxalatrhapiden sollen auch verursacht werden beim häufigen Umgang mit den Zwiebeln von Hyazinthen (Kulturformen von *Hyacinthus orientalis* L.) oder Narzissen (Kulturformen von *Narcissus*-Arten, „Narzissenkrankheit“) sowie mit einigen als Zimmerpflanzen dienenden Bromeliaceae, u. a. mit *Aechmea fasciata* (LINDL.) BAKER, Silbervase, *Cryptanthus acaulis* (LINDL.) BEER var. *acaulis*, Grüner Erdstern, und *Vriesea fenestralis* LINDEN et ANDRÉ. Im Milchsaft von *Galanthus nivalis* L., Kleines Schneeglöckchen (Amaryllidaceae, siehe Kap. 25.1), sind ebenfalls zahlreiche Rhapiden enthalten (51). Auch die brennende Wirkung nach intensivem Haut- oder Schleimhautkontakt mit Pflanzenteilen von Schmucklilien (Agapanthus-Arten, Liliaceae, auch als Alliaceae ausgegliedert) deutet auf das Vorhandensein von Oxalatsäuren hin, die möglicherweise den Saponinen der Pflanzen den Weg in das Gewebe bahnen. An den durch Verzehr der roten Früchte von *Tamus communis* L., Gewöhnliche Schmerzwurz (siehe S. 420, Bild 17-23, Dioscoreaceae), der Blätter und unterirdischen Knollen ausgelösten Schleimhautreizungen, charakterisiert durch Erbrechen und Durchfälle, sind ebenfalls Oxalatrhapiden beteiligt. Auch der Saft von Agavenblättern (Agavaceae) enthält zahlreiche nadelförmige Oxalatkristalle, die offenbar, unterstützt durch die Saponine, zu Hautreizungen führen können.

☠ Schleimhautschädigungen durch **Pflanzen mit Oxalatrhapiden** sind gekennzeichnet durch starkes schmerzhaftes Brennen im Mund, Speichelfluss, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Sprachbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Koliken. Auch der Saft der Pflanzen kann, wenn er in den Mund- und Rachenraum gelangt, dort Entzündungen auslösen und, wenn er ins Auge gelangt, zu Konjunktivitis und Keratitis führen (134, 149, 157, 177, Ü 34, Ü 100).

🩹 Die Behandlung von **Schleimhautschädigungen durch Oxalatkristalle** muss symptomatisch erfolgen. Empfohlen wird reichliche Zufuhr gekühlter Getränke, die lokale Anwendung von Glucocorticoiden (Corticoidspray) und von Lokalanästhetika im Mundbereich, in schweren Fällen, z. B. bei Gefahr von Glottisödem Glucocorticoide auch i. v. Später sollte flüssige Kost gegeben werden (34, 67, 127, Ü 100). Bei Augenkontakt reichlich mit lauwarmem Wasser spülen, im Tierversuch erwies sich die Anwendung einer

Lösung mit 1 % Ethylmorphin und 2 % EDTA (zur Auflösung der Oxalatrathiden) als hilfreich (15).

2.1.3 Aliphatische Säuren als Giftstoffe von Insekten (Hexapoda)

Aliphatische Säuren werden von einer Vielzahl von Insekten als Wehrgifte eingesetzt. Am wirksamsten scheint die Ameisensäure (HCOOH) zu sein, eine stechend riechende, hautreizende Flüssigkeit. Sie wird in den Wehrgiften meistens von einem lipophilen Stoff begleitet, der als Vehikel das Eindringen in den Körper des unverletzten Angreifers durch die Haut oder den Chitinpanzer begünstigt sowie gleichzeitig als Fixativ und wahrscheinlich auch bisweilen als Alarmpheromon wirkt (45). So wurde beobachtet, dass z. B. bei Käfern aus der Gattung *Pseudophonus* (Carabidae, Laufkäfer), die bis 20 cm weit verspritzte, in den paarigen Pygidialdrüsen gespeicherte 70- bis 75 %ige Ameisensäurelösung fast ausnahmslos *n*-Decan, *n*-Undecan oder/und *n*-Tridecan enthält (137).

Bei den Ameisen (Formicidae, Drüsenameisen, Ordnung Hymenoptera, Hautflügler, weltweit auftretend, zur Systematik siehe Kap. 32.10) scheint Ameisensäure als Wehrgift, ebenfalls von Kohlenwasserstoffen begleitet, z. B. von *n*-Undecan (57), nur bei Vertretern der Unterfamilie der Formicinae, Schuppenameisen, z. B. bei *Formica rufa*, Rote Waldameise (siehe S. 30, Bild 2-8), vorzukommen. Die Tiere dieser Sippe produzieren die Säure in einer Giftdrüse, speichern sie in einem Reservoir, beißen in der Regel den Feind mit ihren kräftigen Kiefern, biegen dann den Hinterleib nach vorn und spritzen das Sekret in die Wunde. Die dabei verspritzte Ameisensäuremenge pro Tier ist sehr unterschiedlich (0,005 bis 4,6 mg) und wird wesentlich von der Größe des Insekts bestimmt (0,5 bis 20 % des Körpergewichts). Die Ameisensäurekonzentration im Sekret beträgt 21 bis 71 % (118, Ü 40, Ü 60). Die Biosynthese der Ameisensäure erfolgt bei den Ameisen wahrscheinlich aus Serin (59).

Bemerkenswert ist die „Kamikazeverteidigung“ der *Camptotonus*-Arten, die in den Regenwäldern Malaysias leben. Einige Arbeiterinnen dieser Arten haben zwei riesige Mandibulardrüsen, die von der Basis der Kiefer bis zum hinteren Körperende reichen. Bei Angriff auf ihr Ameisenvolk ziehen sie ihre Bauchmuskeln so stark zusammen, dass intersegmentale Membranen zum Magen zerreißen und

das Gift nach außen abgegeben wird. Wirkstoffe sind neben (6*R*)-2,6-Dimethyl-(2*E*)-octen-1,8-disäure Hydroxyacetophenonderivate, aliphatische Kohlenwasserstoffe und Alkohole (71, Ü 55).

Auch einige Schmetterlingsraupen (Ordnung Lepidoptera) nutzen Ameisensäure als Wehrsekret. So verspritzt die Raupe von *Cerura vinula*, Gabelschwanz (siehe S. 30, Bild 2-9, Notodontidae, Zahnspinner), bei Reizung 1 bis 3 mg etwa 30 %iger Ameisensäure aus Drüsenorganen, die in einer Hautfalte vor dem ersten Beinpaar liegen (138).

Für kleinere Tiere wirkt Ameisensäure als Atemgift. Diese Eigenschaft nutzen unsere Singvögel vermutlich aus, wenn sie sich Ameisen zur Bekämpfung der auf ihrem Körper lebenden Parasiten ins Gefieder stecken.

(☞) Obwohl die **Ameisensäure** als stärkste Monocarbonsäure zu sehr starken Verätzungen mit Blasenbildung führen kann, sind die bei Kontakt mit den ameisensäurehaltigen Wehrsekreten auftretenden Symptome des Menschen, wie Rötung, Schwellung und leichte Entzündung, wegen der geringen vom Insekt abgegebenen Mengen unbedeutend und bedürfen keiner Behandlung.

Einige andere aliphatische Säuren kommen ebenfalls als Wehrgifte und „Desinfektionsmittel“ bei Insekten vor. Auch bei diesen Säuren ist die lokale Reizwirkung Ursache für die Verwendung als Wehrgift. Für den Menschen besitzen die genannten Insekten jedoch keine toxikologische Bedeutung.

Bei den Laufkäfern (Carabidae) wurden u. a. gefunden: Isobuttersäure, Isovaleriansäure, Methacrylsäure und Tiglinsäure, auch hier häufig von C₁₀- bis C₁₃-Kohlenwasserstoffen begleitet. *Carabus auratus*, Gold-Laufkäfer, Goldschmied (siehe S. 30, Bild 2-10), der im offenen Gelände weit verbreitet ist, verspritzt nahezu reine Methacrylsäure (137).

Die Larven von *Papilio machaon*, Schwalbenschwanz (Papilionidae), besitzen zwei ausstülpbare Wehrdrüsen, die Isobuttersäure und 2-Methylbuttersäure sezernieren (37).

Vertreter der Familie der Mycetophilidae, Pilzmücken (Ordnung Diptera, Zweiflügler), deren Larven zum Teil räuberisch leben und mit dem Speichelsekret kleine Fangnetze bauen, setzen in ihrem Netz Tröpfchen von Oxalsäurelösung ab, die die Beutetiere töten (93).



Bild 2-1: *Portulaca oleracea* ssp. *sativa*, Portulak, Burzelkraut



Bild 2-2: *Oxalis acetosella*, Wald-Sauerklee



Bild 2-3: *Dieffenbachia spec.*, Dieffenbachie, Schweigrohr



Bild 2-4: *Anthurium andraeanum*, Große Flamingoblume



Bild 2-5: *Zantedeschia aethiopica*, Zimmerkalla



Bild 2-6: *Arum maculatum*, Gefleckter Aronstab



Bild 2-7: *Calla palustris*, Sumpf-Kalla



Bild 2-8: *Formica rufa*, Rote Waldameise



Bild 2-9: *Cerura vinula*, Gabelschwanz, Raupe



Bild 2-10: *Carabus auratus*, Goldlaufkäfer



Bild 2-11 *Anemone nemorosa*, Busch-Windröschen

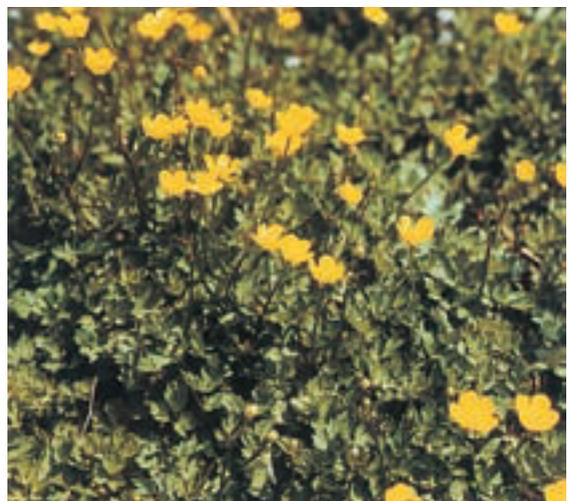


Bild 2-12: *Ranunculus acris*, Scharfer Hahnenfuß

2.2 Lactone aliphatischer Säuren

2.2.1 Protoanemonin als Giftstoff der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae)

Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae), sind meistens Stauden, seltener einjährige Kräuter gemäßigter Klimate. Holzpflanzen kommen selten bei ihnen vor. Die auffallenden Blüten sind zwittrig, meistens radiär, mit einfachem (*Anemone*, *Caltha*, *Helleborus*, *Pulsatilla*) oder mit in Außenhülle und Petalen gegliedertem Perianth (*Adonis*, *Ranunculus*), bisweilen sind sie jedoch auch dorsiventral (*Aconitum*, *Aquilegium*, *Consolida*, *Delphinium*). Einige der zahlreichen Staubblätter sind oft in Nektar tragende Honigblätter umgewandelt. Die Familie umfasst etwa 70 Gattungen mit ca. 2 000 Arten. Eine Vielzahl von ihnen ist zur Bildung von Protoanemonin fähig.

Protoanemonin (Lacton der 4-Hydroxy-penta-2,4-diensäure, α -Angelicalacton, Ranunculol, Anemonol, Anemonencampher, Pulsatillacampher) ist eine gelbliche, stechend riechende, stark haut- und schleimhautreizende Flüssigkeit. Es dimerisiert leicht zum kristallinen, wenig hautreizenden Anemonin. Protoanemonin entsteht erst bei Verletzung der frischen Pflanze oder beim Welken, enzymatisch katalysiert, aus dem nichtflüchtigen Ranunculin ((4S)-5-(β -D-Glucopyranosyloxy)-pent-2-enolid-4,1). Getrocknete Pflanzen sind frei von Protoanemonin (Abb. 2-2).

Protoanemonin besitzt, möglicherweise aufgrund seiner raschen Reaktion mit den SH-Gruppen von Proteinen bakteriostatische, fungistatische, antimutagene und antileukämische Wirkung (95, 98, 104). Anemonin wirkt bei Mäusen antipyretisch. Beide Verbindungen tragen zum sedierenden Effekt von Pulsatilla-Arten bei Mäusen und Ratten bei (97).

Die Struktur des Protoanemonins wurde 1922 durch Asahina und Fujita aufgeklärt (5). Hill und van Heyningen isolierten 1952 das Ranunculin (62).

Die Biogenese des Ranunculins erfolgt aus 2-Ketoglutar säure, wobei 5-Hydroxy-lävulinsäure und ver-

Tabelle 2-2. Ausbeute an Protoanemonin bei Wasserdampfdestillation der Blätter verschiedener Ranunculaceae (Lit. 10)

Pflanze	Ausbeute ($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht)
<i>Caltha palustris</i>	0,26
<i>Helleborus foetidus</i>	672,00
<i>H. niger</i>	5820,50
<i>H. viridis</i>	28,40
<i>Anemone nemorosa</i>	333,30
<i>Clematis vitalba</i>	150,00
<i>C. recta</i>	95,60
<i>Ranunculus acris</i>	1372,50
<i>R. arvensis</i>	1646,20
<i>R. bulbosus</i>	7765,60
<i>R. illyricus</i>	5127,80
<i>R. nemorosus</i>	75,04
<i>R. repens</i>	125,70
<i>Aquilegia atrata</i>	0,30
<i>A. vulgaris</i>	0,45
<i>Paeonia moutan</i>	0,17
<i>P. officinalis</i>	0,45
<i>Thalictrum aquilegifolium</i>	1,48

mutlich auch 5-(β -D-Glucopyranosyloxy)lävulinsäure als Intermediate auftreten (167). Letztere Verbindung ist wahrscheinlich auch das Ausgangsprodukt für die Biosynthese weiterer Glykoside von C₆-Säuren, die von Tschesche und Mitarb. (169) isoliert wurden (Isoranunculin, Ranunculolid, Ranuncosid).

Aus der Tabelle 2-2 geht hervor, dass *Helleborus foetidus* L., Stinkende Nieswurz, *H. niger* L., Schwarze Nieswurz, Christrose, *Anemone nemorosa* L., Busch-Windröschen (siehe S. 30, Bild 2-11), *Ranunculus acris* L., Scharfer Hahnenfuß (siehe S. 30, Bild 2-12), *R. arvensis* L., Acker-Hahnenfuß, *R. bulbosus* L., Knolliger Hahnenfuß, und *R. illyricus* L., Illyrischer Hahnenfuß, besonders große Mengen an Protoanemonin liefern. Weitere Ranunculaceen mit hoher Potenz zur Bildung von Protoanemonin sind *Ranunculus sceleratus* L., Giftiger Hahnenfuß (siehe S. 47,

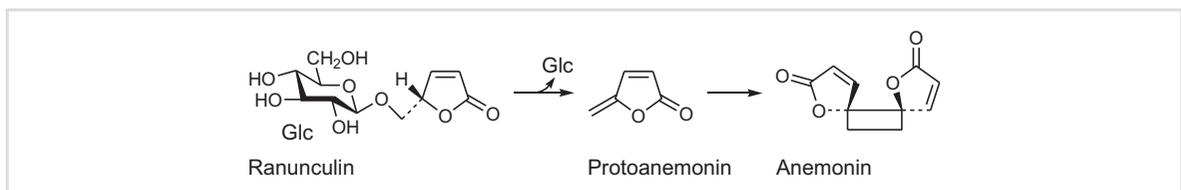


Abb. 2-2: Wirkstoffe der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae)

Bild 2-13), *R. thora* L., Schildblättriger Hahnenfuß (oft ebenfalls als Gift-Hahnenfuß bezeichnet), *R. flammula* L., Brennender Hahnenfuß, und *Pulsatilla vulgaris* MILL., Gewöhnliche Kuhschelle. Sehr wenig Protoanemonin scheinen *Caltha palustris* L., Sumpfdotterblume (siehe S. 47, Bild 2-14), *R. ficaria* L., Gewöhnliches Scharbockskraut (siehe S. 47, Bild 2-15), und *Hepatica nobilis* SCHREB., Leberblümchen (siehe S. 47, Bild 2-16), zu liefern (8, 131).

Von Interesse ist, dass bei Untersuchung des Scharbockskrautes gefunden wurde, dass nur 3% des Protoanemonins, das von der Pflanze gebildet werden kann, in den oft als Salat genutzten Blättern entsteht. Den größten Anteil bilden die Stängel (68%) und Blüten (25%, Lit. 9).

Vergiftungen durch Protoanemonin bildende Pflanzen beim Menschen treten selten auf. Hautreizungen kommen vor bei äußerlicher volksmedizinischer Anwendung der Pflanzen (besonders von *Pulsatilla vulgaris* und *Anemone nemorosa*) als Vesikans in der Hautreiztherapie (19, 151) und bei der so genannten Wiesendermatitis nach dem Liegen auf Wiesen mit Protoanemonin bildenden Pflanzen. Gastroenteritiden und Nephritiden sind möglich bei Verwendung der Blätter (z. B. von *Caltha palustris*) als Salat bzw. der Blütenknospen dieser Pflanzen als Kapernersatz (123) und beim Verzehr von Pflanzenteilen oder Kauen der Stängel durch Kinder.

Die LD₅₀ beträgt für die Maus 190 mg Protoanemonin/kg KG, i. p. (98), die LD für den Hund 20 mg/kg KG, p. o. (126). Für einen Erwachsenen sollen etwa 30 Exemplare von *A. nemorosa* tödlich sein (Ü 73).

☠ Symptome der Vergiftungen bei intensivem Kontakt der Haut mit dem **Saft Protoanemonin bildender Pflanzen** sind Hautrötung, Schwellung, Juckreiz und Blasenbildung bis hin zu schweren Entzündungserscheinungen und Nekrosen. Bei Ingestion kommt es zu starken Reizerscheinungen an den Schleimhäuten von Mund, Rachen und Bronchien, zu Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen, die blutig sein können, und, bedingt durch die Ausscheidung des Protoanemonins über die Nieren, zu Nephritis. Nach Resorption treten zunächst Erregungs-, später Lähmungszustände auf. Der Tod tritt bei letalen Dosen durch Atemlähmung 1 bis 2 Tage nach Aufnahme der Giftstoffe ein.

🚑 Die Erste Hilfe besteht in der Entfernung des Giftes, innerlich durch Gabe von Aktivkohle und eventuell Magenspülung, äußerlich durch Waschen mit Wasser und Seife oder Kaliumpermanganatlösung (110). Falls erforderlich kann symptomatische Behandlung mit Mucilaginoso und mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr erfolgen.

☠ Vergiftungen von Tieren treten besonders auf, wenn das Weidefutter einen hohen Anteil frischer, Protoanemonin bildender Pflanzen, besonders *Ranunculus sceleratus* oder *R. bulbosus*, enthält (75, 107, 123, 185, Ü 47). Vergiftungen von Schafen durch *Ceratocephala testiculata* (CRANTZ) ROTH sind aus den USA (116), durch Clematis-Arten aus Australien (150) und durch *Ranunculus multifidus* FORSSK. aus Südafrika (Ü 138) bekannt. Bei Tieren wurde auch eine durch die hepatotoxische Wirkung des Protoanemonins ausgelöste Fotosensibilisierung beobachtet (75).

2.2.2 Parasorbinsäure als Giftstoff der Ebereschen (Sorbus-Arten)

Zur Gattung *Sorbus*, Eberesche, Vogelbeere, Mehlbeere, Elsbeere, Speierling (Rosaceae, Rosengewächse) gehören fast 200 Arten, die in der gemäßigten Zone der nördlichen Erdhalbkugel verbreitet sind. In Mitteleuropa kommen über 10 Sorbus-Arten und eine Vielzahl von Bastarden vor.

Es handelt sich bei den Vertretern dieser Gattung um Sträucher oder Bäume mit ungeteilten oder gefiederten Blättern. Die Blüten stehen in reichblütigen Doldenrispen. Sie besitzen 5 Kelchblätter, 5 weiße, gelblichweiße oder rosa Blütenblätter, 15 bis 25 Staubblätter und einen aus 2 bis 5 Fruchtblättern hervorgehenden, mit dem becherförmigen Blütenboden verwachsenen Fruchtknoten. Die kugeligen, kleinen roten, gelben oder braunen Scheinfrüchte besitzen ein Kerngehäuse mit pergamentartiger Wand der Fächer (apfelähnlich).

Bereits 1859 konnte Hofmann (63) aus den Früchten von *Sorbus aucuparia* L., Gewöhnliche Eberesche, Gewöhnliche Vogelbeere (siehe S. 47, Bild 2-17), durch Wasserdampfdestillation die durch Schleimhautreizung zu Verdauungsstörungen führende Parasorbinsäure isolieren. Neben Hofmann trugen Doebner (33), Fittig und Barringer (42), Kuhn und Jerchel (79) sowie Haynes und Jones (58) zur Klärung der Struktur des Parasorbosids, aus dem die Parasorbinsäure gebildet wird, wurde von Tschesche und Mitarb. (9) ermittelt.

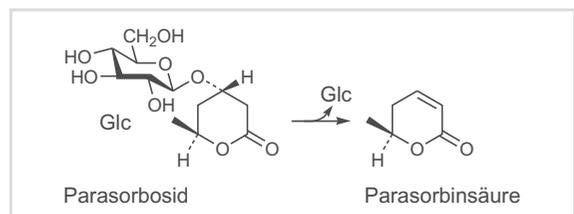


Abb. 2-3: Wirkstoffe der Ebereschen (Sorbus-Arten)

(5S)-(+)-Parasorbinsäure ((S)-5,6-Dihydro-6-methyl-2H-pyran-2-on, Lacton der (5S)-5-Hydroxyhex-2-ensäure-1, Abb. 2-3) ist eine flüchtige, stechend riechende, die Schleimhäute reizende Flüssigkeit. Sie entsteht beim Verletzen der Früchte, enzymatisch katalysiert, aus dem im Fruchtfleisch enthaltenen Parasorbosid ((3S,5S)-3- β -D-Glucopyranosyloxy-hexanolid-5,1) als Anhydrogenin. Hydrolyse des Parasorbosids liefert die nicht schleimhautreizende, kristalline Sorbinsäure ((E,E)-Hexa-2,4-diensäure). Parasorbosid ist neben den cyanogenen Glykosiden der Bitterstoff der Vogelbeeren (85).

Parasorbinsäure kann aus den Früchten von Sorbus-Arten der Sektion Aucuparia erhalten werden, z. B. aus denen von *Sorbus aucuparia*, *S. americana* MARSHALL, Amerikanische Eberesche, *S. tianshanica* RUPR. und *S. sambucifolia* (CHAM. et SCHLTDL.) ROEM., Holunderblättrige Eberesche. Der Gehalt an Parasorbosid ist in den reifen Früchten besonders hoch und beträgt 0,02 bis 0,3 % vom Frischgewicht (bis 0,9 % vom Trockengewicht). Im Saft der Früchte werden 1 bis 2 g/l Parasorbinsäure gefunden (32).

Sorbus-Arten anderer Sektionen, z. B. *Sorbus domestica* L., Speierling, *S. aria* (L.) CRANTZ, Gewöhnliche Mehlbeere, *S. torminalis* (L.) CRANTZ, Elsbeere, und *S. chamaemespilus* (L.) CRANTZ, Zwerg-Mehlbeere, bilden keine Parasorbinsäure. *S. aucuparia* ssp. *moravica* (ZENGERL) A. LÖVE (*S. aucuparia* var. *edulis* DIECK) und *S. aucuparia* var. *rossica* SPÄTH et KOEHNE, die im Hinblick auf bitterstoffarme Früchte gezüchtet wurden, liefern nur wenig Parasorbinsäure (0,005 bis 0,01 %, Lit. 84).

Als Nahrungsmittel wegen des hohen Gehalts der Beeren an Vitamin C (bis 100 mg/100 g) verwendete gekochte Fruchtsäfte, Marmeladen oder kandierte Früchte von Sorbus-Arten sind wegen der Flüchtigkeit des Reizstoffes frei von Parasorbinsäure und damit ungiftig.

Als Nebenwirkstoffe enthalten die Früchte der Vogelbeeren geringe Mengen des cyanogenen Glykosids Amygdalin. Der Gehalt in den Samen beträgt bis 0,2 %, in den gesamten Früchten bis 0,06 %. Weitere Inhaltsstoffe sind Gerbstoffe, die für den adstringierenden Geschmack verantwortlich sind, bis 10 % D-Sorbitol und bis 6 % (-)-Äpfelsäure.

Parasorbinsäure wirkt reizend auf Haut und Schleimhäute. Perorale Aufnahme kleiner Mengen wirkt leicht abführend, die größerer Mengen kann Gastroenteritiden und Nierenschädigungen hervorrufen. Als resorptive Wirkungen wurden beim Tier rauschartige Zustände, Mydriasis und Ataxie beobachtet (Ü 73). Bei Ratten entwickeln sich nach subkutaner Injektion von Parasorbinsäure lokale Sarkome (28, 65). Die LD₅₀ ist mit 750 mg/kg KG Parasorbinsäure, i. p., Maus, sehr hoch (168).

(☠) Vergiftungen treten selten und nur nach Verzehr größerer Mengen frischer (!) Vogelbeeren auf. Als Vergiftungserscheinungen wurden beobachtet Gastritis, Durchfall, Albuminurie, Glykosurie und polymorphe Exantheme. Die tödliche Dosis an Parasorbinsäure soll in etwa 90 kg (!) frischen Früchten enthalten sein (Ü 34, Ü 136). Eine Hand voll reifer Früchte wurde von Kindern symptomlos vertragen (Ü 113).

☘ Erste Maßnahmen nach Ingestion großer Mengen von Vogelbeerenfrüchten sollten die Gabe von Aktivkohle, Mucilaginosa und reichliche Flüssigkeitszufuhr sein.

2.2.3 Butan-4-olide als Allergene der Lilienartigen (Liliales)

Butan-4-olide (γ -Butyrolactone) kommen als Allergene der Liliaceae vor, u. a. bei Tulipa-Arten, Tulpen, Erythronium-Arten, Hundszahn, Zahn Lilie, Lilium-Arten, Lilien, und Alstroemeria-Arten.

Die Gattung *Tulipa*, Tulpe (Liliaceae, Liliengewächse), umfasst etwa 100 Arten, die im südlichen Europa und im gemäßigten Asien beheimatet sind. In Mitteleuropa eingebürgert sind Unterarten von *Tulipa sylvestris* L., Wilde Tulpe, Weinbergs-Tulpe, die selten auf Weinbergen und in feuchten Wäldern auf basischen Böden vorkommen. Gartentulpen gelangten erstmalig im 16. Jh. aus der Türkei nach Wien und von dort nach Leiden. Das klassische Land der Tulpenzüchtung sind heute die Niederlande. Dort werden etwa 3000 Tulpensorten kultiviert. Angebaut werden eine Vielzahl von Arten und deren Hybride, z. B. *Tulipa biflora* PALL., *T. clusiana* DC., *T. fosteriana* W. IRVING, *T. gesnerana* L., *T. greigii* REGEL, *T. kaufmanniana* REGEL., *T. marjolettii* PERR. et SONG., *T. praestans* HOOG und *T. tarda* STAPF (zur Geschichte Lit. 22).

Tulpen sind ausdauernde Zwiebelgewächse mit breitlinealischen bis lanzettlichen Laubblättern und 6 freien Blütenhüllblättern, 6 Staubblättern und einem 3fächrigen Fruchtknoten, der sich zu einer Kapsel entwickelt. Die Samen sind flach zusammengedrückt. Bei einigen Kulturformen ist die glockige bis trichterförmige Blüte auch gefüllt.

Beim häufigen Umgang mit Tulpen kann es zu einer allergischen Erkrankung kommen. Von Verspyck Mijnsen (172) konnte 1969 gezeigt werden, dass sie durch das Kontaktallergen 2-Methylen-butan-4-olid ausgelöst wird, das bereits früher aus *Erythronium americanum* KER-GAWLER, Amerikanischer Hundszahn (Liliaceae), isoliert worden war (13).

Tschesche und Mitarbeiter (167) gewannen im Jahr 1972 das 2-Methylen-butan-4-olid (α -Methylen- γ -butyrolacton, Tulipalin A) und das 3-Hydro-

rika vorkommend, enthalten sie (16, 27, 56, 145, 146).

Auch bei der Annonaceae *Artabotrys hexapetalus* (L. f.) BHANDARI, einer auf Sri Lanka und in Indien vorkommenden immergrünen Liane, wurden neben Benzylisochinolinalkaloiden und den Artapetalinen A und C (2-C₁₆-Alkenyl-3-methoxy-4-methylen-2,3-ungesättigte γ -Butyrolactone), Tulipalin B und 2-Hydroxy-2-methyl-butyrolacton nachgewiesen. Die Artapetaline werden durch Kondensation von Linolensäure und Brenztraubensäure gebildet. Bei Artapetalin C ist der ω -Hydroxyalkenylrest zusätzlich mit einem Sesquiterpenalkohol (4-*epi*-Cubeol) verestert. Die Pflanze wird in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) u. a. zur Behandlung von Malaria eingesetzt. Über allergische Reaktionen nach wiederholtem Kontakt mit dieser Pflanze ist nichts bekannt (184).

(☠) Bei Ingestion von mehreren Zwiebeln oder anderen Pflanzenteilen der Tulpe kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall (Ü 100).

A Symptome nach häufigem **Kontakt mit Tuliposide enthaltenden Pflanzen**, besonders mit Tulpen-Arten und mit der Inkalilie, seltener auch mit der Kaiserkrone, sind bei sensibilisierten Personen Kontaktekzeme besonders an den Fingerkuppen und den Innenflächen der Hände (Tulpenfinger, Tulpenkrätze) sowie an den Unterarmen, aber auch im Gesicht und an anderen Hautpartien. Die betroffenen Hautabschnitte sind gerötet, trocken und schuppig, die Fingernägel werden stark brüchig (7, 21, 49, 62, 77, 99, 130, 132, 160). Es wurde nachgewiesen, dass Tulipalin A von den Pflanzen, z. B. Blumensträußen, in die Raumluft freigesetzt werden und dann möglicherweise zur so genannten „air born contact dermatitis“ (ABCD, aerogene Dermatitis) führen kann (16).

Die allergene Wirkung der Tulipaline kommt vermutlich in Analogie zu der der Sesquiterpenlactone mit α -Methylen- γ -lacton-Gruppierung (siehe Kap. 7.2.1) zustande, indem sie als sog. Haptene auf dem Wege einer Alkylierung mit körpereigenen Proteinen in der Art einer Michael-Addition zu als Allergene wirkenden Hapten-Carrier-Konjugaten reagieren.

Das Krankheitsbild der „Tulpenfinger“ wird bei Blumengärtnern und -verkäufern relativ häufig beobachtet. In einem Gartenbaubetrieb zeigten 8 von 10 in der Tulpenernte Beschäftigten derartige Hautveränderungen (77). Bei 3 von 50 Arbeitern, die mit Inkalilien Kontakt hatten, wurden allergische Reaktionen

gegen die Pflanzen beobachtet (96, 135). Auch bei Hobbygärtnern traten Allergien nach Kontakt mit Inkalilien auf (160).

☠ Wichtigste Maßnahme bei **Schädigungen durch Tuliposide** enthaltende Pflanzen ist vor allem das Meiden weiteren Allergenkontakts (Arbeit mit Schutzhandschuhen, Schutzsalben helfen nicht). Symptomatische Behandlung beschleunigt die Spontanheilung nur wenig.

☠ Über einen Vergiftungsfall von jungen Galloway-Rindern durch Tulpenzwiebeln wird berichtet. An die Tiere wurden bei sehr spärlichem Graswuchs auf der Weide mit Heu größere Mengen Tulpenzwiebeln verfüttert. 14 von 50 der Tiere starben innerhalb von 6 Wochen. Als Symptome traten Reduktion der Futteraufnahme, Geifern und Durchfälle auf (183).

Narthecium ossifragum (L.) HUDS., Beinbrech, Ährenlilie (Liliaceae, auch als Melianthaceae ausgegliedert) enthält die den Tuliposiden ähnlichen Verbindungen Narthesid A und Narthesid B, 3-Methoxy-4 α - bzw. 3-Methoxy-4 β -glucopyranosyloxybut-2-en-4-olid neben 2-Methoxy-but-2-en-4-olid (3-Methoxy-2-(5H)-furanon). Die Glucoside liefern bei enzymatischer Hydrolyse das antibiotisch wirksame Narthogenin ((+)-4-Hydroxy-3-methoxy-but-2-en-4-olid, Lit. 152, 170). Allergene Wirkung dieser Verbindungen ist nicht anzunehmen, da ihnen die zur Bildung von Hapten-Carrier-Konjugaten erforderliche α -Methylen- γ -lacton-Gruppierung fehlt. 2-Methoxy-but-2-en-4-olid hat nephrotoxische Wirkung und ist vermutlich für Vergiftungen durch den Beinbrech mitverantwortlich (43, 44, 83, 182). Die Pflanze hat auch sekundär fotosensibilisierende Wirkung. Dafür soll die hepatotoxische Wirkung ihrer Saponine verantwortlich sein (1, 43, 82, siehe Kap. 13.13). *Narthecium asiaticum* MAXIM., das in Japan zu zahlreichen Weidetiervergiftungen geführt hat (158), enthält ebenfalls 2-Methoxy-but-2-en-4-olid (44) und zahlreiche toxische Saponine (Lit. 44, 66).

☠ Der Beinbrech ist in Norwegen als Auslöser einer Erkrankung weißer Schafe bekannt (Alveld-Erkrankung).

Auch bei marinen Streptomyceten, Schwämmen und Korallen wurden Verbindungen mit γ -Butyrolactonring gefunden, der teilweise ebenfalls in Position 2 eine Exomethylengruppe trägt oder 2,3-ungesättigt und in Positionen 2, 3 oder/und 4 mit teilweise langkettigen Substituenten verknüpft ist (z. B. Plakolid A aus dem Schwamm *Plakortis spec.*, Lit. 54). Sie leiten sich vermutlich teilweise von modifizierten 4-Hydroxyfettsäuren ab. Über ihre Toxizität für Tier und Mensch ist nichts bekannt.

2.3 Literatur

1. Abdelkader SV et al. (1984), *Acta Vet Scand* 25: 76
2. Alencar VB et al. (2005), *Int J Biochem Cell Biol* 37(9): 1805
3. Allison RMJ (1966), *J Sci Food Agric* 17: 554
4. Andrews JC, Viser ET (1951), *Food Res* 16: 306
5. Asahina Y, Fujita A (1922), *Acta Phytochem* 1: 1
6. Assolant-Vinet CH et al. (1987), *Anal Lett* 20: 513
7. Beijersbergen JCM, Nikolowski W (1975), *Münch Med Wochenschr* 177: 698
8. Bergmann M (1946) *Schweiz Apoth Ztg* 84: 233
9. Bonora A et al. (1988), *Biochem Physiol Pflanz* 183: 443
10. Bonora A et al. (1987), *Phytochemistry* 26: 2277
11. Campos AH, Schor N (1999), *Nephron* 81(4): 393
12. Cassebaum H (1981), *Pharmazie* 36: 135
13. Cavallito CJ, Haskell TH (1946), *J Am Chem Soc* 68: 2332
14. Cheeke PR (1995), *J Anim Sci* 73: 909
15. Chiou AG et al. (1997), *Br J Ophthalmol* 81(2): 168
16. Christensen LP (1999), *Contact Dermat* 41(6): 320
17. Christensen LP, Kristiansen K (1995), *Contact Dermat* 33(3): 188
18. Christensen LP, Kristiansen K (1999), *Contact Dermat* 40(6): 300
19. Cmunt (1955), *Prakticky Lekar* 35: 184
20. Corley RA, McMartin KE (2005), *Toxicol Sci* 85(1): 491
21. Cronin E (1972), *Contact Dermat Newsl* 11: 286
22. Czygan FC (1994), *Z Phytother* 15(4): 235
23. Dabija Gh et al. (1968), *Arch Vet* 4: 157
24. Daniels MG (1976), *Vet Record* 99: 465
25. Delmas Jet al. (1961), *CR Hebd Seances Acad Sci* 253: 1018
26. Dembitzky VM, Srebnik M (2002), *Prog Lipid Res* 41(4): 315
27. Diamond KB et al. (1985), *J Ethnopharmacol* 14: 99
28. Dickens F, Jones HEH (1963), *Brit J Cancer* 17: 100
29. Dickie CW et al. (1989), *Vet Hum Toxicol* 31: 240
30. Dickie CW et al. (1978), *J Am Vet Med Assoc* 173: 73
31. Dickie CW, James LJ (1983), *J Am Vet Med Assoc* 183: 765
32. Diesmair W, Franzen K (1959), *Z Lebensm Unters Forsch* 109: 373
33. Doebner O (1894), *Ber Dtsch Chem Ges B* 27: 344
34. Drach G, Maloney WH (1963), *J Am Med Assoc* 184(13):1047
35. Eckschmidt M et al. (1989), *Braz J Med Biol Res* 22(8): 975
36. Egerer I (1977), *Klin Monatsbl Augenheilk* 170(1): 128
37. Eisner T, Meinwald YC (1965), *Science* 150: 1733
38. Eloff JN (1972), *Z Pflanzenphysiol* 67: 207
39. Evans CR (1987), *Br Dent J* 162: 467
40. Everest SL (1962), *Queensland Agr J* 88: 235
41. Farre M et al. (1989), *Lancet* 2: 1524
42. Fittig R, Barringer JB (1896), *Liebigs Ann Chem* 161: 307
43. Flaoyen A et al. (1995), *Vet Res Commun* 19(1): 75
44. Flaoyen A et al. (1999), *Nat Toxins* 7(6): 317
45. Francke W et al. D (1985), *Z Naturforsch C: Biosci* 40 C: 661
46. Font Quer P (1962), *Plantas Medicinales Editorial Labor, Barcelona*
47. Gardener DG (1994), *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78(5): 631
48. Gasperi-Campani A et al. (1987), *Anticancer Res* 7(2): 151
49. Gette MT, Marks JE (1990), *Arch Dermatol* 126: 203
50. Goomasekera CDA et al. (1993), *Toxicon* 31(6): 813
51. Gottlieb-Tannenheilm PV (1904), *Abh KK Zool Bot Ges Wien II*: 1
52. Gribble GW (1996), *Fortschr Chem Org Naturst* 68: 1
53. Gribble GW (2003), *Chemosphere* 52(2): 289
54. Gunasekara S et al. (2004), *J Nat Prod* 67(1): 110
55. Harris KS, Richardson KE (1980), *Invest Urol* 18: 106
56. Hausen BM et al. (1983), *Contact Dermat* 9: 46
57. Hayashi N, Komae H (1980), *Biochem Syst Ecol* 8: 293
58. Haynes LJ, Jones ERH (1946), *J Chem Soc*: 954
59. Hefetz A, Blum MS (1978), *Biochem Biophys Acta* 543: 484
60. Hess B (1993), *Pharm Ztg* 138(43): 3439
61. Hill R, van Heyningen R (1951), *Biochem J* 49: 332
62. Hjorth N, Wilkinson DS (1978), *Contact Dermat* 4: 696
63. Hofmann AW (1859), *Ann Chem Pharm* 110: 129
64. Hudson JR (1944), *East African Agr J* 10: 102
65. IARC-Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (1976), *Parasorbic Acid* 10: 199
66. Inoue T et al. (1995), *Chem Pharm Bull* 43(7): 1162
67. Ippen H et al. (1986), *Derm Beruf Umwelt* 34: 93
68. Jacob RH, Pett RL (1989), *Aust Vet J* 66: 91
69. James LF (1972), *Clin Toxicol* 5: 231
70. James LF (1978), in: *Effects of Poisonous Plants on Livestock* (Eds: Keeler RF, van Kampen James LF), *Acad Press, New York*: 139
71. Jones TH et al. (2004), *J Chem Ecol* 30(8): 1479
72. Kabayashi M et al. (1993), *J Vet Med Sci* 55(3): 491
73. Kamgue RT et al. (1979), *Plantes Med Phytotherapie* 13: 252
74. Kaul S, Verma SL (1967), *Ind J Med Res* 55: 274
75. Kelch WJ et al. (1992), *Vet Hum Toxicol* 234(3): 238
76. Kemmerling W (1995), *Biol Unserer Zeit* 25/5: 3307
77. Klaschka F et al. (1964), *Hautarzt* 15: 317
78. Kuballa B et al. (1980), *Planta Med* 39: 250
79. Kuhn R, Jerschel D (1943), *Ber Dtsch Chem Ges* 76: 413
80. Kyle RAM (1983), *Vet Rec* 113(1): 23
81. Ladeira AM et al. (1975), *Toxicol Appl Pharmacol* 34: 363
82. Lakesesvela B, Dishington IW (1983), *Norway Vet Rec* 112(16):375
83. Langseth W et al. (1999), *Natural Toxins* 7(3): 111
84. Letzig E, Handschack W (1961), *Nahrung* 7: 591
85. Letzig E (1964), *Nahrung* 8: 49
86. Libert B, Creed C (1985), *J Horticult Sci* 60: 257
87. Libert B, Franceschi VR (1987), *J Agric Food Chem* 35: 926
88. Lin TJ et al. (1998), *Vet Hum Toxicol* 40(2): 93
89. Lincoln SD, Black B (1980), *J Am Vet Med Assoc* 176(8): 717
90. Littledike ET et al. (1976), *Am J Vet Res* 37(6): 661
91. Loretto AP et al. (2003), *Vet Hum Toxicol* 45(5): 233
92. Majumdar BN, De NK (1938), *Ind J Med Res* 25: 671

93. Mansbridge GH, Bruston HW (1933), *Trans Roy Entomol Soc London* 81: 75
94. Marais JCS (1944), *Onderstepoort J Vet Sci Animal Industry* 20: 67
95. Mares D (1987), *Mycopathologia* 98(3): 133
96. Marks JG, Hershey PA (1988), *Arch Dermatol* 124: 914
97. Martin ML et al. (1988), *J Ethnopharmacol* 24: 185
98. Martin ML et al. (1990), *Planta Med* 56: 66
99. Mayome B et al. (1962), *Ann Sper Agrar* 16: 167
99. McGovern TW (1999), *Am J Contact Dermat* 10(3):172
100. McKenzie et al. (1988), *Aust Vet J* 65(4):128
101. Miller C et al. (2000), *Toxicol Appl Pharmacol* 162(2):132
102. Millerd A (1962), *Nature* 196: 958
103. Millerd A et al. (1963), *Biochem J* 88: 276
104. Minakata H et al. (1983), *Mut Res* 116: 317
105. Molisch H (1918), *Flora* 111/112: 60
106. Moore LBO (1955), *Irish Vet J Dublin* 9: 146
107. Moore RHS (1971), *Vet Rec* 89: 569
108. Mrvos R et al. (1991), *J Toxicol Clin Toxicol* 29(4): 495
109. Msami HM (1999), *Trop Anim Health Prod* 31(1):1
110. Mühe R (1947), *Pharmazie* 2: 333
111. Müller N et al. (1998), *Kleintiere Heimtiere* 26(6): 404
112. Müller-Stoll WR (1947), *Pharmazie* 2: 79
113. Nachman RJ, Olsen JD (1983), *J Agr Food Chem* 31(6): 1358
114. ÓMoore LB (1955), *Irish Vet J* 9: 146
115. Ohkawa H (1985), *J Assoc Off Anal Chem* 68: 108
116. Olsen JD et al. (1983), *J Am Vet Med Assoc* 185(5): 538
117. Osiogu IU et al. (1974), *Planta Med* 26: 166
118. Osman MFH, Brander J (1961), *Z Naturforsch B* 16: 749
119. Pamies RJ et al. (1992), *Plant J Florida MA* 79(11):760
120. Panciera RJ et al. (1990), *J Am Vet Med Assoc* 196(12):1981
121. Patschkowsky N (1920), *Botan Centr Beihefte* 1 Abt 37: 259
122. Peters RA (1954), *Endeavour* 13: 147
123. Poulssen E (1916), *Arch Exp Pathol Pharmacol* 80: 173
124. Rauber A (1985), *J Toxicol Clin Toxicol* 23: 79
125. Raven JA et al. (1962), *Proc Roy Soc Ser B* 216: 87
126. Raymond-Hamet (1927), *Bull Sci Pharmacol* 34: 143
127. Reschke B (1990), *Z Klin Med* 45: 165
128. Riede B (1971), *Dtsch Gesundheitsw* 26: 73
129. Rook A (1961), *Br J Dermatol* 73:283
130. Rook A (1962), *Practitioner* 188: 627
131. Ruijgrok HWL (1963), *Planta Med* 11: 338
132. Rycroft RJG, Calnan CD (1981), *Contact Dermat* 7(5): 284
133. Sadekar RD et al. (1995), *Indian Vet J* 72: 1151
134. Sakai WS, Hauson M (1974), *Ann Bot* 38: 739
135. Santucci B et al. (1985), *Contact Dermat* 12: 215
136. Scheid C et al. (1996), *Kidney Int* 49(2): 413
137. Schildknecht H (1970), *Angew Chem* 82: 17
138. Schildknecht H, Schmidt H (1963), *Z Naturforsch B* 18: 585
139. Schneider DJ (1978), *J S Afr Vet Assoc* 49(2): 321
140. Schrader A et al. (2001), *Berl Münchn Tierärztl Wochenschr* 114(5/6): ,218
141. Schuphan W (1961), *Zur Qualität der Nahrungspflanzen. Erzeugnisinteressen- Verbraucherwünsche*, BLV, München
142. Schütte HR (1982), *Biosynthese niedermolekularer Naturstoffe*, Fischer, Jena
143. Schwarte M (1986), *Dissertation Univ. Kiel*
144. Seet B et al. (1995), *Br J Ophthalmol* 79(1): 98
145. Slob A (1973), *Phytochemistry* 12: 811
146. Slob A et al. (1975), *Phytochemistry* 14: 1997
147. Slob A, Varekamp HO (1977), *Proc Kon Nederl Akad Wetensch Ser C* 80: 201
148. Smith GS et al. (1986), *Proc West Sec Am Soc Anim Sci* 37: 235
149. Solereder H (1919), *Beih Bot Centralbl, Abt I*, 36(1): 60
150. Southwell IA (1993), *Phytochemistry* 33:1099
151. Sprengler F (1946), *Pharmazie* 1: 222
152. Stabursvik A (1954), *Acata Chem Scand* 8: 525
153. Stahl E, Kaltenbach U (1965), *Arch Phar Ber Dtsch Pharm Ges* 298(9): 599
154. Stewart CS et al. (2004), *FEMS Microbiol Lett* 230(1): 1
155. Streicher E (1964), *Dtsch Med Wochenschr* 89(50): 2379
156. Suida JF, DeBernardis JF (1973), *Lloydia (J Nat Prod)* 36: 107
157. Sunell LA, Healy PL (1979), *Am J Bot* 66(9): 1029
158. Suzuki K et al. (1985), *Cornell Vet* 75(2): 348
159. Tallquist H, Väänänen I (1960), *A Paed Fenn* 6: 144
160. Tavares B et al. (2006), *Allergol Immunopathol (Madr)*: 34(2): 73
161. Tayou Kamgue R et al. (1979), *Plantes Med et Phytother* 13: 252
162. Thilstedt J et al. (1989), *Vet Hum Toxicol* 31(1): 240
163. Tokarnia CH et al. (1986), *Pesqu Vet Bras* 6(4): 121
164. Tokarnia CH, Döbereiner J (1982), *Pesqu Vet Bras* 2(1):17, Ref. in *Biol Abstr* 75(6): 4712 (1983)
165. Tokarnia CH, Döbereiner J (1986), *Pesqu Vet Bras* 6(3): 73
166. Tosaki A, Hearse DJ (1988), *Basis Res Cardiol* 83(2): 158
167. Tschesche R et al. (1969), *Chem Ber* 102: 2057
168. Tschesche R et al. (1971), *Chem Ber* 104: 1420
169. Tschesche R et al. (1972), *Chem Ber* 105: 290
170. Tschesche R, Hoppe HJ (1971), *Chem Ber* 104: 3573
171. Verdcourt B, Trump EC (1969), *Common Poisonous Plants of East Africa*, Collins, London
172. Verspyck Mijnsen GAW (1969), *Brit J Dermatol* 81: 737
173. Vickery B et al. (1973), *Phytochemistry* 12: 145
174. Vickery B et al. (1973), *Phytochemistry* 14: 423
175. Vickery B, Vickery ML (1972), *Phytochemistry* 11: 1905
176. Ward PFV et al. (1964), *Nature* 201: 611
177. Wattendorf J (1980), *Bull Ass Am Jard Bot Fribourg* 13(1): p. 1
178. Whittington RL et al. (1988), *Aust Vet* 65(6): 176
179. Wiese M et al. (1996), *Vet Hum Toxicol* 38(5): 356
180. Wilsdorf G (1996), *Kleintierpraxis* 41(10): 37
181. Winqvist F et al. (1985), *Anal Lett* 18: 573101
182. Wisloff J et al. (2003), *Vet Pathol* 40(3): 327
183. Wolf P et al. (2003), *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 110(7): 302

184. Wong HF, Brown GD (2002), *Phytochemistry* 59(1): 99
185. Xirgu MFJ et al. (1989), *Lancet* 2 (8678-9): 1524
186. Yang JC, Loewus FA (1975), *Plant Physiol* 56: 283
187. *The Merck Index*, 8th ed (1968) (Ed: Stecher PG), Rahway New York Merck & Co: p. 783

Mit Ü gekennzeichnete Zitate siehe Kap. 57 (Kapitelüberschreitende Literatur)

3 Polyine

3.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung

Polyine (Polyacetylene) sind aliphatische, unverzweigte, biogene Kohlenwasserstoffe mit einer oder mehreren $C\equiv C$ -Gruppierungen sowie deren Umsetzungsprodukte, entstanden durch Zyklisierung (Bildung von Benzen- oder Naphthalenringen), Addition von Sauerstoff (Bildung von Epoxy-, Hydroxy-, Oxogruppen, O-heterozyklischen Ringsystemen, z. B. Furan- oder Pyranringen bzw. Spiroketalen) oder Addition von Schwefel (Bildung von Methylthiopolyinen oder zyklischen Disulfiden bzw. anderen S-heterozyklischen Ringsystemen, z. B. Thiophen- oder Dithiacyclohexadienderivaten). Sie enthalten neben $C\equiv C$ - auch häufig $C=C$ -Gruppen. Auch langkettige Alkinfettsäuren (mit $-C\equiv C$ -Bindungen) kommen vor.

Bereits im Jahr 1826 wurde aus einem ätherischen Öl ein Polyin, der Dehydromatricariaester, isoliert. Die erste Strukturklärung auf diesem Gebiet verdanken wir Arnaud, der 1892 aus den Triacylglycerolen der Samen von *Picramnia tariri* DC. (Simaroubaceae) die Taririsäure isolierte und 1902 die Struktur dieser Acetylenverbindung ermittelte (7). Die Struktur des ersten Diacetylen, des Lachnophyllumesters, wurde 1935 durch Wiljams und Mitarbeiter aufgeklärt (21). Die Anzahl der bisher bekannten Polyine dürfte etwa 1500 betragen. Allein durch Bohlmann und Mitarbeiter wurde die Struktur von etwa 1200 Polyinen ermittelt (18).

Die Mehrzahl der Polyine wurde in höheren Pflanzen gefunden. Die Anzahl ihrer C-Atome beträgt in der Regel 11 bis 17, seltener auch 18 (Abbn. 3-1, 3-2, 3-3 und 3-4). Eine bisweilen vorhandene Carboxylgruppe ist mit Methanol verestert oder in einen Lactonring integriert. Vorhandene OH-Gruppen können acyliert oder selten auch mit Glucoseresten verknüpft sein. Bei einigen Pflanzenfamilien treten sie fast bei allen Arten und in großer Vielfalt auf: bei Apiaceae, Araliaceae, Asteraceae, Campanulaceae, Oleaceae, Pittosporaceae und Santalaceae. In anderen Familien kommen wenige Polyine sporadisch vor. Von besonderem toxikologischem Interesse ist ihr Auftreten bei den Apiaceae (siehe Kap. 3.3 bis 3.5), Araliaceae (siehe Kap. 3.6) und einigen Asteraceae (siehe Kap. 3.7).

Polyine aus höheren Pflanzen sind in reiner Form wenig stabil und polymerisieren bei Anwesenheit von Sauerstoff, besonders schnell im Licht, leicht zu braunen, harzartigen Produkten. In verdünnten Lösungen und in der Kälte sind sie besser haltbar. Bei Zimmertemperatur sind sie fast durchweg fest. Sie haben lipophilen Charakter. Teilweise sind sie mit Wasserdampf destillierbare Bestandteile ätherischer Öle (18, 24, 63).

Bei Moosen wurden verbreitet Alkinfettsäuren gefunden (40).

Wegen ihrer antimikrobiellen Wirkung von Interesse sind die Caryoyencine, wenig stabile C_{18} -Carbonsäuren mit konjugierter Dientetrain-Struktur, die von *Pseudomonas caryophylli*, einem pflanzenpathogenen Bakterium, gebildet werden (127). Bei

einem Stamm des Cyanobakteriums *Lygnbya majuscula* wurden polychlorierte Acetpolyinamide nachgewiesen (89).

Die bei Basidiomyceten gefundenen Polyine besitzen in der Regel 8 bis 14 C-Atome und eine Carboxylgruppe, die frei, als Säureamid, als Nitril oder als Methylester vorliegen oder zur CHO- oder CH₂OH-Gruppe reduziert sein kann (Abb. 3-6). Jedoch kommen bei ihnen auch Polyindicarbonsäuren, -aldehyde und -alkohole vor. Sekundär veränderte Pilzpolyine wurden bisher nur selten gefunden.

Die wegen ihrer zytostatischen Wirkung interessierenden Acetylenverbindungen der Rotalgengattungen *Laurencia* und *Chondria* besitzen 15 C-Atome und bilden größtenteils O-heterozyklische Ringsysteme. Sie haben höchstens eine C≡C-Gruppierung. Es kommen jedoch auch C₁₈-Polyincarbonensäuren bei Rotalgen vor (siehe Kap. 3.9). Aus der Rotalge *Peyssonnelia caulifera* wurde Peyssonnenyn A, der Acetylerster eines Monoglycerids einer Hydroxy-trien-diin-octadecansäure isoliert (Abb. 3-7, Lit. 80).

Bei niederen Meerestieren werden in zunehmendem Maße Polyine entdeckt. Bei Schwämmen (siehe Kap. 3.10) wurden neben zytotoxischen C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₂-, C₂₃- und C₃₀-Polyinen sehr langkettige Vertreter mit bis zu 48 C-Atomen gefunden (Abb. 3-9). Auch im Wehrsekret von Seehasen (siehe Kap. 45.3) wurden C₁₅-Acetylenverbindungen nachgewiesen (41). Bei den kalkabscheidenden Steinkorallen der Gattung *Montipora* (Scleractinia, Ordnung Madreporaria), die am Aufbau der Korallenriffe beteiligt sind, kommen ebenfalls zytotoxisch wirksame kettenförmige Polyine mit 12 bis 17 C-Atomen vor (1, 8).

Die Biogenese der Polyine höherer Pflanzen und der Basidiomyceten erfolgt aus Linolsäure durch Dehydrierung vorhandener oder neu gebildeter Doppelbindungen zu C≡C-Gruppierungen. Durch β- oder α-Oxidation, Elimination von CO₂ aus α-Hydroxysäuren unter Bildung von Vinylgruppen sowie durch Allyloxidation (Oxidation von Allylgruppierungen zu Carboxygruppen und Abspaltung von CO₂) kommt es zur Kettenverkürzung. Sauerstoffatome werden, vermutlich zunächst unter Bildung von Epoxygruppen, durch Monoxygenasen eingeführt. In welcher Form der Schwefel in die Bindungen eintritt, ist noch unbekannt (15, 16, 22, 23, 27, 60). Bei Rotalgen dient vermutlich 4,7,10,13-Heptadecatetraensäure als Präkursor. Über die Biogenese der Polyine der Schwämme existiert noch keine Klarheit.

3.2 Pharmakologie, Toxikologie

Viele Polyine wirken bakterizid, fungizid, insektizid, nematizid, zerkarizid und/oder virostatisch. Ihre biologische Funktion besteht somit wohl vorwiegend in der Abwehr von Viren, Mikroorganismen und niederen tierischen Räubern. Einige Polyine werden erst unter dem Einfluss von mikrobiellen Angriffen auf die Pflanze gebildet, haben also den Charakter von Phytoalexinen (z. B. Falcarindiol bei der Tomatenpflanze, *Lycopersicon esculentum* MILL. (Solanaceae). Bei der Mohrrübe, *Daucus carota* L. (Apiaceae), wirkt Falcarindiol als Stimulans für die Eiablage durch die Karottenfliege, *Psila rosea* (Kairomon, Lit. 76, 122).

Angriffspunkte der Polyine sind sicherlich die Zellmembran und die in sie integrierten Rezeptoren, Enzyme, Ionenkanäle oder Carrier. Während sie in der Mehrzahl ähnlich wie die ätherischen Öle unspezifische Effekte zeigen, dürften die für höhere Tiere und den Menschen stark toxischen Polyine wohl die Funktion der Membranen und Ionenkanäle von Neuronen im Zentralnervensystem beeinträchtigen.

Von toxikologischem Interesse sind die bei den Apiaceae vorkommenden C₁₇-Polyindialkohole Cicutoxin, Oenanthotoxin (siehe Kap. 3.3 und 3.4) sowie die als Giftstoffe verdächtigten C₁₃-Polyine Aethusin, Aethusanol A und Aethusanol B.

Kontaktallergene der Apiaceae und Araliaceae sind die bei diesen Familien relativ weitverbreiteten sauerstoffhaltigen C₁₇-Polyinalkohole bzw. -ketone Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-Derivate, z. B. Falcarinol (*cis*-Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-3-ol, Panaxynol), Falcarinon (*cis*-Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-3-on), Falcarindiol (*cis*-Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-3,8-diol) und Falcarinolon (*cis*-Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-3-ol-8-on, Abb. 3-4). Unklar ist, ob es sich bei Falcarinon und Falcarinolon um Isolierungsartefakte handelt, die aus Falcarinol und Falcarindiol hervorgegangen sind (122, Ü 51).

In relativ hohen Dosen üben Falcarinol, Falcarindiol und Falcarinon auch systemische Effekte aus. Sie haben analgetische (91), entzündungshemmende (90), zytotoxische und antihepatotoxische Wirkung (64, 132). Diese beruht u. a. auf einer Hemmung der 5-Lipoxygenase, der Cyclooxygenase I (64, 73), der Thromboxan-B₂-Synthase (109) und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (bildet NO = EDRF, endothelial cell derived relaxing factor, aus L-Arginin, Lit. 34, 79, 119).

Falcarinol wirkt in höheren Dosen auf Mäuse neurotoxisch. Die LD₅₀ beträgt für diese Tiere 133 mg/kg KG, i. p. (38). In anderen Versuchen wur-

den sogar 200 mg/kg KG Falcarinol, Falcarindiol oder Falcarinolon, i. p., Maus, überlebt (91).

Betrachtet man die Toxizität der sauerstoffhaltigen Heptadeca-1,9-dien-4,6-diin-Derivate und geht davon aus, dass sie in sehr geringen Konzentrationen in den Pflanzen vorkommen, darf man annehmen, dass Pflanzen, die diese Stoffe enthalten, sieht man von der Allergien auslösenden Wirkung ab, für den Menschen ungefährlich sind und nur für Tiere, die sehr große Mengen davon aufnehmen, eine Gefahr darstellen.

3.3 Cicutoxin als Giftstoff des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*)

Der Gattung *Cicuta*, Wasserschierling (Apiaceae, Doldengewächse), gehören 8 in den gemäßigten Gebieten der nördlichen Halbkugel verbreitete Arten an. In Mitteleuropa gedeiht nur *Cicuta virosa* L., Giftiger Wasserschierling, Giftwüterich (siehe S. 48, Bild 3-1), und zwar nördlich 45° ndl. Breite an Bach-, Teich- und Seeufern, meistens direkt im Wasser, und in Feuchtgebieten. Auf dem nordamerikanischen Kontinent werden *Cicuta bulbifera* L., *C. douglasii* (DC.) J. M. COULT. et ROSE und *C. maculata* L. gefunden.

Der Giftige Wasserschierling, *Cicuta virosa*, ist eine bis 1,5 m hoch werdende, ausdauernde Pflanze mit 2- bis 3fach gefiederten Blättern, die schmallanzettliche, sehr spitz zulaufende Fiederblättchen besitzen. Der hohle Stängel ist fein gerillt. Die 15- bis 25-strahlige, zusammengesetzte Dolde trägt kleine weiße Blüten. Die Frucht ist fast kugelig. Das knollige, bis 7 cm dicke Rhizom und der untere Teil des hohlen Stängels sind im Innern durch Querwände gekammert. Der beim Durchschneiden austretende gelbliche, sellerieartig riechende Saft wird an der Luft zunächst orange-gelb, später braun.

Cicutoxin ((-)-*all-trans*-Heptadeca-8,10,12-trien-4,6-diin-1,14-diol, Abb. 3-1), der Hauptgiftstoff der *Cicuta*-Arten, wurde im Jahr 1915 von Jacobson (34) aus der in Nordamerika beheimateten Art *Cicuta douglasii* in noch relativ unreiner Form gewonnen. Die Isolierung des reinen Cicutoxins als kristalline Substanz und die Strukturaufklärung gelangen 1953 einer Arbeitsgruppe von Lythgoe (3, 4, 54). In besonders hoher Konzentration kommt es im Wurzelstock der Pflanze vor (bei *C. virosa* 0,2% vom Frischgewicht, 3,5% vom Trockengewicht). *C. maculata* enthält, abhängig von der untersuchten Varietät, 0,03 bis 0,1% Cicutoxin in den unterirdischen Teilen (83). Cicutoxin ist vermutlich auch in anderen *Cicuta*-Arten enthalten (19, 46).

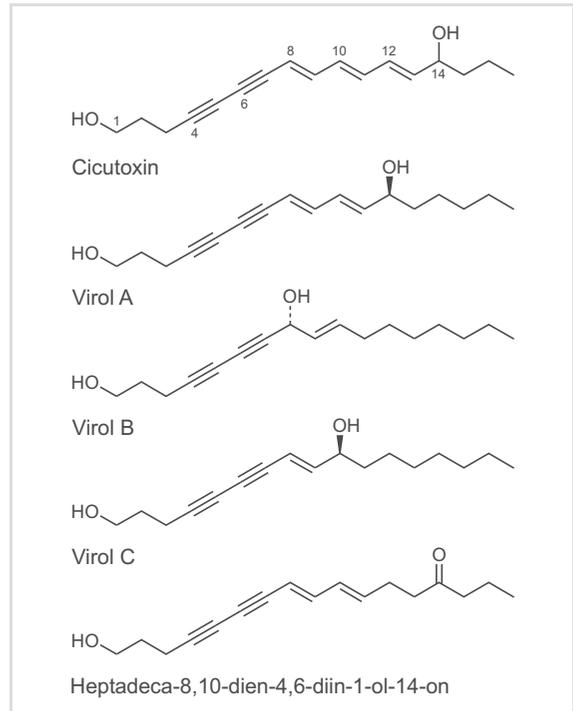


Abb. 3-1: Polyine des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*)

Weitere Polyine von *Cicuta virosa* sind u. a. Isocicutoxin (8,9-*Z*-Cicutoxin), die Virole A, B und C, Heptadeca-8,10-dien-4,6-diin-1-ol-14-on (Abb. 3-1), Falcarindiol (Abb. 3-4), Cicutol, Isocicutol sowie Cicudiol, die mit Ausnahme von Heptadeca-8,10-dien-4,6-diin-1-ol-14-on weniger toxisch sind als Cicutoxin. Wegen der geringeren Konzentration in den Pflanzen sind die Begleitpolyine nicht wesentlich an der Giftwirkung beteiligt (114). Außerdem sind in *C. virosa* enthalten Furanocumarine, ätherisches Öl und wahrscheinlich Alkylphthalide (114, 122, 123, 124).

Cicutoxin ruft starke klonische, später auch tonische Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur hervor und durch Beeinflussung der Medulla oblongata zunächst Erregung, danach Lähmung von Atem- und Vasomotorenzentrum. In vitro zeigt Cicutoxin anti-leukämische Aktivität (67). Die Angriffspunkte von Cicutoxin bei Mensch und Wirbeltier sind vor allem Ionenkanäle im Gehirn und im Rückenmark. Bei isolierten T-Lymphozyten und im Tierversuch führt Cicutoxin zu einer K⁺-Kanalblockade und verzögert damit nach einem Aktionspotential die Repolarisation der depolarisierten Zellen. Die Na⁺-Kanäle werden kaum beeinflusst (105, 122, 125). Auch das Ausmaß der Blockade von GABA-gesteuerten Chlorid-Ionenkanälen durch Cicutoxin und Virol A korreliert mit der Toxizität (114, 115).

Die LD₅₀ von Cicutoxin für Mäuse beträgt 2,4 bis 3,2 mg/kg KG, i. p. Für Heptadeca-8,10-dien-4,6-diin-1-ol-14-on wurde sie mit 0,3 bis 3,5 mg/kg, i. p., für Virol B mit 6,6 bis 13,8 mg/kg KG, i. p., und für Virol A mit 35,1 bis 42,3 mg/kg KG, i. p., ermittelt (115, hier zahlreiche LD₅₀-Werte für Polyine). Bei Einsatz einer Cicutoxinfraktion aus einem Extrakt der Pflanze wurde der Tod von Katzen bei mehr als 50 mg/kg KG, p. o., von Hunden bei mehr als 21 mg/kg KG, i. v., und 110 mg/kg KG, p. o., sowie bei Kaninchen von mehr als 44 mg/kg KG beobachtet (58). 2 bis 3 g des Wurzelstocks des Wasserschierlings enthalten die für einen Menschen tödliche Menge an Cicutoxin.

Über Vergiftungsfälle mit *Cicuta virosa*, *C. maculata* und anderen Cicuta-Arten wird auch in jüngerer Zeit berichtet. Die Letalitätssrate liegt bei ca. 30%. Von im Jahr 1963 in einer Klinik behandelten Vergiftungsfällen von 41 Kindern endeten 15 tödlich (6, 10, 11, 30, 31, 44, 52, 53, 66, 68, 69, 74, 84, 87, 106, 107, 108, 117, 121, 132).

Von den Vergiftungen sind meistens Kinder betroffen, die beim Spielen das würzig duftende und süßlich schmeckende Rhizom kauen oder an ihm lecken (11, 30, 52, 66, 68, 84, 117, 118). Weitere Vergiftungsmöglichkeiten sind die Verwechslung der Knollen des Wasserschierlings mit den Knollen anderer Pflanzen (z. B. Sellerie oder Engelwurz, Lit. 66) oder die externe Anwendung von Zubereitungen aus *C. virosa* oder von Pflanzenteilen bei Hauterkrankungen (44). In der älteren Literatur gibt es auch Berichte über Gift- und Selbstmorde mit der Pflanze (12, 95).

Ein 30-jähriger Mann aß, in der Annahme es handele sich um Engelwurz, *Angelica archangelica* (von deren Verwendung in der Homöopathie er wusste), Ende Mai (im Frühjahr ist der Cicutoxingehalt am höchsten) ein ganzes Rhizom von *C. virosa*. Nach ca. 30 Minuten kam es zu Schwindel, Übelkeit und Krämpfen mit kurzzeitigem Bewusstseinsausfall, danach zu Erbrechen. Nach 2,5 Stunden, auf dem Transport ins Krankenhaus, wurden erneut mehrere Krampfanfälle beobachtet. Die Pupillen waren weit dilatiert. Die Haut war cyanotisch verfärbt, die Salivation verstärkt und der Blutdruck erhöht. Die totale retrograde Amnesie hielt 48 Stunden an, die Empfindungslosigkeit der Zunge 2 Monate. Erst nach ca. einem halben Jahr war der Patient mental wieder voll leistungsfähig (66).

Über einen tödlichen Vergiftungsfall wird aus den USA berichtet. Bei der Suche nach wildem Ginseng nahm ein Mann 3 Bissen des Rhizoms einer Pflanze (später als *Cicuta maculata* identifiziert) zu sich. Nach 30 Minuten traten Erbrechen und erste Krämpfe auf. Beim Eintreffen des Rettungsdienstes nach etwa 45 Minuten war der Mann nicht mehr ansprechbar. Er war cyanotisch und hatte schwere tonisch-klonische

Krämpfe mit zeitweiligem Atemstillstand und Herzkammerflimmern. Trotz Magenspülung, Aktivkohlegabe und künstlicher Beatmung verstarb der Mann 3 Stunden nach der Aufnahme des Rhizoms (108).

☠ Symptome von Vergiftungen mit **Wasserschierling** treten innerhalb von 30 Minuten bis etwa 2 Stunden nach Aufnahme von Pflanzenteilen auf. Es sind Brennen in Mund und Rachen, starker Speichelfluss, Übelkeit, Schwindel, Mydriasis, Einschränkung des Gesichtsfeldes, Leibschmerzen, Taumeln und Empfindungslosigkeit. Dann beginnt unter Erbrechen und Aufschreien plötzlich der erste Krampfanfall, der 0,5 bis 2 Minuten (selten bis 10 Minuten) andauert. Er wird begleitet von Zähneknirschen, Trismus, Ophistonus, Austritt von blutigem Schaum aus dem Mund und röchelnder oder völlig aussetzender Atmung. Die Pupillen sind maximal erweitert und starr, das Bewusstsein ist vorübergehend erloschen. Diese im Unterschied zur Strychninvergiftung (siehe Kap. 26.10) spontan (!) einsetzenden Krampfanfälle wiederholen sich etwa alle 5 bis 20 Minuten bis zur völligen Erschöpfung. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung innerhalb weniger Stunden während eines Anfalls oder kurz danach. Als Komplikationen können Nierenversagen und Rhabdomyolyse auftreten. Bei Überstehen der Vergiftung bleiben erweiterte und starre Pupillen und relative Empfindungslosigkeit noch mindestens einen Tag bestehen (85, Ü 46, Folgebd. 2, 367).

🚑 Erste Maßnahme bei Vergiftung durch den Wasserschierling ist die Gabe von Aktivkohle. Wegen der Krampfgefahr ist Magenspülung mit Kaliumpermanganatlösung nur unter Narkose bei künstlicher Beatmung möglich. Der Patient muss unbedingt sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Zur Giftentfernung werden außerdem forcierte Diurese, Hämodialyse und Hämotherapie empfohlen. Zur Verhinderung oder Beseitigung der Krämpfe werden Thiobarbiturate oder Benzodiazepine i. v. appliziert. Bei Atemlähmung ist künstliche Beatmung erforderlich (66, 82, 85, 103, 117, Ü 17, Ü 80).

🐷 Vergiftungen von Schweinen, Schafen, Rindern und Pferden durch Cicuta-Arten, besonders durch frische unterirdische Teile von *Cicuta virosa* und *C. maculata*, treten nicht selten auf (99, 102, Ü 47, Ü 117). Pferde und Rinder verendeten nach Aufnahme eines etwa walnussgroßen Stücks des frischen Rhizoms von *C. virosa* (117, Ü 47). 10 Mastbullen starben nach Aufnahme von Pflanzenteilen von *C.*

virosa. Frische unterirdische Teile von *C. maculata* riefen bei Schafen starke Krämpfe hervor (etwa 200 g/70 kg KG). Das Kraut der Pflanzen hat geringere Giftwirkung. Dennoch kam es nach Aufnahme von etwa 500 g/Tier des getrockneten Krautes von *C. virosa* durch Pferde zu Todesfällen (Ü 10). Die Vergiftungssymptome ähneln denen, die beim Menschen beobachtet wurden: u. a. traten auf Muskelzuckungen, krampfartiges Absetzen von Kot und Harn, Tod im Verlauf epileptiformer Krämpfe (Ü 41).

In der Volksmedizin wurde *Cicuta virosa* gelegentlich bei Hautleiden, Rheuma und Gicht eingesetzt, *C. maculata* in der amerikanischen Volksmedizin bei Tumorerkrankungen (67). Die hohe Toxizität von Cicutoxin verbietet die Anwendung als zentrales Analeptikum.

3.4 Oenanthotoxin als Giftstoff der Rebendolde (*Oenanthe crocata*)

Die Gattung *Oenanthe*, Rebendolde (Apiaceae, Doldengewächse) ist, außer in Australien und Südamerika, auf allen Kontinenten vertreten. Sie umfasst etwa 30 Arten. Von den im Gebiet vorkommenden 7 Arten gelten *Oenanthe fistulosa* L., Röhrlige Pferdesaat, *Oe. aquatica* (L.) POIR., Wasserfenchel, Wasser-Pferdesaat, und *Oe. peucedanifolia* POLLICH, Haarstrang-Pferdesaat, als giftig. Mit Ausnahme von *Oenanthe crocata* L., Safran-Rebendolde (siehe S. 48, Bild 3-2), die an feuchten Stellen im Westen Großbritanniens, in Westfrankreich, in Südeuropa und in Marokko gedeiht, und von den Früchten von *Oe. aquatica*, die früher arzneilich eingesetzt wurden und heute noch in der Volksmedizin verwendet werden, sind jedoch keine weiteren Arten auf ihre Giftigkeit untersucht worden.

Das giftige Prinzip von *Oenanthe crocata*, die in Großbritannien als eine der gefährlichsten Giftpflanzen gilt, das Oenanthotoxin, wurde erstmals im Jahr 1949 von Clark und Mitarbeitern isoliert (36). Die Aufklärung seiner Struktur erfolgte ebenso wie die des Cicutoxins im Jahr 1953 durch Lythgoe und Mitarbeiter (3, 4). Die Struktursicherung durch Synthese führten Bohlmann und Wiehe durch (28).

Oenanthotoxin ((+)-*all-trans*-Heptadeca-2,8,10-trien-4,6-dien-1,14-diol, Abb. 3-2) unterscheidet sich vom Cicutoxin durch die Lage einer Doppelbindung.

Die Wurzeln von *Oenanthe crocata* enthalten etwa 1,3 % Oenanthotoxin, die Früchte nur 0,009 %. Auch im Kraut kommt es vor (78). Das aus den Früch-

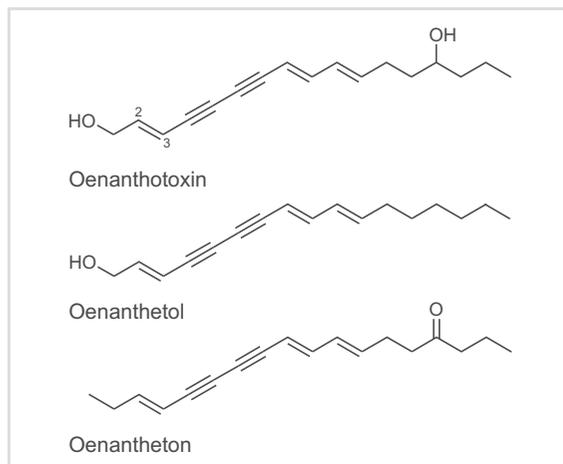


Abb. 3-2: Polyine der Safran-Rebendolde (*Oenanthe crocata*)

ten gewonnene ätherische Öl ist wegen der fehlenden Wasserdampflichkeit des Oenanthotoxins frei davon. Es darf angenommen werden, dass auch in anderen *Oenanthe*-Arten Oenanthotoxin enthalten ist. Die Rhizome von *Oenanthe sarmentosa* PRESL. und *Oe. pimpinelloides* L. gelten allerdings als essbar (gekocht?).

Als Begleitstoffe kommen in *Oenanthe crocata* weitere Polyine vor, darunter Oenanthetol und Oenantheton (Abb. 3-2), die weniger toxisch sind als Oenanthotoxin. Während die Wurzeln der Pflanze im Spätherbst fast ausschließlich Oenanthotoxin enthalten, dominiert im Frühjahr das Oenanthetol (25, 26).

Intravenöse Applikation von 1 mg Oenanthotoxin ruft beim Kaninchen Retraktion des Kopfes, Spasmen der Gliedmaßen und Anstieg von Atemfrequenz und -amplitude hervor (48).

Als möglicher Wirkungsmechanismus von Oenanthotoxin wurde eine reversible Hemmung der Ausbildung von Aktionspotentialen reizbarer Zellen durch Beeinträchtigung des Na⁺-Fluxes beschrieben (43). Die krampfauslösende Wirkung soll über Ca²⁺-abhängige Mechanismen zustande kommen (75). Auch fototoxische Effekte der Polyine aus *Oenanthe*-Arten sind bekannt (112). Möglicherweise ist Oenanthotoxin aber ebenso wie Cicutoxin ein K⁺-Kanalenblocker.

Morde und Selbstmorde mit den Wurzelstöcken von *Oenanthe crocata* mit letalem Ausgang sind bekannt. Von akzidentellen Vergiftungen waren besonders Kinder betroffen, die von den Wurzeln aßen, die in Aussehen und Geschmack denen des Pastinaks ähneln, oder wenn sie an dem an den Schnitt- oder Bruchstellen austretenden gelben Exkret leckten. Bei Erwachsenen kam es zu Vergiftungen, wenn sie die Wurzel mit der von Pastinak oder Mohrrüben ver-

wechselten, sie aus Unkenntnis der Toxizität im Rahmen einer vegetarischen Ernährung aßen oder wenn sie in der Hoffnung auf halluzinogene Effekte mit den Pflanzen experimentierten. In der älteren Literatur werden tödliche Massenvergiftungen von Soldaten in Flandern beschrieben, die Suppen aßen, die „Kartotten oder andere essbare Wurzeln“ enthielten (82, Ü 73).

Die letalen Dosen von Oenanthotoxin liegen bei peroraler Aufnahme für Maus, Katze und Meer-schweinchen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg KG (75). Bei intraperitonealer Applikation beträgt die LD₅₀ für Mäuse 1,22 mg/kg KG (48).

☠ Die Symptome von Vergiftungen durch die **Safran-Rebendolde** ähneln denen von Vergiftungen durch den Wasserschierling. Nach peroraler Aufnahme tritt als erstes Symptom Erbrechen auf, das mehrere Stunden andauern kann. Weitere Vergiftungssymptome sind Krämpfe, verstärkter Speichelfluss und Störungen der Atemtätigkeit. Zusätzlich wird ein fleckiger Ausschlag im oberen Körperbereich beschrieben (5, 10, 66, 82, 84, 91, 98, 111, Ü 73).

🏠 Die Behandlung von Vergiftungen durch die Safran-Rebendolde erfolgt wie die bei Vergiftungen durch den Wasserschierling (siehe Kap. 3.3).

Von den Früchten des Wasserfenchels, *Oenanthe aquatica*, die auch heute noch in der Volksmedizin als Diuretikum, Sedativum, Antasthmikum, Expektorans und Karminativum verwendet werden, ist bekannt, dass Überdosierung zu Schwindel und narkotischen Effekten führt (116). Hegi berichtet, dass die Früchte der Pflanze früher zur Bekämpfung von Ratten, Mäusen und anderen schädlichen Tieren benutzt wurden und dass fünf Früchte von *Oe. peucedanifolia* einen Sperling töten können (Ü 53: V/2: p. 1251). Bei neueren Untersuchungen wurden in den Früchten von *Oe. aquatica* neben zahlreichen Monoterpenen monooxygenierte C₁₅-Polyine nachgewiesen, über deren Toxizität allerdings nichts bekannt ist (37).

Ein 2,3-Z-Isomer des Oenanthotoxins, als Bupleurotoxin (LD₅₀ Maus, i. p., 3,03 mg/kg KG) bezeichnet, wurde von chinesischen Autoren neben ähnlichen, ebenfalls toxischen Verbindungen, z. B. Acetylbupleurotoxin (LD₅₀ Maus 3,13 mg/kg), in *Bupleurum longiradiatum* TURCZ. nachgewiesen (62, 30, 131).

(☠) Vergiftungen durch die **Röhrige Pferdesaat**, *Oenanthe fistulosa*, sind beim Menschen bisher nicht beobachtet worden. Intoxikationen durch den **Großen Wasserfenchel**, *Oe. aquatica*, traten bei Überdosierung bei der Verwendung als Droge auf.

🐾 Bei Tieren (Pferden, Rindern, Schweinen) rufen *Oenanthe fistulosa* und *Oe. aquatica* Gastroenteritis und Krämpfe hervor (Ü 47). Von *Oe. fistulosa* sollen 200 bis 300 g eines Wurzelstocks für ein Pferd tödlich sein.

3.5 Polyine als mögliche Giftstoffe anderer Doldengewächse (Apiaceae)

Eine Reihe weiterer Apiaceae (Doldengewächse) gelten als giftig, ohne dass, mit Ausnahme von *Conium maculatum* (siehe Kap. 32.5), etwas über ihre Giftstoffe bekannt ist. Es wird angenommen, dass auch bei ihnen Polyine für die Giftwirkung verantwortlich sind (38).

Aus *Aethusa cynapium* L., Hundspetersilie, Gleißer (siehe S. 48, Bild 3-3), wurden als Hauptbestandteile des Polyingemisches Aethusin (Trideca-2,8,10-trien-4,6-diin), Aethusanol A (Trideca-5,11-dien-7,9-diin-4-ol) und Aethusanol B (Trideca-2,8,10-trien-4,6-diin-1-ol, Abb. 3-3) isoliert (19, 20). Aus der Wurzel wurden etwa 1 %, aus dem Kraut etwa 0,2 % Polyine erhalten. Daneben sollen in der Pflanze Spuren eines wasserdampfllüchtigen Alkaloids vorkommen.

Das in Mitteleuropa auf kalkhaltigen Äckern, in Gärten und auf Schutt verbreitete, einjährige Kraut kann mit nichtkrausen Formen der Garten-Petersilie verwechselt werden. Im Gegensatz zu dieser hat Hundspetersilie jedoch weiße Blüten. Die Blätter erscheinen auf der Unterseite glänzend bereift und sind auch nach dem Zerreiben fast geruchlos. Auffällig sind die nur an der Außenseite der Döldchen befindlichen, herabhängenden, jeweils 3 bis 4 Blättchen der Hüllchen.

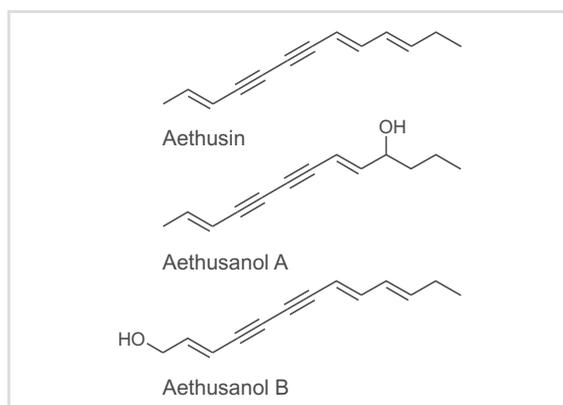


Abb. 3-3: Polyine der Hundspetersilie (*Aethusa cynapium*)

Obwohl die Hundspetersilie allgemein als Giftpflanze gilt, blieb bei Tieren auch die Aufnahme sehr großer Mengen der Pflanze (2 kg/Schaf, 10 kg/Rind) ohne schädliche Folgen (106). In Tierversuchen wurden 10 bis 2500 µg Aethusin bzw. Aethusanol A pro Maus, i. p., symptomlos vertragen. Die letale Dosis müsste demzufolge bei der Maus größer als 100 mg/kg KG sein. Auch perorale Zufuhr von Extrakten aus Pflanzen verschiedener Rassen und Herkünfte an Mäuse und Meerschweinchen hatte keine negativen Auswirkungen (110). Auch die Gabe des Presssaftes an Menschen blieb ohne Folgen (81). Lewin bezweifelt bereits im Jahr 1928 die Toxizität der Hundspetersilie (Ü 122). Es ist daher anzunehmen, dass früher beobachtete schwere Vergiftungen des Menschen (100) auf Verwechslungen mit *Conium maculatum*, dem Gefleckten Schierling (Kap. 32.5), oder auf Verzehr von mit dem Rostpilz *Puccinia aethusae* MART. befallenen Exemplaren beruhen (110).

(☠) Vergiftungen mit **Hundspetersilie** sind aus der neueren Literatur nicht bekannt.

Chaerophyllum temulum L., Betäubender Kälberkropf (siehe S. 48, Bild 3-4), und *Sium latifolium* L., Breiblättriger Merk, gelten als giftig. Bei ihnen wurden Falcarinol bzw. Falcarinol und Falcarinon (Abb. 3-4) gefunden.

(☠) Beim Menschen sind Vergiftungen durch den **Betäubenden Kälberkropf** unbekannt. Auch Vergiftungen durch den **Breiblättrigen Merk** treten nur sehr selten auf. Sie sind beispielsweise möglich durch Verwechslung der Pflanze mit der Brunnenkresse und äußern sich in Schwindel, Erbrechen, Durchfällen, Senkung der Pulsfrequenz und Atemdepression (Ü 47, Ü 73).

(🐾) Bei Tieren, besonders Rindern, führt die Aufnahme größerer Mengen des Betäubenden Kälberkropfs zu Gastroenteritis, Taumeln und fortschreitenden Lähmungen. Bei Rindern soll nach Resorption eine betäubende Wirkung hinzukommen (Name!). Schweine reagieren stärker als Wiederkäuer (Ü 41).

Nicht nur in Wildpflanzen, sondern auch in als Nahrungsmitteln und Gewürzen genutzten Apiaceae wurden Falcarinol und Falcarindiol, daneben in geringen Konzentrationen auch 8-O-Methylfalcarindiol und Panaxydiol (Abb. 3-4) nachgewiesen, z. B. in relativ hohen Konzentrationen in den unterirdischen Organen des Echten Pastinaks, *Pastinaca sativa* L. (siehe S. 331, Bild 14-11, 700 mg/100 g TGW), des Echten Selleries, *Apium graveolens* L. (ca. 500 mg/100 g TGW), und der Petersilie, *Petroselinum crispum* (MILLER) NYM. ex A.W. WILL. (280 mg/100 g TGW), in geringeren Konzentrationen in denen der Mohrrübe, *Daucus carota* L. ssp. *sativus* (HOFFM.) ARCANG. (50 mg/100 g TGW, ihr Polyin-gemisch wurde früher als Carotatoxin bezeichnet), des Fenchels (25 mg/100 g TGW) und des Garten-

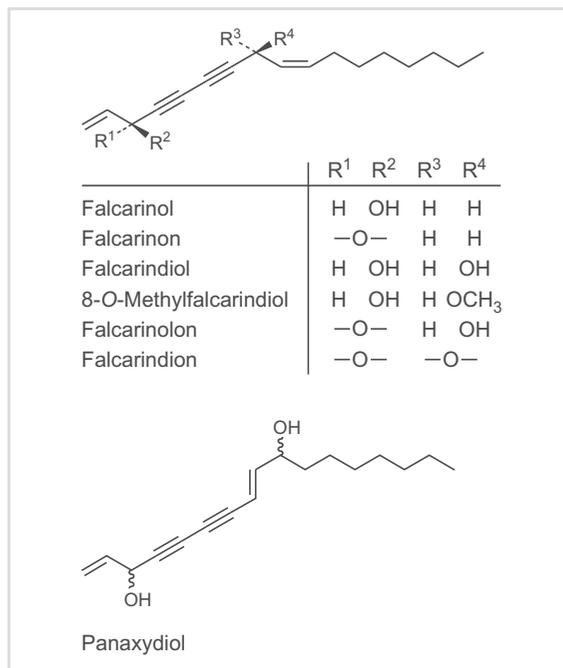


Abb. 3-4: Heptadeca-1,9-dien-4,6-dien-Derivate

liebstockels, *Levisticum officinale* KOCH, (17, 18, 60, 132). Aus 3 kg frischen Mohrrüben wurden 80 mg Falcarinol (38) und aus 100 g frischen Wurzeln des Gartenliebstockels 61 mg Falcarindiol (60) isoliert. Somit können allenfalls die rohen (!) Wurzeln des Pastinaks, des Selleries und der Petersilie als toxikologisch nicht unbedenklich angesehen werden. Ob die Polyine für die anthelminthische Wirkung roher Mohrrüben mitverantwortlich sind, bleibt zu untersuchen.

(🐾) Intoxikationen durch Mohrrüben wurden bei Pferden und Hornvieh erst nach Verfütterung sehr großer Mengen beobachtet (38).

3.6 Polyine als mögliche Allergene der Araliengewächse (Araliaceae)

Aus toxikologischen Gründen bemerkenswert ist auch das Vorkommen von Polyinen bei den Araliaceae. Bei ihnen wurden bevorzugt Falcarinol, sein Analogon *cis*-9,17-Octadecadien-12,14-dien-1,16-diol, 16,17-Didehydrofalcarinol, Falcarindiol, Falcarinon und Falcarinolon nachgewiesen (Abb. 3-4, Lit. 50).

Wegen ihrer sensibilisierenden Wirkung von Interesse sind *Hedera helix* L., Gemeiner Efeu (siehe

Kap. 13.1.10), Aralia-, Fatschedera-, Fatsia-, Polyscias- und Schefflera- (Tupidanthus-)Arten (29, 49, 50, 88).

Aralia-Arten kommen aus Ostasien und dem Südwesten der USA. Sie sind Bäume, die in Parks und Gärten gedeihen, z. B. *Aralia elata* (MIQ.) SEEM., Japanischer Angelikabaum, und *A. chinensis* L., Chinesischer Angelikabaum. *Fatschedera lizei* (THUNB.) DECNE. et PLANCH., Efeuaralie, ein Hybrid, wird besonders in der buntblättrigen Form 'Variegata' gern als immergrüner Zimmerstrauch kultiviert. *Fatsia japonica* (THUNB.) DECNE. et PLANCH., Zimmeraralie, ist in Japan und Südkorea beheimatet. Vertreter dieser Gattungen werden wegen ihres schönen Laubes als Zimmerpflanzen genutzt. Auch die sehr anspruchsvollen Polyscias-Arten, Fiederaralien, die von den Südseeinseln und Madagaskar stammen, werden bisweilen in Tropenfenstern oder Warmhäusern gehalten. Schefflera-Arten sind immergrüne Stauden, die in höheren Lagen tropischer Gebiete gedeihen. Als Zimmerpflanze dient *Schefflera actinophylla* (ENDL.) HARMS, Queensland-Strahlenaralie, die aus Australien stammt und dort bis 30 m hoch werden kann.

A In jüngerer Zeit erschienen mehrere Berichte über beim Kontakt mit *Schefflera arboricola* (HAYATA) HAYATA, Kleine Strahlenaralie, Lackblatt (siehe S. 48, Bild 3-5), und dem Gemeinem Efeu, auftretende, allergische Kontaktdermatitiden, die von Falcariinol als Hauptallergen ausgelöst wurden (49, 50).

Bemerkenswert ist das Vorkommen mit Linolensäure veresterter Polyine bei *Panax ginseng* C.A. MEYER (55). Über ihre Wirkung ist bisher nichts bekannt.

3.7 Fototoxische Inhaltsstoffe der Studentenblumen (Tagetes-Arten)

Die Gattung *Tagetes*, Sammetblume, Studentenblume (Asteraceae, Korbblütengewächse), umfasst etwa 50 Arten, die in wärmeren Gebieten des amerikanischen Doppelkontinents, von Mexiko bis Argentinien, beheimatet sind. Die sich verästelnden, aufrechten Kräuter mit fiederteiligen Blättern und gelben bis braunroten, meistens einzeln sitzenden Blütenkörbchen werden als Zierpflanzen kultiviert. Besonders beliebt sind Hybriden und Sorten von *Tagetes erecta* L., Hohe Studentenblume, *T. patula* L., Studentenblume (siehe S. 48, Bild 3-6), und von *T. tenuifolia* Cav., Gestreifte Mexikanische Studentenblume.

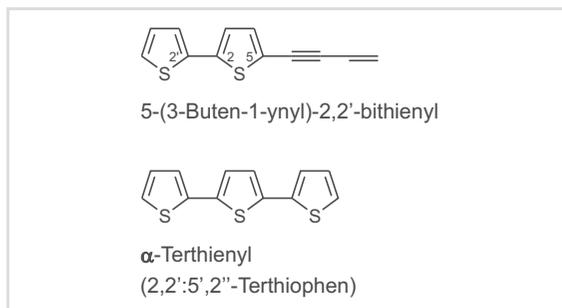


Abb. 3-5: Polyine der Studentenblumen (Tagetes-Arten)

Von den Polyinen der *Tagetes*-Arten sind die Thiophenderivate, besonders die gut untersuchten Verbindungen α -Terthienyl und 5-(3-Buten-1-ynyl)-2,2'-bithienyl (Abb. 3-5), wegen ihrer fototoxischen Wirkung von Interesse. Daneben kommt in *Tagetes*-Arten auch das nur schwach fototoxisch wirksame Hydroxytremeton (ein Benzofuranderivat) vor (51). α -Terthienyl und verwandte Thiophenderivate wurden auch in anderen Asteraceae gefunden, z. B. in den Gattungen *Dahlia*, *Eclipta*, *Porophyllum*, *Rudbeckia* und *Tessaria*.

Die genannten Thiophenderivate sind in der Lage, zahlreiche Bakterienarten, Nematoden, Mückenlarven und auch Fische in Gegenwart von Sauerstoff bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV-Licht durch Bildung von reaktivem Sauerstoff (Singulett-Sauerstoff!) zu töten (9, 35, 86). Unter den gleichen Bedingungen besitzen die Thiophenderivate außerdem virostatische (77), antimikrobielle (56, 57) und hämolytische (120) Wirkung. Besondere biologische Aktivität haben Terthiophenderivate, die in Position 5 eine Hydroxymethylgruppe besitzen, die verestert sein kann (56).

☠ Beim Menschen führen **Pflanzensäfte der Tagetes-Arten** nach Kontakt mit der Haut nach Sonnenbestrahlung zu Erythemen, Ödemen, lang andauernder Hyperpigmentation und zu Störungen des Haarwuchses (32, 97). Seltener wurden allergische Reaktionen beobachtet, die auch aerogen ausgelöst sein können, d. h. durch flüchtige Thiophenderivate, die auf dem Luftwege übertragen werden (Ü 51).

Da die Thiophenderivate keine mutagenen und karzinogenen Effekte besitzen, ist α -Terthienyl möglicherweise besser für die Fotochemotherapie bei Psoriasis geeignet als die Furanocumarine (Lit. 112, siehe Kap. 14.3.4).



Bild 2-13: *Ranunculus sceleratus*, Gift-Hahnenfuß



Bild 2-14: *Caltha palustris*, Sumpf-Dotterblume



Bild 2-15: *Ranunculus ficaria*, Scharbockskraut



Bild 2-16: *Hepatica nobilis*, Gewöhnliches Leberblümchen



Bild 2-17: *Sorbus aucuparia*, Gewöhnliche Eberesche



Bild 2-18: *Alstroemeria lightu*, Inkalilie



Bild 3-1: *Cicuta virosa*, Giftiger Wasserschierling



Bild 3-2: *Oenanthe crocata*, Safran-Rebendolde



Bild 3-3: *Aethusa cynapium*, Hundspetersilie



Bild 3-4: *Chaerophyllum temulum*, Taumel-Kälberkropf



Bild 3-5: *Schefflera arboricola*, Kleine Strahlenaralie



Bild 3-6: *Tagetes-Patula-Hybride*, Studentenblume

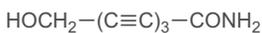
3.8 Polyine als potentielle Giftstoffe von Ständerpilzen (Basidiomycetes)

Bei der Suche nach Antibiotika wurden sehr viele höhere Pilze hinsichtlich ihrer Stoffproduktion in saprophytischen Kulturen untersucht. Dabei wurde in den Kulturflüssigkeiten einer Reihe von Basidiomyceten eine Vielzahl antibiotisch gut wirksamer Polyine gefunden, die aber wegen ihrer relativ hohen Toxizität für einen therapeutischen Einsatz ungeeignet sind. Bisher sind über 100 dieser Verbindungen bekannt. Sie spielen vermutlich bei der Verteidigungsstrategie des Pilzmycels im Boden oder im toten Holz eine Rolle. Es ist denkbar, dass solche Verbindungen auch in den Fruchtkörpern vorkommen und möglicherweise zu den Stoffen gehören, durch die einige Arten von Pilzen in rohem Zustand giftig sind. Es ist zu vermuten, dass Polyine bei Pilzen weiter verbreitet sind als bisher bekannt.

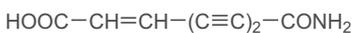
Aus den Kulturen folgender in Mitteleuropa vorkommender Pilze wurden zahlreiche Polyine isoliert (Abb. 3-6, Lit. 18, 41, 52), aus:

- *Agrocybe dura* (BOLT. : FR.) SING., Rissiger Ackerling, das Agrocybin,
- *Clitocybe diatreta* (FR. : FR.) KUMM., Fleischfalter Trichterling, Diatretin 1, 2 und 3,
- *Marasmiellus ramealis* (BULL. : FR.) SING., Ast-Zwergschwindling, ein unbenanntes Polyin,
- *Hypsizygus tessulatus* (BULL. : FR.) SING., Ulmen-Holzrasling, 2 unbenannte Polyine,
- *Lepista nuda* (BULL. : FR.) CKE., Violetter Rötleritterling, ein roh giftiger Pilz, Diatretin 2 (nudic acid B),
- *Xerula melanotricha* DÖRFELT (*Oudemansiella melanotricha* (DÖRFELT) MOS.), Schwarzhaariger Wurzelrübling, Xerulin, Dihydroxerulin und Xerulinsäure, Hemmstoffe der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym-A-Reduktase und damit der Cholesterolsynthese,
- *Trametes pubescens* (SCHUMM. : FR.) PIL., Samtige Tramete, *trans*-2,3-Epoxydeca- 4,6,8-triyn-1-ol.

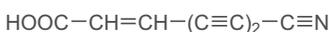
Für Agrocybin wurde bei Mäusen eine letale Dosis von 6 mg/kg KG ermittelt (57). Da es als hitzelabile Substanz bei der Zubereitung der Pilze zerstört wird, gilt der Rissige Ackerling (Frühlings-Ackerling) nicht als toxisch.



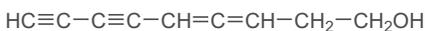
Agrocybin



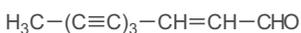
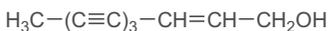
Diatretin 1



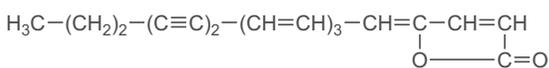
Diatretin 2



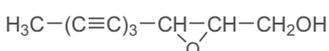
Polyin aus *Marasmiellus ramealis*



Polyine aus *Hypsizygus tessulatus*



Dihydroxerulin



Polyin aus *Trametes pubescens*

3.9 Acetylenverbindungen aus Rotalgen (Rhodophyta)

Rotalgen aus der Familie der Rhodomelaceae, z. B. der Gattungen *Laurencia*, *Chondria* und *Peyssonnelia*, sind in der Lage, Verbindungen mit einer Acetylen-gruppierung zu bilden (Abb. 3-7, Lit. Ü 25, Ü 27, Ü 28, Ü 54, VII: p. 265).

Die 80 Vertreter der Gattung *Laurencia* kommen vor allem in wärmeren Meeren vor. In Mitteleuropa werden in der Nordsee nur *Laurencia hybrida* (DC.) LEN. und *L. pinnatifida* (HUDS.) LAMOUR. gefunden. Die Gattung *Chondria* ist dort nur durch *Chondria dasyphylla* (WOODW.) C. A. AG. vertreten. Diese Arten wurden bisher noch nicht phytochemisch untersucht.

Die bekannten Acetylenverbindungen der *Laurencia*-Arten besitzen durchweg 15 C-Atome, bilden meistens durch Integration von Sauerstoff O-heterozyklische Ringe, haben höchstens eine terminale C≡C-Gruppierung und tragen zum größten Teil Brom- oder/und Chloratome. Aus der Rotalge *Peyssonnelia caulifera* wurde Peyssonnenyn A, der Ace-

Abb. 3-6: Polyine aus Ständerpilzen (Basidiomycetes)

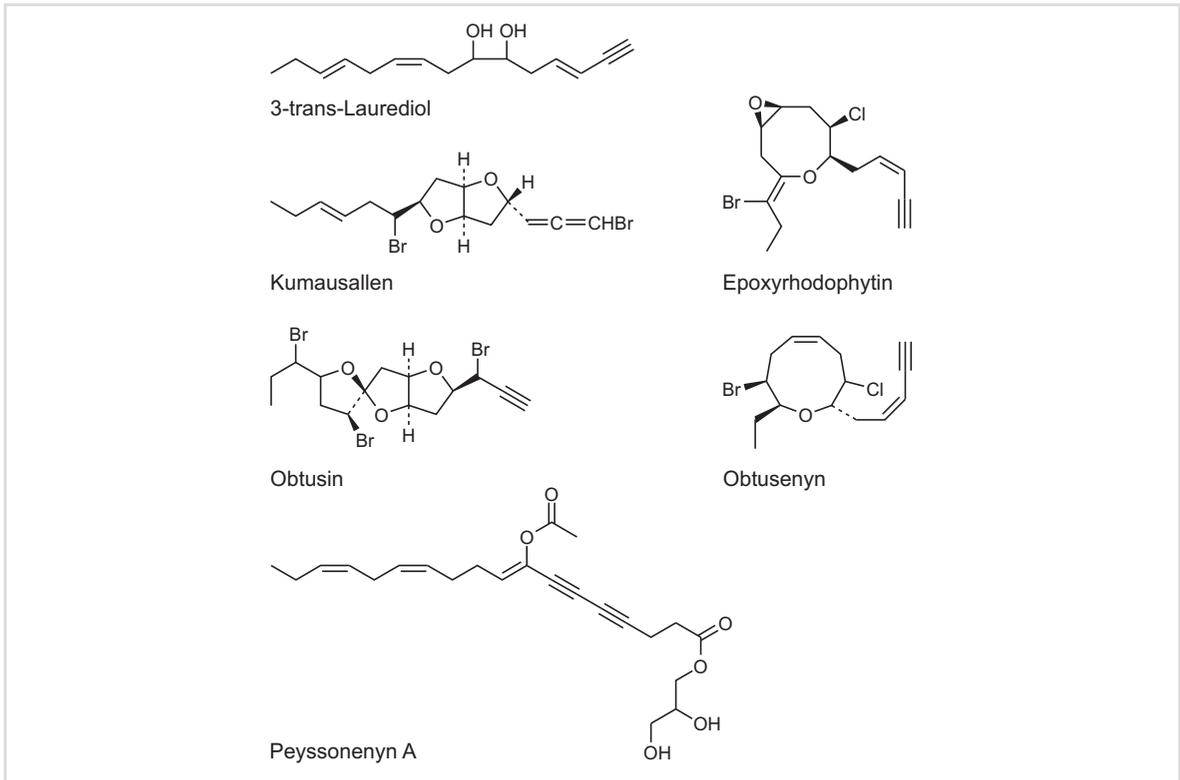


Abb. 3-7: Acetylderivate aus Rotalgen (Rhodophyta)

ylester eines Monoglycerids einer Hydroxy-trien-diin-octadecansäure isoliert (Abb. 3-7, Lit. 80).

In der in der Karibischen See vorkommenden Rotalge *Liagora farinosa* LAMOUR. wurden stark ichthyotoxische C_{18} -Polyincarbonensäuren, z.B. Octadec-5-in-7(Z),9(Z),12(Z)-triensäure, nachgewiesen. Ihre letale Konzentration für den im Riff lebenden Fisch *Eupomacentrus leucostitus* beträgt 5 bis 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (93).

3.10 Polyine aus Schwämmen (Porifera)

3.10.1 Schwämme als Gifttiere

Zum Stamm der Porifera, Schwämme, gehören etwa 5000 Arten, die in der Mehrzahl im Meer leben. Nur etwa 100 Arten kommen im Süßwasser vor. In Mitteleuropa wurden 25 marine und 6 Süßwasserarten gefunden. Erst etwa die Hälfte der bekannten Schwämme ist eindeutig einer Art zugeordnet, so dass Naturstoffchemiker oft nur die Gattung, nicht

aber die Art angeben können, aus der ein Naturstoff isoliert wurde (z. B. *Theonella spec.*).

Bei den Schwämmen handelt es sich um auf festen Unterlagen angeheftete, sehr primitive, vielzellige, aber sehr formenreiche Tiere. Sie sind bisweilen nur wenige Millimeter groß, bilden jedoch auch Krusten, die einige Quadratmeter bedecken oder strauchartige Gebilde von über 1 m Höhe. Sie sind meistens braun, grau oder schwarz, können jedoch auch intensiv gefärbt sein. Die Zellen der Schwämme sind im festen Grundgerüst des Tieres, das aus dem kollagenartigen Spongien, Kalk und Kieselsäure besteht, amöboid beweglich. Eingelagert in das Gewebe sind mannigfaltig geformte Kieselsäure- oder Kalknadeln (Spiculae). Gegen ihre Umwelt sind sie durch eine doppelte Epithelschicht abgegrenzt, die von zahlreichen Poren durchbrochen ist. Durch diese Poren wird Wasser eingestrudelt. Der Wassertransport wird durch sog. Geißelzellen (Kragengeißelzellen, Choanocyten) besorgt, die sich an den inneren Wänden des Hohlraumes des Tieres oder in Kammern (Leucontyp, Abb. 3-8) befinden, die mit dem zentralen Hohlraum, einem unter der Oberfläche liegenden Subdermalraum oder einem Röhrensystem in Verbindung stehen. Ein fußballgroßer Schwamm hat einen täglichen „Durchlauf“ von etwa 3000 L Wasser. In den Kanälen oder den Geißelkammern werden die

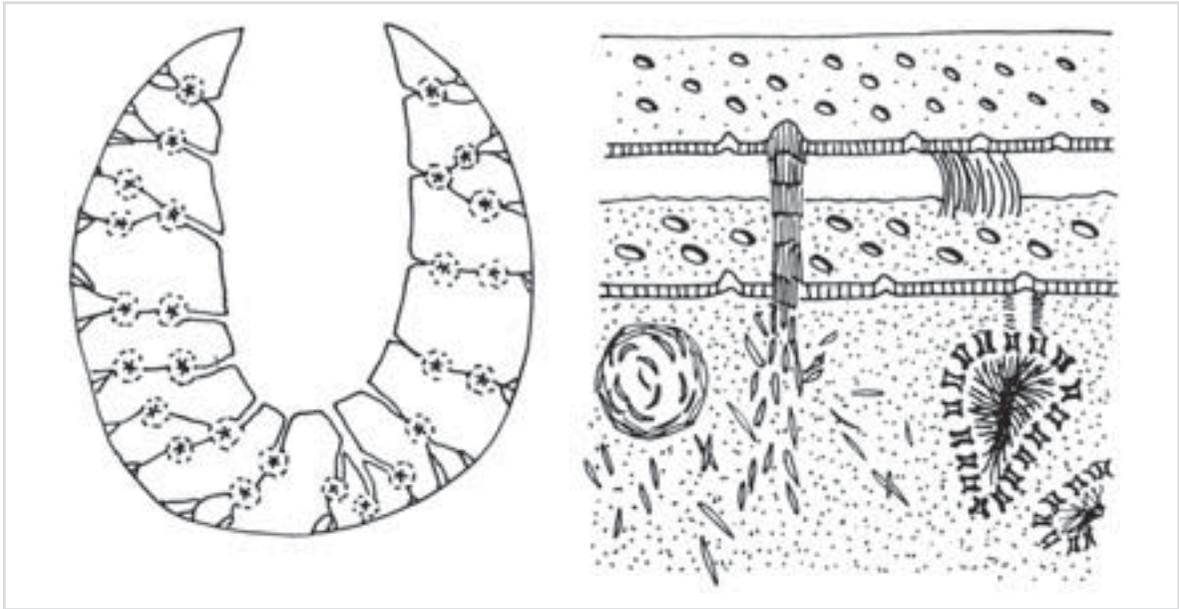


Abb. 3-8: Querschnitt durch einen Schwamm vom Leucontypus mit zahlreichen Geißelkammern (links) und durch seinen äußeren Bereich (rechts), sichtbar sind u. a. der Subdermalraum, eine Gemmula (links), Skelettnadeln und eine Geißelkammer (in Anlehnung an 48a)

mit dem Wasser eingestrudelten Plankton- oder Detrituspartikel durch sog. Amoebozyten verdaut. Das eingestrudelte Wasser mit den Abbauprodukten der Nahrung gelangt über eine Öffnung des Hohlraumsystems (Osculum) wieder nach außen. Die Fortpflanzung erfolgt generativ durch Eier und Spermien oder durch Brutknospen, u. a. durch die sog. Winterknospen (Gemmulae, besonders bei Süßwasserschwämmen), die das Überleben in Jahreszeiten mit ungünstigen Lebensbedingungen sichern (Abb. 3-8, Lit. 48a, Ü 119).

Da Schwämme keine Fluchtmöglichkeiten besitzen, schützen sie sich vor Fressfeinden mechanisch mit Skelettnadeln aus Kalk oder Kieselsäure und durch ein sehr großes Repertoire an toxischen Sekundärstoffen, dazu gehören u. a. Polyine, Polyketide (siehe Kap. 4.11.1), Monoterpene, Sesquiterpene (siehe Kap. 7.9), Diterpene (siehe Kap. 8.7), Sesterterpene (siehe Kap. 9.2), Steroide und Steroidsapnine (siehe Kap. 13.2.4), Alkaloide (siehe Kap. 26.14 und Kap. 29.4) und Peptide (siehe Kap. 43).

Die chemische Abwehr ist sehr effektiv und wehrt Fische durch Beeinträchtigung der Funktion ihrer Kiemen sicher ab. Lediglich gehäuselose Gastropoden, sog. Nudibranchiata (Nacktkiemer), können diese Abwehr oft durchbrechen und die Sekundärstoffe teilweise zur eigenen Verteidigung speichern. Mit den Sekundärstoffen verteidigen sich Schwämme auch gegen Besiedlung durch andere Organismen (Algen, Bakterien, Pilze, Larven von Wirbellosen)

sowie gegen Angriffe durch Bakterien und Viren. Sie regulieren durch selektiv antibiotisch wirksame Stoffe auch die Symbiose mit Mikroorganismen (96). Alle Sekundärstoffe der Schwämme scheinen zytotoxische Wirkung zu haben, die durch Schädigung der Zellmembranen der Angreifer, durch Angriffe auf deren DNA (Interkalation, Topoisomerase-Hemmung) oder/und durch Enzymhemmungen zustande kommt.

Mit ihren Sekundärstoffen greifen Schwämme erheblich in die Besiedlung von Riffen ein. Bohrschwämme (z. B. Cliona-, Aka-, Terpios-Arten) können Riffe zerstören (Ü 119).

Weitere Bioaktivitäten der Stoffe, besonders gegenüber höheren Tieren und dem Menschen, sind fast immer unbekannt, da nur wenige der nachgewiesenen Sekundärstoffe der Schwämme, wie auch der anderer Meerestiere „due to lack of material“ hinsichtlich ihrer Wirkung untersucht wurden. Das macht natürlich die oft propagierten „Aktivitäten zur Gewinnung neuer Arzneistoffe aus den lebenden Schätzen des Meeres“ in vielen Fällen fragwürdig. Aus medizinischer und pharmazeutischer Sicht positiv sind durch Bioassays geleitete Isolierungen zu werten, besonders dann, wenn sie als Basis weiterer pharmakologischer Tests dienen.

Da viele Schwämme mit Bakterien, im Flachwasserbereich (Licht!) auch mit Mikroalgen, Cyanobakterien und autotrophen Dinophyceen symbiontisch leben, wobei der Anteil an Symbionten bis zu

40% der Körpermasse der Schwämme ausmachen kann, ist es wahrscheinlich, in einigen Fällen auch nachgewiesen, dass die Symbionten Produzenten eines Teils der gefundenen Giftstoffe eines Schwammes bzw. Lieferanten von Vorstufen für die Biosynthese von Sekundärstoffen durch die Schwämme sind (14). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die aus *Tedania ignis*, Feuerschwamm, isolierten Diketopiperazine von einem Bakterium (*Micrococcus spec.*) gebildet werden (104). Das Makrolid Swinholid A, das in *Theonella swinhoei* nachgewiesen werden konnte, wird ebenfalls von einer Population von Bakterien produziert (13). Communesin B, ein kompliziert gebautes Alkaloid, das aus dem im Mittelmeer vorkommenden Schwamm *Axinella verrucosa* isoliert wurde, wird von einem Fadenpilz, *Penicillium spec.*, gebildet (59).

Für den Menschen, vor allem für Taucher, Schnorchler und Schwammsammler, können einige Schwämme bei intensivem Kontakt, besonders beim Abreißen vom Boden oder beim Ausquetschen mit der Hand, gefährlich werden. Dazu gehören u. a. die in warmen Meeren vorkommenden Arten *Neofibularia nolitangere* (Karibik), *N. mordens*, *Tedania ignis* (Karibik, Pazifik) und *T. anhelans* (in Seegebiet um Australien). Deren Skelettnadeln dringen in die Haut ein, brechen dort ab und verschaffen Bakterien oder den Giftstoffen der Schwämme, deren Charakter bisher noch unbekannt ist, Zutritt in das Gewebe. Es kann zu heftigen Dermatitis kommen. Besonders gefährlich ist der Kontakt der beim Quetschen der Schwämme austretenden schleimigen Flüssigkeit mit den Augen (126, Ü 56, Ü 89).

☠ Symptome nach intensivem Kontakt mit **Schwämmen** können sein Rötung der Haut, stechendes Gefühl, Erytheme, Schwellungen, Blasenbildung und Steifheit der Fingergelenke. Die Symptome dauern 2 bis 3 Tage an, die prickelnden und stechenden Symptome können

jedoch auch länger bestehen bleiben (126, Ü 56, Ü 89).

🩹 Betroffene Hautstellen sollten intensiv mit Wasser abgewaschen werden. In der Haut steckende Skelettnadeln können gegebenenfalls mit Hilfe eines Klebestreifen oder eines Heftpflasters herausgezogen werden. Auch Behandlung mit Essig kann, wenn es sich um Kalknadeln handelt, erfolgreich sein. Die Behandlung muss symptomorientiert erfolgen. Bestehender Juckreiz kann durch Antihistaminika und die Entzündungen können mit Glucocorticoide enthaltenden Cremes oder Lotionen unterdrückt werden (Ü 89).

3.10.2 Zytotoxisch wirksame Polyine aus Schwämmen

Aus Schwämmen konnten zahlreiche langkettige, unverzweigte, mischfunktionelle Polyine mit OH-, Keto- oder Carboxylgruppen isoliert werden, die teilweise bromiert, selten chloriert, sulfuriert, mit Sterolen verestert oder mit Aminen amidartig verknüpft sein können. Einige relativ kurzkettige Polyine liegen als Monoglycerolether vor. Wegen ihrer ungewöhnlich langen unverzweigten Ketten (C_{46} - bis C_{48} -Polyine) seien beispielhaft genannt Petrotetrayndiol und Dihomo-(3*S*,14*S*)petrocortyn A (Abb. 3-9) aus *Petrosia*-Arten, z. B. aus *Petrosia ficiformis* (auch im Mittelmeer vorkommend, Lit. 65, 71, 72). Ebenfalls langkettige Polyine enthalten Arten der Gattungen *Calyspongia* (tw. mit Schwefelsäure verestert, tw. amidartig mit Phenylethylamin verknüpft, Lit. 128, 129), *Haliclona* (tw. chloriert, viele Sauerstofffunktionen, Lit. 33, 61, 128), *Pellina* (39), *Stellata* (70), *Strongylophora* (101), *Theonella* (45), *Oceanapia* und *Xestospongia* (tw. mit Steroiden verestert, z. B. Lit. 92, 94).

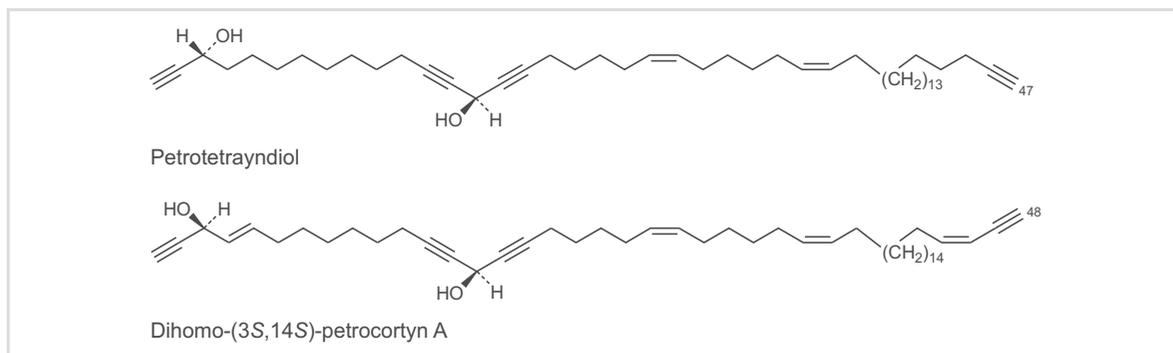


Abb. 3-9: Polyine von Meeresschwämmen (*Petrosia*-Arten)

3.11 Literatur

1. Alam N et al. (2001), *J Nat Prod* 64(8): 1059
2. Anchel M (1959), *Arch Biochem Biophys* 85: 569
3. Anet E et al. (1952), *Chem Ind* 31: 757
4. Anet EFLJ et al. (1953), *J Chem Soc* 32: 309
5. Anger JP et al. (1976), *Eur J Toxicol Environ Hyg* 9: 119
6. Applefeld JC, Caplan ES (1979), *J Am Coll Emerg Plup* 8: 401
7. Arnaud A (1902), *CR Hebd Seances Acad Sci* 194: 473
8. Bae BH et al. (2000), *J Nat Prod* 63(11): 1511
9. Bakker J et al. (1979), *J Biol Chem* 254(6): 1841
10. Ball MJ et al. (1987), *Postgrad Med J* 63: 363
11. Bartel J, Gerber HU (1962), *Kinderärztl Praxis* 30(12): 543
12. Berndt H (1947), *Pharmazie* 2: 251
13. Bewley CA et al. (1996), *Experientia* 52(7): 716
14. Biabani MF et al. (1998), *J Prakt Chem* 340: 589
15. Bohlmann et al. (1969), *Chem Ber* 102: 3283
16. Bohlmann F (1967), *Fortschr Chem Org Naturstoffe* 25: 1
17. Bohlmann F (1971), *Bot J Linnean Soc* 64: 279
18. Bohlmann F (1988), in: *Bioactive Molecules Chemistry and Biology of Naturally-Occuring Acetylenes and Related Compounds 7*, (Ed: Lam J et al.), Elsevier, Amsterdam: p. 1
19. Bohlmann F et al. (1960) *Chem Ber* 93: 981
20. Bohlmann F et al. (1968), *Chem Ber* 101: 2510
21. Bohlmann F et al. (1973), *Naturally Occuring Acetylenes*, Acad Press, London
22. Bohlmann F, Burkhardt T (1969), *Chem Ber* 102: 1702
23. Bohlmann F, Karl W (1972), *Chem Ber* 105: 355
24. Bohlmann F, Mannhardt HJ (1957), *Fortschr Chem Org Naturstoffe* 14: 2
25. Bohlmann F, Rode KM (1968), *Chem Ber* 101(4): 1163
26. Bohlmann F, Rode KM (1968), *Chem Ber* 101: 1163
27. Bohlmann F, Schulz H (1968), *Tetrahedron Lett* 15: 1801
28. Bohlmann F, Wiehe HG (1955), *Chem Ber* 88: 1245
29. Boll PM, Hansen L (1987), *Phytochemistry* 26(1): 2955
30. Bunschuh G, Dominok GW (1962), *Dtsch Z Ges Gerichl Med* 53: 87
31. Carlton BE et al. (1979), *Clin Toxicol* 14: 87
32. Chan GJQ et al. (1977), *Contact Dermat* 3: 215
33. Chill L et al. (2000), *J Nat Prod* 63(4): 523
34. Choi YE et al. (2000), *Biol Pharm Bull* 23(7): 884
35. Ciofalo M et al. (1996), *Planta Med* 62(4): 374
36. Clark EGC et al (1949), *J Pharm Pharmacol* 1: 377
37. Coran SA et al. (1985), *Planta Med* 51: 107
38. Crosby DG, Aharonson N (1967), *Tetrahedron* 23: 465
39. Dai JR et al. (1996), *J Nat Prod* 59(9): 860
40. Dembitsky VM et al. (1993), *Phytochemistry* 33: 1021
41. Dilip de Silva E et al. (1983), *J Org Chem* 48: 395
42. Downs C et al. (2002), *Emerg Med J* 19(5): 472
43. Dubois JM, Schneider MF (1981), *Nature* 289: 685
44. Egdahl A (1911), *Arch Int Med* 7: 348
45. Fu X et al. (1999), *J Nat Prod* 62(9): 1336
46. Gompertz LM (1926), *J Am Med Assoc* 87: 1277
47. Grindy HF, Howarth F (1956), *Br J Pharmacol* 11: 225
48. Grindy HF, Howarth F (1956), *Brit J Pharmacol* 11: 255
- 48a. Gruner HE et al. (1981), *Urania Tierreich, Wirbellose Tiere 1*, Urania Verlag, Leipzig
49. Hansen L et al. (1986), *Contact Dermat* 14(2): 91
50. Hansen L, Boll PM (1986), *Phytochemistry* 25(2): 529
51. Hausen BM, Helmke B (1995), *Contact Dermat* 33(1): 33
52. Heath KB (2001), *Vet Hum Toxicol* 43(1): 35
53. Heijst, van, ANP et al. (1983), *Ned Tijdschr Geneesk* 127: 2411
54. Hile E et al. (1955), *J Chem Soc*: 1770
55. Hirakura K et al. (1994), *Phytochemistry* 35(4): 96
56. Hudson JB et al. (1993), *Planta Med* 59(5): 447
57. Hudson JB, Towers GHN (1988), in: *Bioactive Molecules Chemistry and Biology of Naturally-Occuring Acetylenes and Related Compound 7* (Ed: Lam J et al.), Elsevier, Amsterdam
58. Jacobson CA (1915), *J Am Chem* 37: 916
59. Jadulco R et al. (2004), *J Nat Prod* 67(1): 78
60. Jente R et al. (1981), *Phytochemistry* 20: 2169
61. Jesus, de, RP, Faulkner DJ (2003), *J Nat Prod* 66(5): 671
62. Ji-Fu Zh et al. (1987), *Acta Pharm Sinica* 22(7): 507
63. Johnson AW (1965), *Endeavour* 24: 126
64. Kim H et al. (1989), *Hanguk Sanghura Hakhoechi* 22: 12
65. Kim JS et al. (1999), *J Nat Prod* 62(4): 554
66. Knutsen OH, Paszkowski P (1984), *J Toxicol Clin Toxicol* 22: 157
67. Konoshima T, Lee KH (1986), *J Nat Prod* 49: 1117
68. Krause W (1953), *Dtsch Gesundheitsw* 8: 1506
69. Landers D et al. (1985), *West J Med* 142(5): 637
70. Lee H-S et al. (2003), *J Nat Prod* 66(4): 566
71. Lim YJ et al. (2001), *J Nat Prod* 64(1):46
72. Lim YJ et al. (2001), *J Nat Prod* 64(12): 1565
73. Liu JH et al. (1998), *Planta Med* 64(6): 525
74. Lkhagvazhav K et al. (1980), *Sud Med Ekspert* 23: 5152
75. Lorenzo-Velazquez B et al. (1966), *Arch Inst Pharmacol Exp* 18: 1
76. Louvel J, Heinemann U (1983), *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56: 457
77. Marles RL et al. (1992), *Photochem Photobiol* 56: 479
78. Martinez-Honduvilla MP et al. (1981), *Arch Pharmacol Toxicol* 7: 197
79. Matsuda H et al. (1998), *Bioorg Med Chem Lett* 8(16): 2191
80. McPhail K L et al. (2004) *J Nat Prod* 67(6): 1010
81. Milespaugh CF (1974), *American Medicinal Plants*, Dover Publ, N. York, 1974
82. Mitchell MJ, Routledge PA (1978), *Clin Toxicol* 12: 417
83. Mulligan GA (1980), *Can J Bot* 58:1 755
84. Mutter L (1976), *Can J Public Health* 67: 386
85. Nelson RB et al. (1978), *Proc West Pharmacol Soc* 21: 137
86. Nivsarkar M et al. (1996), *Bull. Environ Contam Toxicol* 56(2): 183
87. ÓMahonney S et al. (1987), *Irish J Med Sci* 156(8): 241
88. Oka K et al. *Contact Dermat* 40(4): 209
89. Orsini MA et al. (2001), *J Nat Prod* 64(5): 572
90. Otsuka H et al. (1981), *Yakugaku Zasshi* 101: 1119

91. Pallares JM et al. (1985), *Human Toxicol* 4: 521
92. Patil AD et al. (1992), *J Nat Prod* 55(9): 1170
93. Paul V, Fenical W (1980), *Tetrahedron Lett* 21: 3327
94. Pham NB et al. (1999), *J Nat Prod* 62(10): 1439
95. Pinkus P (1871), *Neues Repetit Pharm* 20: 193
96. Proksch P (1994), *Toxicol* 32(6): 639
97. Rampone WM et al. (1986), *J Invest Dermatol* 87(3): 354
98. Robson P (1965), *Lancet* 2: 1274
99. Schrader A et al. (2001), *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 114(4/5): 218
100. Seltmann L (1931), *Med Klin* 8: 281
101. Shen YCh et al. (2000), *J Nat Prod* 63(12): 1686
102. Smith RA, Lewis D (1987), *Vet Hum Toxicol* 29: 240
103. Starreveld E, Hope CE (1975), *Neurology* 25: 730
104. Stierle AC et al. (1988), *Experientia* 44(11/12): 1021
105. Strauss U et al. (1996), *Biochem Biophys Res Commun* 219(2): 332
106. Swart FWJ (1975), *Tijdschr Diergenees-Kunde* 100: 989
107. Sweeney K et al. (1992), *J Am Med Assoc* 271(19): 1475
108. Sweeney K et al. (1994), *Morb Mortal Weekly Rep* 43: 229
109. Teng CM et al. (1989), *Biochem Biophys Acta* 990: 315
110. Teuscher E et al. (1990), *Pharmazie* 45: 537
111. Theus L (1994), *Dissertation*, Basel 1994
112. Towers GHN (1979), in: *Toxic Plants* (Ed: Kinghorn AD), Columbia University Press, New York: p. 171
113. Towers GHN, Champagne DE (1988), in: *Bioactive Molecules Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compound 7* (Ed: Lam J et al.), Elsevier, Amsterdam
114. Uwai K et al. (2000), *J Med Chem* 43(23): 4508
115. Uwai K et al. (2001), *Brain Res* 889(1/2): 174
116. Vincieri FF et al. (1976), *Planta Med* 29: 101
117. Völker H et al. (1983), *Monatsh Veterinärmed* 38: 11
118. Vorokhobov LA, Karenyi VM (1966), *Pediatrics* 45: 80
119. Wang ChN et al. (2000), *Planta Med* 66(7): 644
120. Wat CK et al. (1980), *Photochem Photobiol* 32: 167
121. Withevs LM et al. (1969) *New Engl. J Med* 281: 566
122. Wittstock U (1996), *Dissertation*, Universität Greifswald
123. Wittstock U et al. (1992), *Planta Med* 58(7): A722
124. Wittstock U et al. (1995), *Planta Med* 61(5): 439
125. Wittstock U et al. (1997), *Planta Med* 63(2): 120
126. Yaffee HS et al. (1963), *Arch Dermatol* 87: 601
127. Yamaguchi M et al. (1995), *J Med Chem* 38(26): 5015
128. Youssef DTA et al. (2003), *J Nat Prod* 66(5): 679
129. Youssef DTA et al. (2003), *J Nat Prod* 66(6): 861
130. Zhao J et al. (1985) *Shenyang Yaoxueyuan* 2: 301, zit: CA: 104, 65930 p
131. Zhao J et al. (1987) *Yaoxue Xuebao* 22: 507, zit: CA: 107, 192634g
132. Zidorn C et al. (2005), *J Agric Food Chem* 53(7): 2518

Mit Ü gekennzeichnete Zitate siehe Kap. 57 (Kapitelüberschreitende Literatur)

4 Polyketide

4.1 Allgemeines

Polyketide bilden eine Gruppe biogenetisch verwandter Stoffe, deren Muttersubstanzen Polyketosäuren sind. Die zunächst aliphatischen, bisweilen durch einen Arylrest terminierten Polyketosäuren gehen im Verlauf der Biogenese fast durchweg in zyklische, vielfach polyzyklische oder makrozyklische Verbindungen über. Die Ringe oder Ringsysteme sind carbozyklisch bzw. durch Integration von Sauerstoff- oder Stickstoffatomen heterozyklisch und durch ein Alternieren O-freier und O-tragender C-Atome ausgezeichnet. Durch Hydrierung der Oxogruppen zu Hydroxygruppen und anschließende Eliminierung von H₂O unter Ausbildung von Doppelbindungen, durch Hydroxylierungen, C-Alkylierungen, Ausbildung intra- oder intermolekularer C- bzw. O-Brücken und andere Veränderungen vor oder nach der Zyklisierung wird das ursprüngliche Grundmuster häufig verwischt.

Die Biogenese der Polyketide (Abb. 4-1) erfolgt durch Verknüpfung von Säureresten, wobei Polyketidsynthasen (PKS) die Katalyse übernehmen. Bei PKS werden drei Typen unterschieden. PKS vom Typ I sind kovalent verbundene Proteinaggregate mit separater enzymatischer Aktivität für jeden Schritt (Multienzymkomplexe). Sie synthetisieren vorwiegend nichtaromatische Polyketide. PKS vom Typ II bestehen aus einer Serie diskreter Enzyme. Sie katalysieren vorwiegend die Biosynthese multi-zyklischer, aromatischer Polyketide. PKS vom Typ

I kommen in Pilzen und Vertebraten sowie in einigen Bakterien vor, PKS vom Typ II nur in Bakterien und Pflanzen (Ü 104). PKS vom Typ III sind homodimere Proteine, die unter anderem an der Biogenese von Flavonoiden beteiligt sind. Die Gene für PKS sind meistens in Form von Clustern angeordnet und oft mit solchen für Peptidsynthetasen gekoppelt.

Starter der Polyketidbiosynthese ist eine durch Bindung an Coenzym A aktivierte Carbonsäure, an die α -Carboxyacyl-CoA-Verbindungen (sog. Extender) mit ihrem α -C-Atom unter Bildung einer Polyketosäure ankondensiert werden. Das intermediär angelagerte CO₂ geht dabei wieder verloren. Starter ist sehr häufig Acetyl-CoA. Aber auch Propionyl-CoA, Malonyl-CoA, Malonamido-CoA, Anthranilyl-CoA, durch Bindung an Coenzym A aktivierte Phenylacrylsäuren, Phenolcarbonsäuren oder kurzkettige, unverzweigte bzw. verzweigte Fettsäuren können Starterfunktion übernehmen. Extender sind in der Regel Malonyl-CoA-Moleküle, die unter Verlust von CO₂ und unter Abspaltung von CoA-SH als Acetylreste inkorporiert werden. Auch Methylmalonyl-CoA-Moleküle (eingebaut als Propionylreste) oder selten andere aktivierte aliphatische Säuren können als Extender dienen. Die entstandene Polyketosäure wird durch Aldolkondensation, C-Acylierung oder Lactonbildung zyklisiert. Je nach Länge der primär gebildeten Polyketosäure und der Art des Ringschlusses können beispielsweise Benzen-, Naphthalen-, Anthracen-, Naphthacenderivate oder Makrozyklen entstehen. Da der Zyklisierung keine Reduktion der Oxogruppen der Polyketosäure vorausgeht, sind die gebildeten

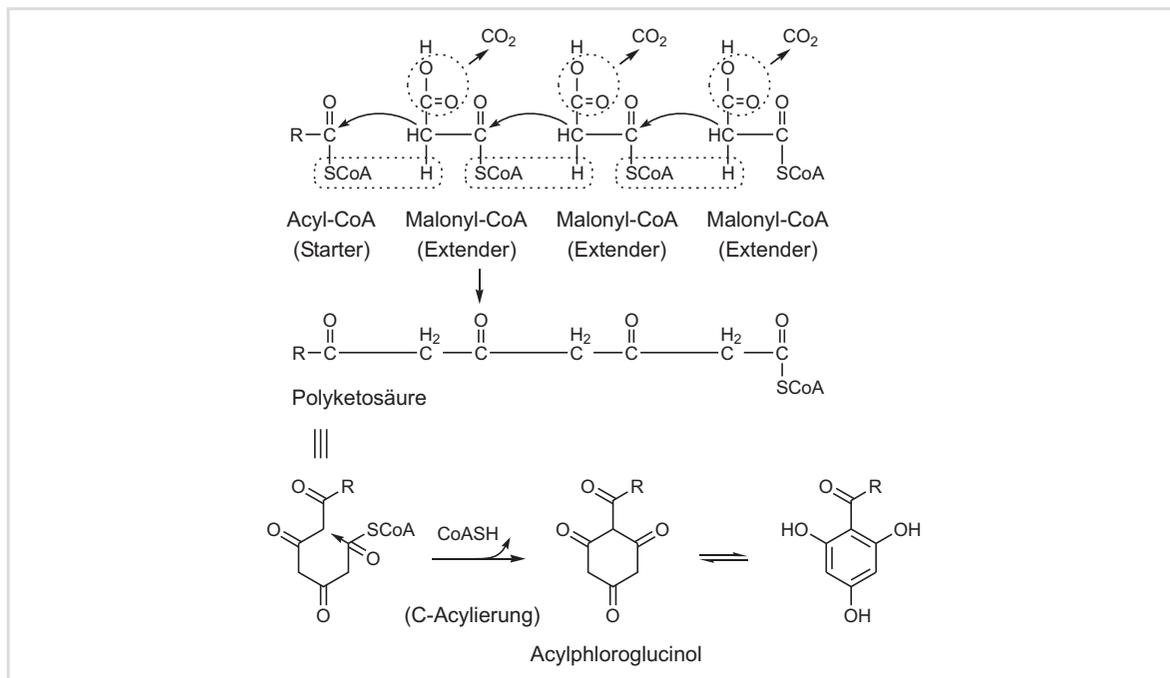


Abb. 4-1: Biogenese von Polyketiden am Beispiel der Acylphloroglucinole

Verbindungen sehr reich an O-Atomen. Besonders bei Makrozyklen erfolgt jedoch durch Reduktion der Oxo- zu Hydroxygruppen und anschließende Dehydratisierung die Bildung sauerstoffarmer Verbindungen mit einem System konjugierter Doppelbindungen. Sekundäre Veränderungen, z. B. C-Methylierungen, C-Prenylierungen, Hydroxylierungen, Hydrierungen, Ausbildung von C- oder O-Brücken und Dimerisierungen, treten häufig auf (217, 222, 441, 553, Ü 79, Ü 104).

Polyketide, die aus einheitlichen Acylresten gebildet wurden, bezeichnet man als einfache Polyketide. Zu ihnen gehören die Polyacetate (Acetogenine) und die Polypropionate. Nach der Zahl der am Aufbau beteiligten Säurereste (meistens nur bei Polyacetaten angewandt) unterscheidet man Tetraketide, Pentaketide, Hexaketide etc. Sind unterschiedliche Acylreste am Aufbau beteiligt, spricht man von gemischten Polyketiden (Übersicht: Lit.112).

Polyketide sind bei Mikroorganismen, Pilzen, Pflanzen und Tieren gefunden worden. Die bei Tieren gefundenen werden, wie Untersuchungen der Gencluster zeigen, häufig (immer?) durch Endosymbionten, z. B. Mikroorganismen, gebildet (534).

Aufgrund der strukturellen Vielfalt zeigen Polyketide sehr unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. Auffällig ist jedoch, dass neben anderen Wirkungscharakteristika fast stets antibiotische Aktivität vorhanden ist. Eine Vielzahl von Antibiotika, z. B. Flechtensäuren, Tetracyclin-, Anthracyclin-, Makro-

lid- und Polyenantibiotika, gehören zu den Polyketiden.

- Von besonderem (toxikologischem) Interesse sind
- Acylphloroglucinole (Farnphloroglucinole),
 - Alkylphenole (z. B. Anacardsäuren, Urushiole, Cardole, Cardanole),
 - Alkylchinone (z. B. Primin, Prenylbenzochinone, Iris-Chinone),
 - Terpenophenole (Cannabinoide),
 - Flavanderivate,
 - Gerbstoffe,
 - Polyketide der Cyanobakterien (z. B. Aplysiatoxine),
 - Polyketide der Dinophyceae (z. B. Maitotoxin, Okadainsäure, Brevetoxine),
 - Mykotoxine unterschiedlicher Endausgestaltung,
 - in Tieren gefundene Polyketide (z. B. Palytoxine, Pederin) und
 - Pseudoalkaloide, z. B. Coniin, Cytochalasane, Coccinellin, Pumiliotoxine, Gephyrotoxine, Histronicotoxine.

Aus historischen Gründen sollen die Polyketidalkaloide des Gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*) und der Froschlurche bei den Pyridinalkaloiden (Kap. 32.5 und 32.11) abgehandelt werden.

Die Toxizität der **Kava-Lactone**, zu denen (+)-Kavain, (+)-Methysticin und Yanguonin (Abb. 4-2) gehören, ist umstritten. Die Verbindungen sind Wirkstoffe des Rausch-Pfeffers, *Piper methysticum* G.

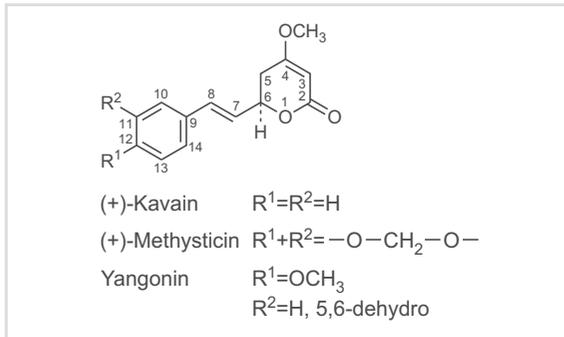


Abb. 4-2: Kava-Lactone

FORST (Piperaceae), eines bis 4 m hohen Strauches mit bis zu 10 kg schweren, stark verzweigten Wurzelstöcken. Er wird auf den Inseln Melanesiens und Polynesiens, insbesondere auf Hawaii, kultiviert. In den Anbaugeländen verwendet man die Droge zur Herstellung eines in geringen Mengen euphorisierend wirkenden, in größeren Mengen Schläfrigkeit auslösenden Getränkes, das häufig bei rituellen Handlungen verwendet wird. In Europa wurden Fertigarzneimittel aus dem Kava-Wurzelstock bei nervösen Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen eingesetzt. Die zentrale Wirkung der Kava-Lactone wird durch eine Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme, insbesondere des GABAergen Systems, erklärt. Die bei langfristiger Anwendung relativ hoher Dosen in Einzelfällen beobachteten Leberfunktionsstörungen führten, u. a. in Deutschland, zum Verbot der meisten Kava-haltigen Arzneimittel (16). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Leberschädigung und Kava-Präparaten konnte nur in sehr wenigen Fällen nachgewiesen werden (585). Tierexperimentelle und zelluläre Untersuchungen sowie die Erfahrungen bei der traditionellen Anwendung geben keine Hinweise auf eine Lebertoxizität (334). Die vermutete Lebertoxizität des enthaltenen Alkaloids Piperethystin konnte nicht bestätigt werden (315). Häufiger Genuss von aus dem Rauschpfeffer hergestellten Getränken führt zu großflächigen, schuppenartigen Verhornungen der Haut (Kava-Dermatose), die auf den Südseeinseln als Statussymbol gelten. Die Ursache der Kava-Dermatose ist ungeklärt (174).

4.2 Acylphloroglucinole

4.2.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung

Acylphloroglucinole sind Phloroglucinderivate, die am Ring einen Acetyl- (in Abb. 4-4 mit A bezeichnet), Propionyl- (P), Butyryl- (B), Isobutyryl- (iB), Valeryl- (V), Isovaleryl- (iV) oder 2-Methylbutyrylrest (2 MeB) und einen oder mehrere Alkylreste tragen. Sie kommen als Monomere oder Oligomere vor. In der Regel sind sie gelb gefärbte, kristalline Verbindungen, die gut in organischen Lösungsmitteln und schlecht in Wasser löslich sind. In alkalischem Milieu sind sie wenig stabil (442).

Die Strukturaufklärung der Acylphloroglucinole erfolgte, beginnend mit der des Albaspidins, durch Boehm 1901 (58).

Acylphloroglucinole entstehen aus einem Acetat-, Propionat-, Butyrat-, Isobutyryl-, Valerianat-, Isovalerianat- oder 2-Methylbutyratrest (Starter) und drei Malonatresten, eingebaut als Acetatreste (Extender). Der Ringschluss geschieht durch C-Acylierung. Die verzweigten Acylreste gehen wahrscheinlich aus Aminosäuren hervor, die durch Eliminierung der Aminogruppe in Ketosäuren überführt werden. Letztere werden decarboxyliert und anschließend zu den entsprechenden Acyl-CoA-Verbindungen dehydriert (Isobutyryl-CoA aus Valin, 2-Methylbutyryl-CoA aus Isoleucin, Isovaleryl-CoA aus Leucin). Die gebildeten Monomere werden bei der Biogenese der oligomeren Acylphloroglucinole methyliert und durch oxidative Kupplung über Methylenbrücken verknüpft. Bei den Acylphloroglucinolen des Hopfens erfolgt nachträglich Prenylierung mit zwei oder drei Resten „aktiven Isoprens“. Beim Rottlerin (aus *Mallotus philippinensis*) werden vermutlich ein Acetylphloroglucinol und ein prenyliertes Cinnamoylphloroglucinol miteinander verbunden (Abb. 4-3). Es gibt auch Hinweise dafür, dass einige Acylphloroglucinole aus Acetylphloroglucinolen unter Verlängerung der Acylseitenkette durch schrittweise Methylierung gebildet werden (245).

Heute sind Acylphloroglucinole u. a. aus *Humulus lupulus* L., Gemeiner Hopfen, Cannabaceae (Abb. 4-3), Hypericum-Arten (Kap. 15.2.6), *Hagenia abyssinica* (BRUCE) J.F. GMEL., einer in Ostafrika heimischen, baumartigen Rosaceae (Abb. 4-3, Lit. 336), *Mallotus philippinensis* (LAM.) MÜLL.-ARG., einer von Indien bis Australien verbreiteten, baumartigen Euphorbiaceae, und aus Dryopteris-Arten bekannt (Lit. 103, 337).

Hopfen wird wegen des bitteren Geschmacks und der antibiotischen Wirkung seiner Acylphlorogluci-

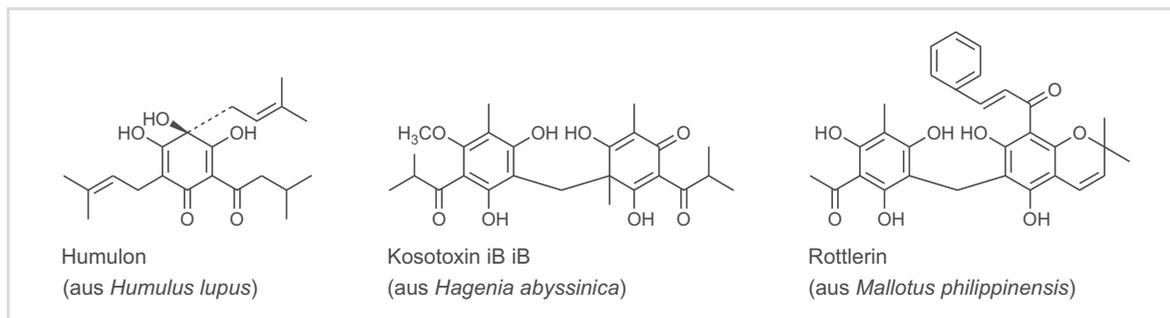


Abb. 4-3: Acylphloroglucinole

nole zum Würzen des Bieres sowie wegen seiner sedativen Eigenschaften als Zusatz zu Beruhigungsmitteln benutzt. Ob die Acylphloroglucinole bei allergischen Hauterkrankungen nach Hopfenkontakt (Hopfendermatitis -,Hopfenpflückerdermatitis“-) eine Rolle spielen, ist unklar (472, Ü 51). Die Blüten von *Hagenia abyssinica* (Flores Koso) und die Drüsen- und Büschelhaare der Früchte von *Mallotus philippinensis* (Kamala) dienten früher wegen der anthelminthischen Wirkung ihrer Acylphloroglucide als Wurmmittel. Das aus *Mallotus philippinensis* stammende Rottlerin ist ein Hemmstoff der Proteinkinase C₈ und wirkt zytotoxisch (197). Die ebenfalls aus dieser Pflanze isolierten Mallotophilippene sind Chalkone, die die NO-Produktion hemmen und antiallergische Effekte haben (103). Kosotoxin, ein Acylphloroglucinol aus *Hagenia abyssinica*, besitzt für Mäuse eine letale Dosis von 100 mg/kg KG, i. p. Nach peroraler Gabe rufen Dosen bis zu 200 mg/kg KG bei der Maus keine Vergiftungen hervor (648). Toxikologisches Interesse besitzen die Acylphloroglucinole von *Dryopteris*-Arten (Kap. 4.2.2).

4.2.2 Acylphloroglucinole der Wurmfarne (*Dryopteris*-Arten)

Die Gattung *Dryopteris*, Wurmfarne (*Dryopteridaceae*, Schildfarngewächse), umfasst etwa 150 Arten. In Mitteleuropa kommen 8 Arten vor. Davon sind relativ weit verbreitet *Dryopteris filix-mas* (L.) SCHOTT, Gemeiner Wurmfarne (siehe S. 65, Bild 4-1), *D. dilatata* (HOFFM.) A. GRAY (*D. austriaca* (JACQ.) WOYN. ex SCHINZ et THELL.), Breitblättriger Dornfarne, und *D. carthusiana* (VILL.) H.-P. FUCHS (*D. spinulosa* D. WATT), Dorniger Wurmfarne, Dornfarne.

Die *Dryopteris*-Arten zeichnen sich durch freie, nicht in Sporokarpe eingeschlossene Sporangien auf der Blattunterseite aus. Die Sori sind von einem Schleier (Indu-

sium) bedeckt, der nierenförmige Gestalt hat und in seiner Bucht angeheftet ist. Die Blätter sind einfach (z. B. *D. filix-mas*) oder 2- bis 4fach gefiedert (z. B. *D. carthusiana*, *D. dilatata*). Die Größe der drei genannten *Dryopteris*-Arten schwankt zwischen 30 bis 120 cm (*D. filix-mas*) und 15 bis 60 cm (*D. carthusiana*). Sie haben ein ausdauerndes, kriechendes Rhizom, das, wie auch die Blattstielbasen, in Interzellularräume ragende Drüsenhaare besitzt, die in Lipiden gelöste Acylphloroglucinole ausscheiden.

Farn-Phloroglucinole, von denen etwa 100 bekannt sind (Übersicht: Lit. 409), kommen in allen mitteleuropäischen *Dryopteris*-Arten vor (4). Ihre Rhizome liefern bei Extraktion mit Diethylether 1 bis 8 % einer öligen Flüssigkeit, die zu etwa einem Drittel aus Acylphloroglucinolen besteht. Bei *D. filix-mas* und verwandten Arten (*D. pseudomas* (WOLL.) HOLUB et POUZAR, *D. oreades* FOMIN = *D. abbreviata* (DC.) NEWM., *D. villarii* (BELLARDI) WOYNAR ex SCHINZ et THELL.) wird das Gemisch der Acylphloroglucinole als Rohfilicin, bei *D. dilatata* und verwandten Arten (*D. cristata* (L.) A. GRAY, *D. carthusiana*) als Rohaspidin bezeichnet.

Die Strukturformeln ausgewählter Farn-Phloroglucinole sind in Abb. 4-4 dargestellt. Die nachgewiesenen Monomere, z. B. Aspidinol, sind wahrscheinlich Artefakte, die durch Depolymerisation in alkalischem Milieu entstehen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass auch ein Ringtausch zwischen den Oligomeren erfolgen kann (128).

Acylphloroglucinole wurden nicht nur in den europäischen, sondern auch in vielen in Japan und Afrika vorkommenden *Dryopteris*-Arten nachgewiesen. Dabei wurden auch penta- und hexamere Acylphloroglucinole und solche mit *n*-Valeryl- und Isobutyrylseitenketten gefunden. In einigen Arten fehlen Acylphloroglucinole jedoch. Bei Vertretern der Gattungen *Acrophorus*, *Arachnoides*, *Pleocnemia*, *Polybotrya*, *Polystichum*, *Rumohra* (alle Japan), *Ctenitis* (Himalaya, Südamerika) und *Lastreopsis* (Australien) sind sie ebenfalls anzutreffen (643).

Acylphloroglucinole sind für die anthelminthische Wirkung und die Toxizität von Wurmfarneextrakt-

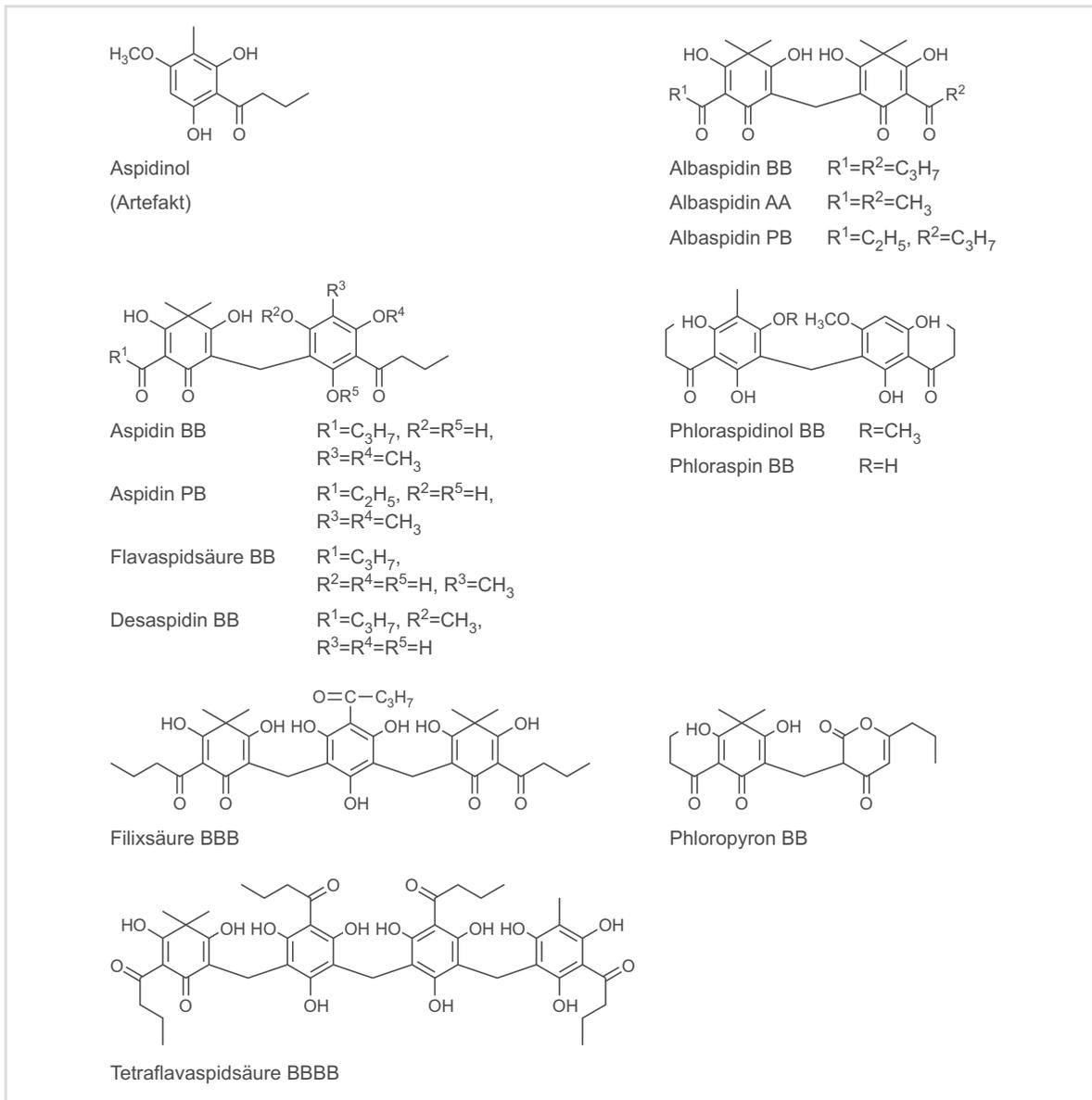


Abb. 4-4: Acylphloroglucinole der Wurmfarne

ten (Extractum Filicis, Extrakt aus dem Rhizom von *Dryopteris filix-mas*) verantwortlich. Zu Vergiftungen mit zum Teil tödlichem Ausgang kam es in der Vergangenheit bei medizinischer Anwendung der Extrakte als Anthelminthikum (190, 219).

Die letale Dosis liegt für den Menschen bei etwa 10 bis 20 g Extr. Filicis. Die LD_{50} von Flavaspidsäure beträgt 94 mg/kg KG, i. v., Maus, 690 mg/kg KG, p. o., Maus, die von Albaspidin 27,7 mg/kg KG, i. v., Maus (455, Ü 47, Ü 80, Ü 95, Ü 136).

☠ Symptome von **Vergiftungen durch Extrakte aus Dryopteris-Arten** sind gastrointestinale Reizerscheinungen und nach Resorption Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Krämpfe, die in Lähmungen übergehen können, Psychosen, eventuell Bewusstlosigkeit und in schweren Fällen Tod durch Atemlähmung (Ü 113).

🚑 Therapiemaßnahmen sind möglichst schnelle Entleerung des Magen-Darm-Trakts, Verabreichung von Vitamin-B-Komplex und symptomatische Behandlung (Ü 113).

☞ Tiervergiftungen werden nach dem Fressen größerer Mengen des Krautes von Dryopteris-Arten (meist nur bei Mangel an anderem Futter) beobachtet (131, 337, 383, Ü 34, Ü 41, Ü 46). Symptome sind u. a. gastrointestinale Reizerscheinungen, Krämpfe und bis zur Erblindung führende Sehstörungen (Ü 47).

Aspidin und Deaspidin verzögern im Tierversuch die Entwicklung Dimethylbenzanthracen-tetraphorbolacetat induzierter Tumoren (279). Acylphloroglucinole aus *Dryopteris crassirhizoma* NAKAI sind als Hemmstoffe von Fettsäuresynthasen zur Behandlung u. a. der Fettsucht von pharmazeutischem Interesse (414).

4.3 Alkylphenole

4.3.1 Alkylphenole als Kontaktallergene von Sumachgewächsen (Anacardiaceae)

Chemie, Biogenese, Verbreitung, Toxikologie

Alkylphenole mit C₁₅-, C₁₇- oder C₁₉-Alkyl- oder Alkenyl-, in seltenen Fällen auch mit Alkarylresten, sind im Milchsaft einiger Anacardiaceae (Sumachgewächse) enthalten und für deren Allergien auslösende Wirkung verantwortlich. Toxikologisch bedeutend sind z. B. 6-Alkylsalicylsäuren (Anacardsäuren), 3-Alkylphenole (Cardanole), 3-Alkylbrenzcatechine (Urushiole), 4-Alkylbrenzcatechine (Thitiole) und 5-Alkylresorcine (Cardole, Abb. 4-5).

Bei der Biogenese der Alkylphenole fungieren wahrscheinlich Palmitin- bzw. Stearinsäure und die Dehydroderivate dieser Verbindungen als Starter und drei Essigsäurereste als Extender. Der Ringschluss erfolgt durch Aldolkondensation. Als Intermediate treten Anacardsäuren oder andere alkylierte Phenolcarbonsäuren auf (604).

Zu den Allergien auslösenden Arten der Anacardiaceae gehören Vertreter der Gattung *Rhus* (Toxicodendron, Sumach), *Anacardium occidentale* L., Acajou- oder Kaschubaum, *Mangifera indica* J. KÖNIG ex L., Mangobaum, und *Schinus terebinthifolius* RADDI, Brasilianischer Pfefferbaum.

Alkylphenole können bei *Rhus verniciflua* STOKES, Lack-Sumach, *R. succedanea* L., Scharlach-Sumach, und *Gluta usitata* (WALL.) DING HOE (*Melanorrhoea usitata* WALL.), Burmalackbaum, bis zu 60% des Milchsaftes ausmachen. Wegen ihrer Fähigkeit, katalysiert durch die ebenfalls im Latex enthaltenen Phenoloxidasen, bei Kontakt mit Sauerstoff rasch zu verharzen, dienen sie zur Gewinnung von Phenolharzen, die in Ostasien zum Lackieren von kunsthandwerklichen Artikeln aus Holz, z. B. Schmuckkästchen, Armreifen und Halsketten, verwendet werden.

Pharmakologisch besonders gut untersucht sind die Urushiole. Ihre Struktur wurde 1912 bis 1922 durch Majima, später noch einmal, in Unkenntnis dieser Arbeiten, durch Dawson und Mitarbeiter ermittelt (567, 571).

Urushiole (LD₅₀, Maus, i. p., 73,8 mg/kg KG, Lit. 413) sind lipophile Haptene, die sich bevorzugt in Zellmembranen anreichern. Sie werden in vivo zu elektrophilen *o*-Chinonen oxidiert und bilden nach nukleophilem Angriff an Hautproteinen mit

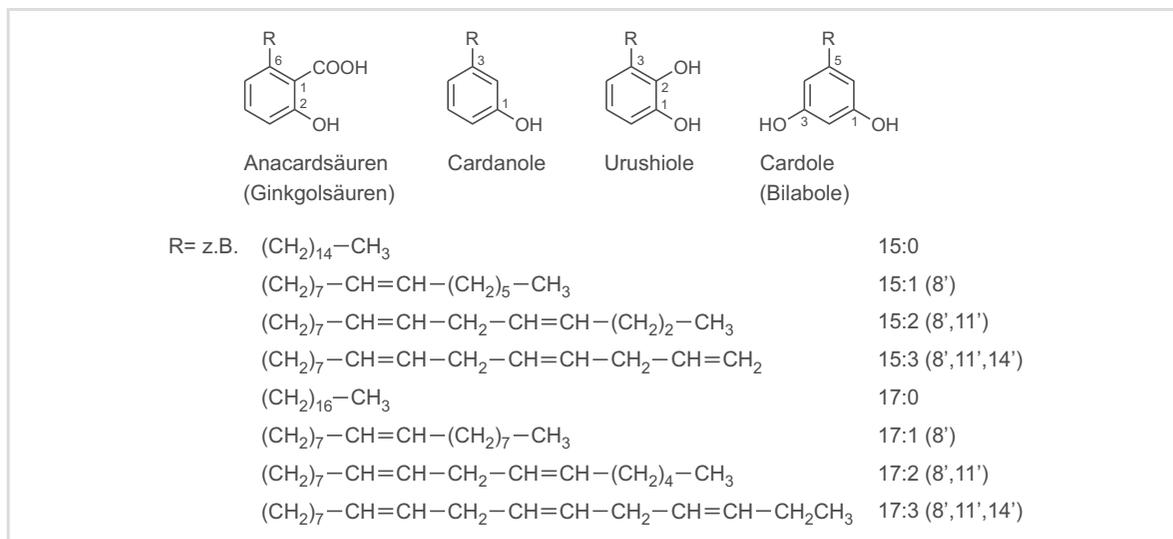


Abb. 4-5: Alkylphenole

diesen Vollantigene, die bei sensibilisierten Personen äußerst heftige, durch T-Zellen vermittelte Abwehrreaktionen auslösen, die Dermatitis zur Folge haben (493). Im Blut von Patienten konnten nach Sensibilisierung Urushiol-spezifische T-Zellklone (277), in dem von Tieren nach Kontakt mit den Harzen erhöhte Konzentrationen von IFN- γ und TNF- α nachgewiesen werden (630).

Die anderen Alkylphenole sind pharmakologisch weniger gut untersucht. Sie dürften aber ähnliche Wirkungen besitzen. Zwischen den einzelnen Vertretern von Alkylphenolen kann Kreuzreaktivität auftreten (433).

Alkylphenole von Rhus-Arten

Von besonderem toxikologischem Interesse ist eine Reihe von Rhus-Arten, die wegen ihrer Anspruchslosigkeit und der auffallend roten Herbstfärbung des Laubes bisweilen bei uns als Ziergewächse in Anlagen kultiviert werden. Dazu gehören *Rhus toxicodendron* L. (*Toxicodendron quercifolium* (MICHX.) GREENE), Behaarter Giftsumach (siehe S. 65, Bild 4-2), *R. radicans* L., Kletternder Giftsumach, beide Arten in Nordamerika beheimatet, und *R. verniciflua* STOKES, Heimat Japan. Andere toxische Arten, z. B. *Rhus vernix* L., Kahler Giftsumach, in Nordamerika heimisch, werden vermutlich wegen der geringen Winterhärte selten angebaut. *Rhus typhina* L., Kolben-Sumach, Essigbaum, Heimat Nordamerika, in Europa als Ziergewächs verbreitet, enthält keine toxischen Inhaltsstoffe.

Die Rhus-Arten sind Bäume oder Wurzelkletterer mit 3-zähligen (*Rhus toxicodendron*) oder gefiederten (*R. verniciflua*) Blättern. Die kleinen weißen Blüten stehen in reichblütigen Rispen. Die Früchte sind meistens grünlich gefärbt.

Wirkstoffe der Rhus-Arten sind die als Urushiole bezeichneten 3-Alkylbrenzcatechine (Abb. 4-5). Die Alkylseitenketten haben 15 oder 17 C-Atome und keine oder 1, 2 bzw. 3 Doppelbindungen. Die Relationen der einzelnen Urushiole zueinander sind artabhängig (195, 378). Bei *Rhus toxicodendron* sind *cis,cis-3-(n-Heptadeca-8', 11'-dienyl)brenzcatechin*, *cis,cis,cis-3-(n-Heptadeca-8', 11', 14'-trienyl)brenzcatechin* sowie *cis-3-(n-Hept-8'-enyl)brenzcatechin* die Hauptkomponenten (571), bei *R. verniciflua* *cis,trans,cis-3-(n-Pentadeca-8', 11', 13'-trienyl)brenzcatechin* und *trans-3-(Pentadec-8'-enyl)brenzcatechin* (127, 440).

Durch Kontakt mit dem Urushiol-haltigen Milchsaft von Rhus-Arten hervorgerufene Dermatitis spielen in Nordamerika eine große Rolle (177, 349, 354, 488, 636). Allein in den USA treten jährlich mehr als 350 000 Fälle auf, ca. 50 % der erwachsenen Bevölkerung der USA sollen sensibilisiert sein (136, Ü 81). Auch pharmazeutische Zubereitungen aus den

genannten Rhus-Arten können Ursache für Kontaktdermatitiden sein (509). In Mitteleuropa, wo die Pflanzen fast nur in Botanischen Gärten angebaut werden, sind Vergiftungen dagegen selten (164). In den Niederlanden entwickelten alle drei Mitglieder einer Familie regelmäßig im Frühjahr und Sommer bei der Gartenarbeit Dermatitis. Erst ein amerikanischer Arzt konnte als Ursache den Kontakt mit einer Rhus-Art ermitteln. Die Großeltern der Betroffenen hatten den Baum aufgrund seiner schönen Blutfärbung von einer Reise aus den USA mitgebracht (316).

Auch durch kunsthandwerkliche Artikel, z. B. durch Halsketten aus Holzperlen oder Armreifen, die mit Phenolharzen aus den genannten Rhus-Arten lackiert worden sind, können Kontaktallergien ausgelöst werden (216, 251, 433, 598).

A ☠ Schon kurze Zeit nach **Hautkontakt mit Urushiole enthaltendem Milchsaft** reagieren sensibilisierte Menschen mit allergischen Entzündungen von Haut und Schleimhäuten. Es kommt zu Hautrötung, Schwellungen, Ausschlag, Fieber, Schmerzen und unerträglichem Juckreiz. Obwohl nur äußerlicher Kontakt bestand, trat in einem Fall eine akute Urethritis auf (636). Besonders gefährlich ist der Kontakt mit den Augen, der durch Schädigung der Binde- und Hornhaut bis zum Verlust des Sehvermögens führen kann. Nach peroraler Aufnahme entwickelt sich eine systemische Kontaktdermatitis mit schweren Hauterscheinungen (generalisierte maculopapuläre Eruptionen, Erythrodermie u. a.), auch Leukozytose, Neutrophilie, gastrointestinale Störungen und Veränderungen der Leberfunktion wurden beobachtet (431, 449, 578).

☘ Nach Kontakt mit dem giftigen Milchsaft von Rhus-Arten ist die Haut sofort intensiv mit Seife oder Kaliumpermanganatlösung zu waschen. Gute Behandlungserfolge werden mit Glucocorticoiden und Antihistaminika erzielt. Eine Desensibilisierung ist möglich (136, 635, Ü 100).

Alkylphenole von als Nutzpflanzen verwendeten Sumachgewächsen (Kaschubaum, Mangobaum und Brasilianischer Pfefferbaum)

Eine Reihe von Sumachgewächsen dient als Nutzpflanzen. Dazu gehören der Kaschubaum, der Mangobaum und der Brasilianische Pfefferbaum.

Der aus dem tropischen Amerika stammende Kaschubaum, *Anacardium occidentale* (siehe S. 65, Bild 4-3), wird heute in vielen trockenen tropischen Regionen angebaut. Die gelben bis roten, saftigen, 5 bis 10 cm langen und stark verdickten Fruchtstiele des immergrünen Baumes werden als Kaschuäpfel be-

zeichnet und als Obst gegessen oder für die Zubereitung von Marmelade und Getränken („cajuado“ in Brasilien) verwendet. Sie tragen an der Spitze kleine nierenförmige Steinfrüchte, Kaschukerne oder Kaschunüsse, die von einem zähen Innenhäutchen und einer ledrigen Außenschale umgeben sind. Sie enthalten in Sekretbehältern des Mesokarps ein Gemisch von C₁₅-Urushiolen ohne oder mit 1 bzw. 2 Doppelbindungen in der Seitenkette, daneben auch Anacardsäuren (in den Schalen 353,6 mg/g, Abb. 4-5). Die Kerne der Kaschunüsse werden nach dem Rösten und Entfernung der Fruchtwand (und damit der Alkylphenole) in gesalzenem Zustand als Knabberei verzehrt. Die Kaschuäpfel enthalten nur geringe Mengen von Anacardsäuren und sind frei von Urushiolen, Cardanolen und Cardolen (591). Die gleichen Wirkstoffe sind auch aus den Fruchtschalen von *Semecarpus anacardium* L. f., dem Ostindischen Tintenbaum, isoliert worden. Die Früchte des Baumes, als Elefantentläuse bezeichnet, aber auch die des Kaschubaaumes, wurden früher zur Gewinnung des als Vesikans und bei Warzen sowie Hühneraugen genutzten Cardols eingesetzt. Sie werden heute in der Homöopathie verwendet. In den schalenfreien Kaschunüssen sind mit Allergenen der Walnuss verwandte Albumine als Allergene enthalten (495).

Der Mangobaum, *Mangifera indica* (siehe S. 65, Bild 4-4), wurde vermutlich schon vor 4000 Jahren domestiziert. Heute werden, besonders in Indien, China und Mexiko, jährlich mehr als 20 Millionen Tonnen der Früchte geerntet. In den Fruchtschalen der Mangofrüchte sind, neben ätherischem Öl, dessen Zusammensetzung sehr sortenspezifisch ist (344), ebenfalls Alkylphenole enthalten. Hauptkomponenten sind 5-(9Z, 12Z-Heptadecadienyl)-resorcin (38 %) und 5-(12Z-Heptadecenyl)-resorcin (62 %, Abb. 4-5). Daneben wurde auch Pentadecylresorcin gefunden. Die Seitenketten der zusammenfassend als „Mangol“ bezeichneten Verbindungen besitzen 17 C-Atome (433).

Der Brasilianische Pfefferbaum, *Schinus terebinthifolius* (siehe S. 65, Bild 4-5), ist an den Küsten des tropischen Brasiliens beheimatet und wird in vielen Ländern warmer Klimazonen als Zierpflanze kultiviert. Teilweise ist der Baum durch seine starke Ausbreitung zur Landplage geworden. Seine Zweige mit den dekorativen Beeren werden im Süden der USA als Weihnachtsschmuck verwendet (Christmas berry, Florida holly). Das aus dem Holz gewonnene Harz, das Cardole enthält, wird in der Volksmedizin zur Hautreiztherapie eingesetzt. Die einsamigen, rosa bis roten, ca. 4 bis 5 mm großen Steinfrüchte werden unter der Bezeichnung Rosa Pfeffer als Gewürz gehandelt. Sie enthalten neben etwa 1,5 % ätherischem Öl als toxikologisch bedeutsame Bestandteile ca.

0,08 % *n*-Alkylphenole, darunter Cardanol 15:1(*n*-7) und Cardanol 15:3 (*n*-1) (Abb. 4-5, Lit. Ü 128).

Die zum menschlichen Verzehr bestimmten Teile der oben genannten Pflanzen sind frei von oder sehr arm an Alkylphenolen. Die Alkylphenole des Rosa Pfeffers, der Früchte von *Schinus terebinthifolius*, führen gelegentlich bei Verwendung als Gewürz, besonders bei Kindern, zu Reizungen der Mundschleimhaut oder zu Intoxikationserscheinungen wie Schwindel, Erbrechen und Hautausschläge (Ü 128). Wässrig-alkoholische Extrakte der Blätter von *Anacardium occidentale* sind für Mäuse in Konzentrationen bis zu 2000 mg/kg KG, intragastral, nicht akut toxisch und zeigen im Tierversuch antiulcerogene Effekte (296).

4.3.2 Alkylphenole als Kontaktallergene des Ginkgobaumes (*Ginkgo biloba*)

Ginkgo biloba L., Ginkgobaum, Mädchenhaarbaum (siehe S. 65, Bild 4-6, Ginkgoaceae, Ginkgogewächse), ein diözischer Baum, ist der einzige heute noch lebende Vertreter einer Klasse von Nacktsamern aus dem Oberdevon, den seine enorme Widerstandsfähigkeit und seine Beliebtheit als Kulturbaum in China und Japan vor dem Aussterben bewahrt haben. Die Eigenschaft von Blattextrakten, die Durchblutung im Gehirn und peripheren Bereich zu fördern und gleichzeitig die Hypoxietoleranz zu erhöhen, hat ihm zu einem festen Platz in der Therapie verholfen. Wirkstoffe sind Flavonolglykoside, Biflavonoide, Proanthocyanidine, Diterpentrilactone (Ginkgolide) und das Sesquiterpentrilacton Bilobalid.

Die äußere Samenhülle, die Sarcotesta, ist fleischig, die innere, die Sclerotesta, hart. Die Sarcotesta, die unangenehm nach Buttersäure riecht, enthält als Kontaktallergene Alkylphenole. Isoliert wurden Anacardsäuren (u. a. mit 13:0-, 15:1(8')- und 17:1(10')-Alkylresten, auch als Ginkgolsäuren bezeichnet), Bilabole (den Cardolen der Anacardiaceae entsprechend, u. a. mit 15:1(8')- und 17:1(10')-Alkylresten) und Cardanole (u. a. mit 15:1(8')- und 17:1(10')-Alkylresten, Abb. 4-5), wobei die 15:1(8')-Anacardsäure allein über 40 % der Alkylphenolfraktion und damit etwa 1,5 % vom Frischgewicht der Sarcotesta ausmacht (171, 256). Auch in den Blättern wurden Ginkgolsäuren, Cardanole und in sehr geringer Menge Urushiolen (Abb. 4-5) gefunden (260, 523).

Hauptallergene von *Ginkgo biloba* sind die Ginkgolsäuren (Anacardsäuren). Sie zeigen auch starke zytotoxische und antimikrobielle Wirkungen (641).

A Allergische Dermatitiden des Menschen nach Kontakt mit Ginkgofrüchten werden gelegentlich beobachtet (44, 321, 547). In Deutschland ist der Ginkgolsäuregehalt in Phytopharmaka, die aus den Blättern des Ginkgobaumes hergestellt werden, auf maximal 5 ppm begrenzt.

In den Samenkernen, die in Asien als Droge und im gerösteten Zustand als Delikatesse verwendet werden, ist ein toxisches Pyridinderivat, das Ginkgotoxin (4-*O*-Methylpyridoxin, Abb. 4-6) enthalten. Aus 2 kg der Samenkern konnten 190 mg Ginkgotoxin isoliert werden (629). In geringen Mengen kommt es auch in den Blättern und daraus hergestellten Arzneimitteln vor (28). Ginkgotoxin ist ein Antagonist des Vitamins B₆ und wirkt neurotoxisch. Es dient als alternatives Substrat für die humane Pyridoxalkinase. Die *K_m*-Werte von Ginkgotoxin sind in vitro geringer als die der physiologischen Substrate Pyridoxal, Pyridoxamin oder Pyridoxin. Daraus resultiert in vitro und vermutlich auch in vivo eine verminderte Verfügbarkeit von Pyridoxalphosphat, das als Cofaktor im Aminosäuremetabolismus eine wichtige Rolle spielt. Insbesondere wird die Bildung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA gehemmt (280).

Das Ginkgotoxin der Samenkern wird für das in asiatischen Ländern nach Verzehr großer Mengen der Samen beobachtete „gin-nan food poisoning“ (Gin-nan sitotoxism) verantwortlich gemacht. Von 1930 bis 1960 wurden über 60 Fälle der Krankheit in Japan berichtet. Ein 2 Jahre altes Mädchen zeigte etwa 7 Stunden nach dem Essen einer großen Menge von Ginkgosamen Erbrechen und Durchfall, nach etwa 9 Stunden kam es zu Krämpfen. Auch Todesfälle nach Verzehr größerer Mengen der Samenkern traten auf (629). Gabe von Pyridoxalphosphat verhindert weitere Krämpfe (274). Auch bei gut eingestellten Epileptikern kann es auf Grund des Einflusses auf die GABA-Bildung zum Auftreten von Krampfanfällen kommen (188).

Für den Menschen beträgt die tödliche Dosis für Ginkgotoxin 10 mg/kg KG. Inwieweit sich der geringe Ginkgotoxingehalt von Arzneimitteln bei Überdosierung, Epilepsiepatienten oder durch Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln negativ bemerkbar machen kann, bedarf weiterer Untersuchungen (280, Ü 138).

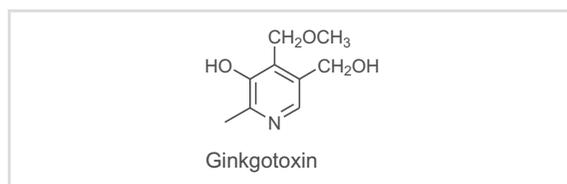


Abb. 4-6: Giftstoff aus den Samenkernen des Ginkgobaumes (*Ginkgo biloba*)

☠ **Hauptsymptome** der Vergiftung mit **Samenkernen des Ginkgobaumes** sind epileptische Krämpfe, Bewusstlosigkeit und Paralyse der Beine. Die Letalität liegt bei 27% (28). Kinder sind besonders gefährdet.

🚑 Die Behandlung der Vergiftungen erfolgt durch Gabe von Pyridoxin (Ü 138).

🐾 Ginkgotoxin und sein 5-*O*-Acetylderivat wurden auch aus den Früchten der Mimosaceae *Albiz(z)ia tanganyicensis* BAKER f., Papierrindenalbizie, isoliert. Die Samen des in Südafrika heimischen Baumes sind für das Auftreten der Albiziose in dieser Region verantwortlich. Es handelt sich um eine Vergiftung von Weidetieren, die nach dem Fressen der Hülsen der Pflanzen auftritt. Symptome sind Hypersensibilität, erhöhte Körpertemperatur, intermittierende Krämpfe und Tod durch Herzversagen (Ü 138).

4.3.3 Alkylphenole als Kontaktallergene von Philodendron-Arten

Die Gattung *Philodendron*, Baumfreund (Araceae, Aronstabgewächse), umfasst etwa 350 Arten, die in tropischen Regenwäldern Mittel- und Südamerikas beheimatet sind. *Philodendron scandens* K. KOCH et SELLO ssp. *oxycardium* (SCHOTT) G. S. BUNTING (siehe S. 66, Bild 4-7), das auf Jamaika, Guadeloupe und in Puerto Rico vorkommt, wird besonders häufig als Grünpflanze kultiviert, weil es das Zimmerklima sehr gut verträgt. In den Blättern und Sprossachsen wurden 5-Alkylphenole nachgewiesen. Hauptkomponente dieser Pflanze ist 5-(Heptadeca-8(*Z*),11'(*Z*),14'(*Z*))trienylresorcin. Daneben kommen in der Pflanze Pentadecyl-, Pentadecenyl-, Heptadecenyl- und Heptadecadienylresorcin vor.

Auch andere *Philodendron*-Arten enthalten Alkylphenole, *Philodendron angustisectum* ENGL. (*Ph. elegans* K. KRAUSE) vor allem Heptadecenylresorcin, *Ph. erubescens* K. KOCH et AUGUSTIN sowohl Hepta- als auch Pentadecenylresorcin und *Ph. radiatum* SCHOTT 5-Tridecylresorcin, Pentadecenylresorcin, Heptadecadienylresorcin und Heptadecenylresorcin. Bei einigen Arten, z. B. bei *Philodendron bipennifolium* SCHOTT und *Ph. sagittifolium* LIEBM., fehlen Alkylphenole (485).

A Auch die Alkylphenole der *Philodendron*-Arten sind als Kontaktallergene wirksam und können bei sensibilisierten Personen Dermatitiden hervorrufen (36, 135, 384, Ü 34). Die Sensibilisierungspotenz

ist wahrscheinlich schwach (Ü 51). In den USA steht Philodendron an vorderer Stelle bei Anfragen potentielle Vergiftungen durch Pflanzen betreffend (300).

Vergiftungen, Schleimhaut- sowie Hautschäden und Konjunktividen, ausgelöst durch die Pflanze, sind wohl hauptsächlich auf den Gehalt an Oxalatraphiden zurückzuführen (Kap. 2.1.2).

☠ Nach Ingestion von **Pflanzenteilen von Philodendron-Arten** kann es durch Verletzungen im Mund-Rachen-Bereich, der Speiseröhre und des Verdauungstraktes zu Speichelfluss, Heiserkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und kolikartigen Bauchschmerzen kommen. Über den Tod eines Säuglings nach Ingestion der Blätter wurde berichtet. Bei Hautkontakt können Reizerscheinungen und Blasenbildung auftreten. Augenkontakt kann zu Konjunktivitis, Blepharospasmus und Keratitis führen (364, 403, Ü 100).

🧊 Nach Ingestion ist die großzügige Gabe gekühlter Getränke hilfreich. Bei starken Schmerzen und Schwellungen der Schleimhäute wird die lokale Anwendung von Corticoiden (Sprays), eventuell auch von Lokalanästhetika empfohlen. Nach Augenkontakt sind Spülungen mit lauwarmem Wasser und Vorstellung beim Augenarzt notwendig (Ü 100). Die Behandlung von Allergien durch Philodendron-Arten kann nur symptomatisch erfolgen.

🐾 Auch Haustiere (Hunde, Katzen, Vögel) sind gefährdet. Beobachtet wurden Erbrechen, Durchfall, Schwäche, Nieren- und Leberschädigung, Zittern und Krämpfe. Etwa 50% der Philodendron-Vergiftungen bei Katzen enden tödlich (67, 189, 466, Ü 41).

4.3.4 Alkylphenole als Kontaktallergene der Silbereiche (*Grevillea robusta*)

Im Holz der Silbereiche, *Grevillea robusta* A. CUNN. ex R. BR. (siehe S. 66, Bild 4-8, Proteaceae), eines in Australien beheimateten Baums, wurden u. a. Grevillol (5-Tridecyl-resorcin) und 5-(Pentadec-10-enyl)-resorcin, gefunden. Die Blätter enthalten eine über einen Tetradecylrest und eine Sauerstoffbrücke verbundene dimere Verbindung, das Robustol.

Das Holz wird zur Herstellung von Möbeln und Schmuckgegenständen verwendet. Auch als Topfpflanze wird die Silbereiche kultiviert.

⚠ Das Auftreten allergischer und irritativer Kontaktdermatitiden, beispielsweise beim Tragen von

Armreifen aus dem Holz, wird besonders in Australien und den USA beobachtet. In Deutschland wurden noch keine Fälle beschrieben (370, Ü 51).

4.4 Alkylchinone

4.4.1 Primin als Kontaktallergen der Primeln (Primula-Arten)

Zur Gattung *Primula*, Primel, Schlüsselblume (Primulaceae, Primelgewächse), gehören etwa 400 Arten. Davon kommen in Mitteleuropa 19 Arten vor. Relativ verbreitet sind *P. elatior* (L.) HILL, Hohe Primel, Waldprimel, Hohe Schlüsselblume, und *P. veris* L., Wiesen-Primel, Wiesen-Schlüsselblume, beide mit gelber Blütenkrone. Daneben wird eine Reihe weiterer Primula-Arten als Garten- und Zimmerpflanze kultiviert.

Bei den Vertretern der Gattung *Primula* handelt es sich um Stauden mit grundständiger Blattrosette. Die Blüten stehen häufig doldig oder kopfförmig am unbeblätterten Blütenstängel. Der Kelch ist röhrig, die Blütenkrone stieltellerrörmig oder trichterförmig. Die in Mitteleuropa vorkommenden Primeln sind Frühblüher.

Das Kontaktallergen der Primulaceae, das Primin (2-Methoxy-6-pentyl-*p*-benzochinon, Abb. 4-7, Lit. 516), ist in Drüsenhaaren enthalten und kann bei direktem Kontakt mit der Pflanze oder durch Einwirkung der sublimierten Moleküle auf die Schleimhäute der Atmungsorgane und die Konjunktiva wirksam werden. Es ist eine gelbe, kristalline, leicht sublimierende Substanz.

Die Isolierung von Primin erfolgte 1927 durch Bloch und Karrer (57), die Aufklärung der Konstitution 1967 durch Schildknecht und Mitarbeiter (517).

Vermutlich dient bei der Biogenese des Primins Capronsäure als Starter, während drei Essigsäurereste als Extender eingebaut werden. Damit würde Olivetolsäure, wie auch bei der Biogenese der Cannabinoide (Kap. 4.5), als Intermediat auftreten. Vorstufen von Primin sind das entsprechende Hydrochinon Miconi-

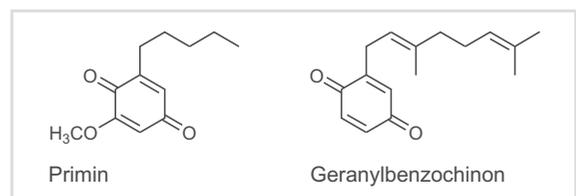


Abb. 4-7: Alkylchinone



Bild 4-1: *Dryopteris filix-mas*, Gemeiner Wurmfarne



Bild 4-2: *Rhus toxicodendron*, Behaarter Giftsumach



Bild 4-3: *Anacardium occidentale*, Acajou- oder Kaschubaum



Bild 4-4: *Mangifera indica*, Mangobaum



Bild 4-5: *Schinus terebinthifolius*, Brasilianischer Pfefferbaum



Bild 4-6: *Ginkgo biloba*, Ginkgobaum



Bild 4-7: *Philodendron scandens*, Kletternder Baumfreund



Bild 4-8: *Grevillea robusta*, Silbereiche



Bild 4-9: *Primula obconica*, Becher-Primel



Bild 4-10: *Phacelia tanacetifolia*, Rainfarn-Phacelie



Bild 4-11: *Cannabis sativa*, Indischer Hanf



Bild 4-12: *Cosmos bipinnatus*, Fiederblättriges Schmuckkörbchen, Kosmee

din (2-Methoxy-6-pentyl-1,4-dihydroxybenzen) und Miconidinmethylether. Sie sind, eventuell erst nach Umwandlung zu Primin, ebenfalls allergen wirksam (299, 451).

Primin wurde in fast allen untersuchten Primula-Arten gefunden (207), so kommt es u. a. vor bei den als Topfpflanzen kultivierten Arten *Primula obconica* HANCE, Becher-Primel, Gift-Primel (siehe S. 66, Bild 4-9), *P. malacoides* FRANCH., Flieder-Primel oder Braut-Primel, *P. praenitens* KER-GAWL. (*P. sinensis* SABINE ex LINDL.), Chinesische Primel, bei den in Gärten angebauten Arten *P. denticulata* SM., Kugel-Primel, *P. vulgaris* HUDS. ssp. *vulgaris*, Kissen-Primel, und bei den in Mitteleuropa heimischen, z. T. auch in Gärten kultivierten Arten, *P. elatior* (L.) HILL, ssp. *elatior* W. W. SM et FORREST, Hohe Primel, Wald-Primel, *P. veris* L. ssp. *veris* Wiesen-Primel, Echte Schlüsselblume, Wiesen-Schlüsselblume, *P. hirsuta* VILL., Behaarte Schlüsselblume, *P. latifolia* LAPEYR., Breitblättrige Schlüsselblume, und *P. minima*, Zwerg-Schlüsselblume, Hab-mich-lieb. Aber auch in anderen Primulaceae werden Primin oder verwandte Chinone gefunden, z. B. in *Glaux maritima* L., Strandmilchkraut. Primin wurde auch in in Mexiko und Südamerika beheimateten Miconia-Arten, Melastomoaceae, und im Stein-Seeigel *Paracentrotus lividus* nachgewiesen (299, Ü 51).

Nennenswerte Begleitstoffe, die bei längerem Kontakt ebenfalls zu Allergien führen können, sind auf der Oberfläche der mehlbestäubten Primeln (z. B. *P. farinosa* L., Mehl-Primel, *P. malacoides*) vorkommendes reines Flavon und 5-Hydroxy-6-methoxyflavon (516). Außerdem ist der Gehalt an Saponinen vom Triterpen-Typ in allen Primula-Arten, in besonders hohen Konzentrationen in den Wurzeln (bis 15%), aber auch in anderen Pflanzenteilen, erwähnenswert (Ü 54, V, p. 389).

Toxikologisch bedeutsam ist vor allem *P. obconica*, Gift-Primel. Der Primingehalt liegt zwischen 0,1 und 1%, unterliegt jedoch in Abhängigkeit von den Umweltbedingungen, Jahreszeit und züchterischen Maßnahmen starken Schwankungen. Head-space-Analysen ergaben, dass unbeschädigte frische Giftprimeln pro Stunde 6,2 ng Primin pro g Pflanzenmaterial freisetzen (91).

Primin geht als Hapten Wechselwirkungen mit Proteinen ein (Voraussetzungen sind optimale Länge und Stellung der Seitenkette von Priminderivaten, Lit. 516) und bildet mit diesen Vollallergene, die bei sensibilisierten Personen die sogenannte „Primel-Dermatitis“ auslösen.

Infolge der häufig auftretenden Kontaktmöglichkeiten mit Primula-Arten sind Primel-Dermatitiden nicht selten. Anlass dazu ist meistens der gärtnerische Umgang mit den Pflanzen (498). Da das Risiko bei Gärtnern gut bekannt ist und Vorsichtsmaßnahmen

getroffen werden, sind nicht berufsbedingte Primel-Sensibilisierungen häufiger als beruflich erworbene. In der Mehrzahl der Fälle wird *Primula obconica* (Giftprimel!) für allergische Reaktionen verantwortlich gemacht. Dermatitiden durch andere Primula-Arten sind aber häufiger als bisher angenommen (26). Mit dem vermehrten Angebot priminfreier Sorten („Touch me“) geht ein Rückgang der Primel-Dermatitiden einher (99).

▲ Die Primel-Dermatitis beginnt nach kurzer Latenzzeit und erfasst besonders Hände und Unterarme, aber auch das Gesicht. Es kommt zu schmerzhaften Hautentzündungen mit Blasenbildung, Schwellung und starkem Juckreiz. Auffällig sind die Ödeme an den Augenlidern (384, 498).

☞ Sensibilisierte Personen müssen den Kontakt mit den Pflanzen meiden. Die Behandlung der Dermatitiden erfolgt symptomatisch mit Antiphlogistika und Antihistaminika (Ü 34).

4.4.2 Prenylierte Chinone als Kontaktallergene der Wasserblattgewächse (Hydrophyllaceae)

Die Familie der Hydrophyllaceae, Wasserblattgewächse, umfasst etwa 20 Gattungen mit etwa 270 Arten, die mit wenigen Ausnahmen in Nordamerika beheimatet sind. Bei uns sind Phacelia- und Nemophila-Arten bekannt. *Phacelia tanacetifolia* BENTH., Rainfarn-Phacelie, Büschelschön oder Bienenfreund (siehe S. 66, Bild 4-10), wird als Bienenfutterpflanze kultiviert und ist ebenso wie *Ph. campanularia* A. GRAY, Glockenblumen-Büschelschön, *Ph. minor* (HARV.) THELL. ex F. ZIMM., Kleines Büschelschön, und *Nemophila menziesii* HOOK. et ARN., Hainfreund oder Hainschönchen, bisweilen als Zierpflanze in unseren Gärten zu finden.

Als Kontaktallergene konnten im Exkret der Trichome prenylierte *p*-Chinone (Phaceolide), besonders Geranylbenzochinon (Abb. 4-7) und Farnesylbenzochinon, nachgewiesen werden. Daneben enthalten sie auch die hydrierten Vorstufen, die entsprechenden prenylierten Hydrochinone (489).

▲ Durch Phacelia-Arten ausgelöste Kontaktdermatitiden sind mit den durch Rhus-Arten verursachten vergleichbar und in der Heimat der Pflanzen nicht selten. In Europa angebaute Phacelia-Arten enthalten offenbar nur geringe Mengen der Kontaktallergene (489). Diese sind möglicherweise nur in den Samen lokalisiert (Ü 51). Berichte über Kontaktdermatitiden in Europa sind kaum bekannt.

4.4.3 Iris-Chinone als potentielle Kontaktallergene von Schwertlilien (Iris-Arten)

Die Gattung *Iris*, Schwertlilie (Iridaceae, Irisgewächse), umfasst etwa 220 Arten, Stauden mit waagrecht kriechender, knollig-verdickter, verzweigter Grundachse, zweizeilig angeordneten, reitenden, breit-schwertförmigen Laubblättern und aktinomorphen Perigon. Sie treten vor allem in wärmeren Teilen der nördlichen gemäßigten Zone auf, erreichen aber auch teilweise den subtropischen Gürtel. In Mitteleuropa besitzen nur *Iris pseudacorus* L., Wasser-Schwertlilie (siehe S. 223, Bild 10-7), und *I. sibirica* L., Sibirische Schwertlilie, größere Verbreitung. Eine Reihe anderer Arten dringen von Süden oder Südosten in dieses Gebiet vor. Zahlreiche Wildformen, Hybriden und züchterisch bearbeitete Sorten werden als Zierpflanzen angebaut.

Als potentielle Allergien auslösende Wirkstoffe in Betracht kommen die aus den Samenschalen von Iris-Arten isolierten alkylierten *p*-Chinone (Abb. 4-8, Lit. 652, 654, 655) und die aus den unterirdischen Organen gewonnenen Triterpenaldehyde mit α,β -ungesättigter Aldehydendgruppe (Kap. 10.4). Die alkylierten *p*-Chinone wurden bisher vorwiegend in nordamerikanischen und ostasiatischen Arten gefunden, dürften aber auch in oberirdischen Teilen mitteleuropäischer und bei uns kultivierter Arten vorkommen.

Irisochin, ein Vertreter der alkylierten *p*-Chinone, und die zu den Triterpenen (Kap. 10.4) gehörenden Verbindungen Zeorin und Missouriiridin aus *I. missouriensis* NUTT. wirken *in vitro* stark zytotoxisch und sind möglicherweise für die beobachtete Antitumoraktivität von Wurzelextrakten der Pflanze verantwortlich (652, 653).

A Bisher sind nur durch *Iris pseudacorus* und *I. germanica* var. *florentina* DYKES ausgelöste Kontaktdermatitiden bekannt geworden (Ü 51).

4.5 Cannabinoide

4.5.1 Chemie, Biogenese

Cannabinoide sind Abkömmlinge von 2,4-Dihydroxy-3-(3',7'-dimethyl-octa-2',6'-dienyl)-6-alkylbenzoesäuren und von deren Decarboxylierungsprodukten.

Bisher sind über 60 Cannabinoide bekannt (Abbn. 4-9 und 4-10). Der Alkylrest ist bei den meisten Vertretern ein Amylrest (*n*-Pentylrest), kann aber auch ein Methyl-, *n*-Propyl- oder *n*-Butylrest sein. Die Kennzeichnung der Methyl-, Propyl- oder Butylhomologen erfolgt entweder durch Präfixe (z.B. Propyl- Δ^9 -THC), die Suffixe -C₁, -C₃ oder -C₄ (z.B. Δ^9 -THC-C₃) oder Einschub der Silben „var“ für die Propylserie (z.B. Δ^9 -Tetrahydrocannabivarol, auch als Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin bezeichnet) oder „orc“ für die Methylserie (z.B. Δ^9 -Tetrahydrocannabiorcol, Lit. 204). Die Amylcannabinoide bilden die Hauptkomponente in Cannabinoidgemischen, die Propylcannabinoide kommen bei einigen Chemotypen in relativ hohen Konzentrationen vor, die Methyl- und Butylcannabinoide wurden bisher nur vereinzelt und in Spuren nachgewiesen. Die Dimethyloctankette der Cannabinoide kann offen sein (z.B. im Cannabigerol), kann einen *p*-Menthanring bilden (z.B. beim Cannabidiol), der sekundär auf unterschiedliche Weise mit dem Hydroxybenzoesäurerest verbunden ist, beispielsweise unter Bildung eines Dibenzo[b,d]pyran-Grundkörpers (z.B. bei Δ^9 -Tetrahydrocannabinol), oder die Seitenkette kann auf andere Art durch zusätzliche Bindungsstellen mit dem aromatischen Grundkörper verknüpft werden, z.B. unter Bildung von einem (z.B. Cannabichromen) oder von zwei Pyranringen (z.B. Cannabicitran). Nachträgliche Hydroxylierung des *p*-Menthanringes ist möglich (z.B. beim Cannabitrin, Übersichten: 62, 204, 366, 368, 602).

Der Hauptwirkstoff (-)-*trans*-9-Tetrahydrocannabinol ((3*R*,4*R*)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, abgekürzt Δ^9 -THC) wurde 1942 von Wollner und Mitarbeitern (649) isoliert. Die endgültige Strukturformel stellten 1964 von Goani und Mechoulam (165) auf.

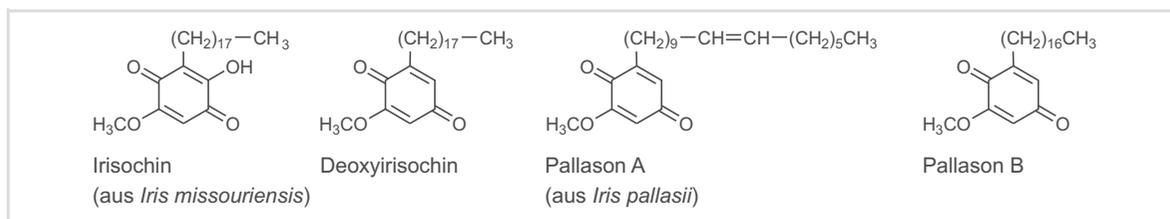


Abb. 4-8: Iris-Chinone der Schwertlilien (Iris-Arten)

Wegen der Uneinheitlichkeit der Nummerierung des Grundkörpers, entweder ausgehend von Dibenzopyran, wie hier praktiziert, die nur für Cannabinoide mit diesem Grundkörper anwendbar ist, oder ausgehend von einem Monoterpenderivat, 3-Phenyl-*p*-menthan, wird das Δ^9 -THC in der Literatur auch als Δ^1 -THC geführt.

Δ^9 -THC (= Δ^1 -THC) ist eine nicht kristallisierende, lipophile Substanz, die in Gegenwart von Sauerstoff, beschleunigt durch Wärme und Licht, zu Cannabinol (CBN) dehydriert wird. In saurem Milieu, oberhalb von pH 4,0, steht es mit Δ^8 -THC (= Δ^6 -THC) im Gleichgewicht, wobei das Δ^8 -THC mit 97% im Gemisch dominiert. In stärker saurem Milieu, beispielsweise im Magensaft, wird der Pyranring unter Bildung verschieden substituierter Derivate des Cannabidiols aufgespalten. Beim Rauchen einer Marihuana-Zigarette gelangt Δ^9 -THC teilweise zur Inhalation, ein anderer Teil geht durch Umwandlung in vermutlich psychotomimetisch inaktive Pyrolyseprodukte verloren. Der Verlust wird teilweise durch die Decarboxylierung der Tetrahydrocannabinolsäuren zu Δ^9 -THC beim Erhitzen wieder ausgeglichen und ist offenbar geringer als bei peroraler Applikation.

Die Biogenese der Cannabinoide (Abb. 4-9) erfolgt wahrscheinlich ausgehend von einem Acetyl-, Butyryl-, Valerianyl- oder Capronyl-CoA-Molekül als Starter und drei Malonyl-CoA-Molekülen, eingebaut als Acetatreste, als Extender. Die auf diese Weise gebildete Orsellinsäure oder die Homologen 2,4-Dihydroxy-6-alkylbenzoesäuren werden mit einem aktivierten Geranylrest zu den Stammverbindungen der Gruppen verknüpft, die dann sekundär in die Cannabinoide übergehen. Die Decarboxylierung erfolgt vermutlich teilweise (oder ganz) postmortal (273, 448, 602).

4.5.2 Vorkommen, Botanik

Cannabinoide sind bisher nur bei *Cannabis sativa* L., Hanf (Cannabaceae, Hanfgewächse), nachgewiesen worden.

Cannabis sativa (siehe S. 66, Bild 4-11) ist ein einjähriges, 0,3 bis 3,5 m hohes, zweihäusiges Kraut. Die handförmig geteilten Blätter mit 5 bis 7 gezähnten Abschnitten sind gegenständig, im oberen Teil des aufrechten Stängels auch wechselständig. Die Blüten besitzen keine oder nur eine unscheinbare Blütenhülle. Die männlichen, in rispenartigen Trugdolden stehenden Blüten haben fünf herabhängende Staubblätter. Die weiblichen Blüten, deren zweigriffliger Fruchtknoten von einem dicht mit Drüsenhaaren besetzten Vorblatt kapuzenartig umhüllt ist, stehen zu zweit in den Achseln von Laubblättern und sind zu Scheinähren vereinigt.

Die meisten Autoren betrachten die Gattung *Cannabis* als monotypisch, d.h. nur eine Art aufweisend. Andere unterscheiden *C. sativa* L., Kulturhanf, und *C. ruderalis* JANISCH, Wildhanf, oder trennen von *C. sativa* noch *C. indica* LAM. und andere Arten ab (368, 602). Hanf ist in den Steppengebieten Asiens heimisch und wird in den gemäßigten und tropischen Zonen beider Hemisphären als Faserpflanze angebaut.

Die Cannabinoide sind in den harzartigen Exkreten der Drüenschuppen enthalten, die sowohl auf den weiblichen als auch auf den männlichen Pflanzen besonders im Blütenbereich in großer Menge vorhanden sind. Daneben werden sie auch im Protoplasma und Sekret der Milchröhren gefunden. In den Blättern nimmt der Gehalt mit der Größe ab. Im Stängel kommen nur Spuren vor. Wurzeln und Samen sind frei von Cannabinoiden (162, 448). Bei Kontakt der Samenschale mit dem klebrigen THC-haltigen Harz können Reste auf der Samenschale zurückbleiben, sodass auch in aus den Samen gewonnenen Hanfölen THC in unterschiedlichen Konzentrationen (bis zu 3568 $\mu\text{g/ml}$) nachgewiesen wurde (324, 501).

Der Gehalt an Cannabinoiden und der Anteil der einzelnen Komponenten am Cannabinoidgemisch sind genetisch determiniert, jedoch durch Umweltfaktoren in gewissen Grenzen variierbar (601). Durch Auslese auf möglichst hohe Faserqualitäten ohne Beachtung der psychoaktiven Wirkung oder auf hohen Wirkstoffgehalt ohne Beachtung der Faserqualität sind Kultivare vom Fasertyp und solche vom Drogentyp erhalten worden. Die von Ersteren gewonnenen Drogen haben einen niedrigen Gehalt an Δ^9 -THC und einen hohen an Cannabidiol, die von den Letzteren gewonnenen einen hohen Δ^9 -THC-Gehalt bei geringem Cannabidiolgehalt. Intermediäre Kultivare kommen vor. Weibliche und männliche Exemplare weichen, entgegen früheren Annahmen, weder im Cannabinoidspektrum noch im Gehalt an Cannabinoiden wesentlich voneinander ab (448).

Man kann unterscheiden:

- Kultivare vom Drogentyp, Gehalt an Δ^9 -THC größer als 1%, nur Spuren von Cannabidiol (CBD) in der Droge (Δ^9 -THC : CBD > 1); in Ländern warmer Klimate angebaut, z.B. in Mexiko, Indien und Südafrika; hierher sollten auch die Chemotypen, wahrscheinlich vorwiegend aus Südafrika stammend, gerechnet werden, die neben Δ^9 -THC auch erhebliche Mengen Propyl- Δ^9 -THC enthalten;
- Kultivare vom Mischtyp, Gehalt an Δ^9 -THC größer als 0,5%, an CBD > 0,5% in der Droge (Δ^9 -THC : CBD = 1), rund um das Mittelmeer kultiviert, z.B. in Marokko und im Libanon;

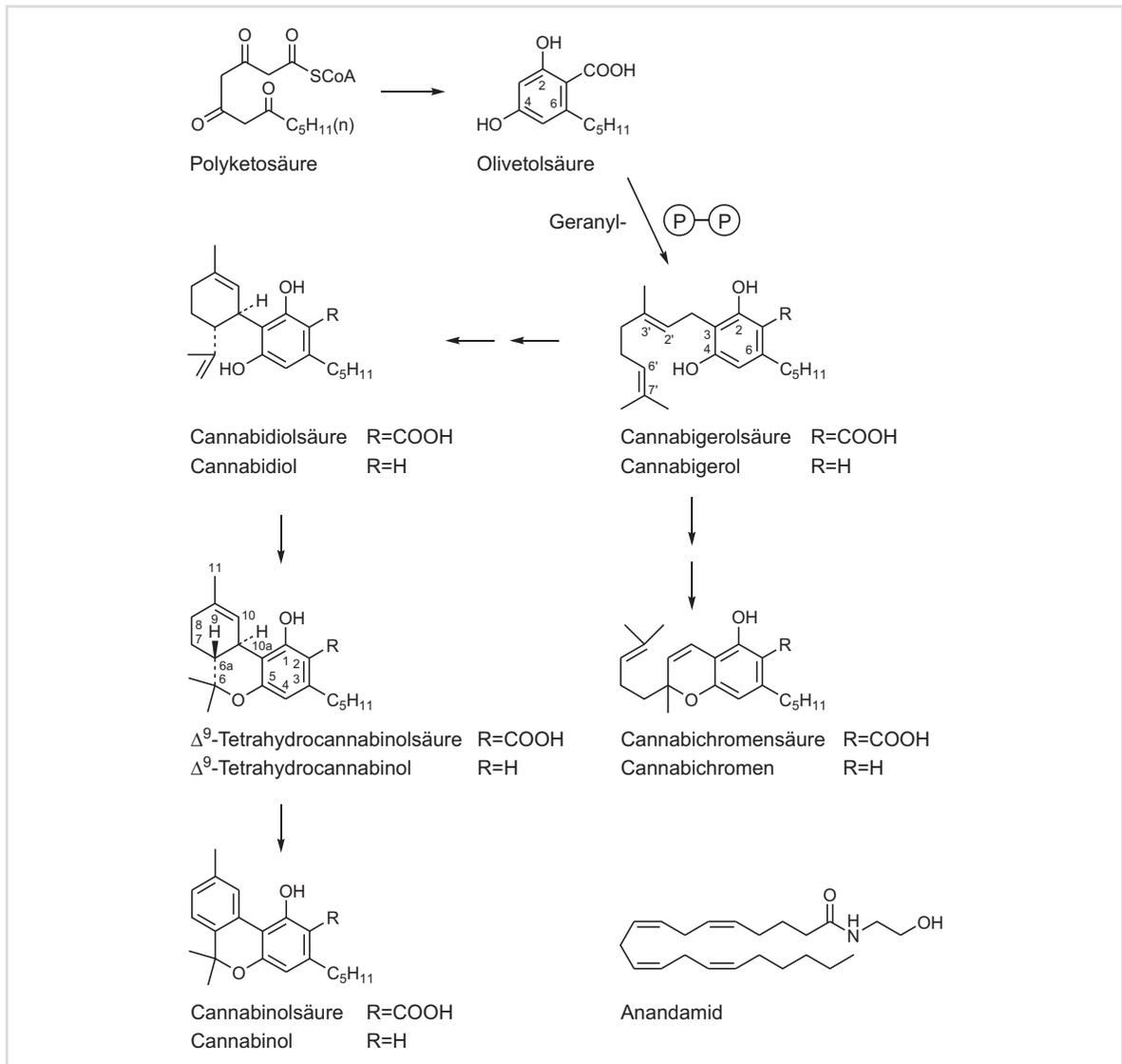


Abb. 4-9: Cannabinoide des Hanfs (*Cannabis sativa*) und ihre Biogenese sowie das endogene Cannabinoid Anandamid

- Kultivare vom Fasertyp, Gehalt an Δ^9 -THC kleiner als 0,25 %, an CBD > 0,5 % in der Droge (Δ^9 -THC : CBD < 1), in Ländern gemäßigter Klimate zur Fasergewinnung angebaut (63, 64, 108, 448).

Kultivare vom Drogentyp, die in kälteren Klimaten angebaut werden, liefern auch hier konstant Drogen mit hohen Δ^9 -THC-Konzentrationen (64). Daher hat in Ländern gemäßigter Klimate der illegale Anbau von Hanf zur Drogengewinnung erheblichen Aufschwung genommen. Einige Autoren geben jedoch an, dass die in kälteren Klimazonen besser gedeihenden, an Δ^9 -THC ärmeren Individuen sich allmählich in der Population durchsetzen, so dass

nach einigen Jahren nur noch Drogen mit sehr geringen Δ^9 -THC-Konzentrationen erhalten werden können (448).

Die Konzentration an Δ^9 -THC in den Drogen kann bis 11 % und an Cannabidiol bis etwa 5 % betragen. Je nach Entwicklungszustand der Pflanze und der Art der Aufbereitung kommen in den frisch getrockneten Triebspitzen einer Pflanze vom Drogentyp als weitere Cannabinoide u. a. vor: Tetrahydrocannabinolsäuren A und B (B trägt die Carboxylgruppe in Position 4, bis 8 %), Cannabidiolsäure (bis 3 %), Cannabichromen (bis 1,5 %), Cannabinol (bis 1 %), Tetrahydrocannabivarol (bis 0,8 %), Cannabigerol (bis 0,3 %) und Cannabidivarol (bis 0,4 %, Abbn. 4-9 und 4-10, Lit. 39, 212, 448, 600, 601).

Neben den Cannabinoiden wurden etwa weitere 400 Sekundärstoffe in *Cannabis sativa* nachgewiesen. Genannt werden sollen das ätherische Öl (0,1 bis 0,3 %, Mono- und Sesquiterpene enthaltend, Lit. 214), Spiroindane (133), Dihydrostilbene (133), Amide (z. B. Hexadecamid, *N*-(*p*-Hydroxy- β -phenylethyl)-*p*-hydroxycinnamid, Lit. 367) und Alkaloide (die dem Palustrin, siehe Kap. 32.7, sehr ähnlichen Spermidinalkaloide Cannabisativin und Anhydrocannabinativin (132, 133, 204, 367).

4.5.3 Pharmakokinetik

Die Resorption der Cannabinoide erfolgt besonders gut über den Respirationstrakt (Rauchen!). Die psychotomimetische Wirkung des Δ^9 -THC tritt nach Sekunden bis Minuten ein und hält nach einem Joint 2 bis 4 h an. Nach peroraler Aufnahme, die ebenfalls eine fast vollständige Resorption ermöglicht, ist die Latenzzeit größer (60 bis 90 min); aufgrund des starken First-Pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit jedoch nur bei 5 bis 10 %.

THC wird zu 95 % in der Leber metabolisiert. Zunächst wird durch CYP2C9 pharmakologisch ebenfalls aktives 11-Hydroxy-THC gebildet, dieses wird dann zum inaktiven 11-nor-9-Carboxy-THC (THC-COOH) oxidiert. Die Elimination erfolgt über Urin (hauptsächlich als THC-COOH-*O*-Glucuronid) und Faeces (etwa 80 %). Aufgrund der großen Lipophilie vollzieht sich die Exkretion nur langsam, und es findet, besonders im Fettgewebe, eine Akkumulation statt. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1 und 4 Tagen (65, 75, 123, 204, 230, 267, 272, 396, 421, 587, Ü 16, Ü 45).

4.5.4 Pharmakodynamik

Die Cannabinoide beeinflussen das endogene Cannabinoidsystem des Menschen, das u. a. an der Gedächtnisleistung, der Schmerzleitung, der Appetitskontrolle, der Regulation des Brechzentrums und der Immunmodulation beteiligt ist. Die Cannabinoid (CB)-Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und bestehen aus 472 (CB₁-Rezeptor) bzw. 360 Aminosäuren (CB₂-Rezeptor). Sie sind über inhibitorische G-Proteine an Adenylatcyclase gekoppelt. Körpereigene Liganden dieser Rezeptoren (Endocannabinoide) sind die lipophilen Arachidonsäurederivate Anandamid (Arachidinoylethanolamin, Abb. 4-9), 2-Arachidinoylglycerol (2-AG) und 2-Arachidinoylethanolamin (2-AGE). CB₁-Rezeptoren befinden sich vor allem im ZNS (jedoch nicht im

Hirnstamm, daher keine Beeinflussung körperlicher Grundfunktionen), aber auch in vielen peripheren Organen, z. B. im Fettgewebe und im Gastrointestinaltrakt. CB₂-Rezeptoren sind vorwiegend an Immunzellen lokalisiert. Δ^9 -THC und andere Cannabinoide greifen an beiden Rezeptorsubtypen an. Die dadurch vermittelte Hemmung der Adenylatcyclase und Modulation der Leitfähigkeit von Ionen resultiert in einer Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung in zentralen und peripheren Neuronen. Darüber hinaus werden auch in anderen Zellen verschiedene Signaltransduktionswege beeinflusst, insbesondere solche, die an der Proliferation, der Differenzierung und der Apoptose beteiligt sind (109, 152, 272, 458, 612, 671, Ü 45).

Cannabinoide können die Chromosomen schädigen und damit embryo- und fetotoxische sowie teratogene Effekte haben. Cannabinol wirkt bei Mäusen und Ratten stärker gametotoxisch als Δ^9 -THC (357, 420, 587). Von toxikologischer Bedeutung sind auch die immunsuppressive Wirkung der Cannabinoide und ihr hemmender Einfluss auf verschiedene endokrine Systeme (z. B. Reduktion des Plasmatestosteronspiegels schon durch den Rauch einer Marihuana-Zigarette, Störungen des Menstruationszyklus, Beeinträchtigung der Spermatogenese, Lit. 232, 361, 420).

Die psychotomimetische Wirkung des Δ^9 -THC ist stark dosisabhängig. In Dosen von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG führt gerauchtes Δ^9 -THC zu milder Sedierung und Euphorie. 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG bewirken Wahrnehmungsstörungen und verändertes Zeit- und Raumgefühl. 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG haben Verwirrungen und Halluzinationen zur Folge. Ab 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Mundtrockenheit und Gliederschwere. Das Bewusstsein bleibt weitgehend erhalten. Bei höheren Dosen treten eine Verlängerung der Reaktionszeit und Sprachstörungen ein. Die Gedächtnisleistung ist stark vermindert. Die Orientierung geht durch räumliche Verzerrung beim Sehen verloren, die Dunkeladaption ist verlangsamt, die Fahrtüchtigkeit kann bis zu 24 h nach dem Cannabis-konsum eingeschränkt sein. Das Herzinfarkt-risiko ist erhöht. Dem Stadium der Angeregtheit folgt gewöhnlich ein lang anhaltender Tiefschlaf, aus dem der Betroffene mit einem „Kater“ erwacht (62, 272, 327, 366, Ü 116).

4.5.5 Missbrauch des Hanfs

Cannabis sativa ist die am häufigsten verwendete psychotrope Pflanze. Schon vor ca. 5 000 Jahren wurde sie von den Chinesen, Indern und Ägyptern als Arzneipflanze genutzt und diente zur Behandlung

von Schmerzzuständen, Rheuma, Malaria, Epilepsie und vielen anderen Erkrankungen. Herodot schrieb 450 v. Chr., dass die Skythen, ein iranisches Reitervolk des 8. Jh. v. Chr., den Rauch von erhitzten Samenkörnern des Hanfs (nach neueren Erkenntnissen handelte es sich dabei um getrocknete Hanfblüten) zur Erzeugung von Rauschzuständen einatmeten. Hanfrauchen war vermutlich schon Jahrtausende früher üblich. Davon zeugen Funde von Hanfsamen in Eisenberg (Thüringen), die etwa aus dem Jahr 5500 v. Chr. stammen, und der Fund einer Pfeife, mit der Hanf geraucht worden war, in Hügelgräbern aus der Bronzezeit (1500 v. Chr.) in Bad Abbach (Bayern, Übersicht zur Geschichte des Hanfs Lit. 66a, bebildert, weiterhin 62, 123, 154, 264, 525, Ü 116).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts verbreitete sich der Gebrauch von Cannabis zu Rauschzwecken zunächst in den USA, später auch in Europa. In den USA rechnet man mit 18 bis 20 Millionen regelmäßig Cannabis Konsumierenden, meistens Jugendlichen (270). In Deutschland gelten bis zu 400 000 Menschen als abhängig. Das mittlere Einstiegsalter liegt bei 16,4 Jahren. Ein Viertel aller Jugendlichen zwischen 12 und 25 Jahren hat mindestens einmal Cannabis probiert. 7 bis 10 % der Konsumenten entwickeln eine vorzugsweise psychische Abhängigkeit. Das Risiko steigt, je früher mit dem Konsum begonnen wird und je häufiger er erfolgt. Im Jahr 2000 wurden in Deutschland fast 100 000 Strafverfahren wegen Cannabisgebrauchs eingeleitet. Im Jahr 2005 gaben sich mehr als 18 000 Menschen im Zusammenhang mit Cannabismissbrauch in eine Behandlung (19, 66a, 122, 443). Cannabis stellt auch ein zunehmendes Problem im Straßenverkehr dar. Ein Fahrverbot wird ab 1 ng THC pro ml Blut ausgesprochen (21). Auch in der Dopingstatistik spielt Cannabis eine Rolle (23).

Als psychotrope Droge verwendet werden vor allem die als Marihuana, Marijuana, Gras, Pot, Heu oder Kif bezeichneten getrockneten Triebspitzen der Pflanzen. Marihuana stammt vorwiegend aus Kolumbien, Bolivien, Mexiko, der Karibik, den Südstaaten Nordamerikas, Thailand, Zaire, Ghana, Kenia und Sierra Leone. Es wird in Form von Marihuana-Zigaretten, sog. Joints oder Pieces, oder in einer Pfeife geraucht („Kiffen“). Zur Bereitung einer „Tüte“ werden entweder getrocknete Hanfblätter oder Haschisch, gemischt mit Tabak, Oregano (*Origanum vulgare* L.) oder Heu verwendet. Haschisch, auch Hasch, Shit, Stoff genannt, ist das Harz der Triebspitzen. Es wird durch Abreiben der Pflanzen (besonders in Nepal und Kaschmir) oder durch Absieben der Drüsenhaare (Marokko, Libanon, Türkei) gewonnen und mit Zucker vermischt in Form von Konfekt, Gebäck („space-cakes“) oder Getränken aufgenommen,

aber auch zusammen mit Tabak geraucht. Seit etwa 1960 ist auch so genanntes Haschisch-Öl, Oil, Red Oil, Indian Oil, auf dem illegalen Markt. Es wird durch Extraktion mit einem Lösungsmittel oder durch Destillation des Krautes gewonnen. Es ist von öliger Konsistenz. Herkunftsländer sind Marokko und Indien (62).

Die in einer Marihuana-Zigarette (1 bis 2 g) enthaltene Δ^9 -THC-Menge liegt in der Regel zwischen 30 und 50 mg (448). Haschisch enthält 2 bis 7,5 % Δ^9 -THC neben fast den gleichen Mengen Cannabinol (CBN) sowie Cannabidiol (CBD) und Haschisch-Öl enthält 10 bis 30 % (bis 60 %) Δ^9 -THC, daneben CBN und CBD (bis etwa je 10 %).

4.5.6 Akute Toxizität

Die akute Toxizität der Cannabinoide ist relativ gering. Die LD_{50} von Δ^9 -THC beträgt bei der Maus je nach Lösungsmittel und eingesetztem Mäusestamm 43 oder 60 mg/kg KG, i. v., 170 bis 450 mg/kg KG, i. p., und 480 bis 2000 mg/kg KG, p. o. Für andere Tiere (Ratte, Hund, Rhesusaffe) liegen die Werte im ähnlichen Bereich (420). Die letale Dosis von Cannabisprodukten für den Menschen beginnt bei 1 bis 12 g (Ü 80). Besonders bei Kindern werden Vergiftungen nach Ingestion von Joint-Resten, Hanfkekse, Tees, Haschisch-Öl, Marihuanaesten oder Haschischstücken beobachtet.

☠ Akute Symptome nach Ingestion von **cannabinoidhaltigem Material** sind, besonders im Kindesalter, unangenehme Angstzustände. Bei höheren Dosen kommt es zu Sedierung, aber auch zu Unruhezuständen, Übelkeit, Erbrechen, Tränenfluss, Reizhusten, Kälte und Taubsein der Extremitäten sowie Störungen der Herzrhythmickeit. Zu beachten ist die Ataxie mit Verletzungsgefahr. Bei Aufnahme sehr großer Mengen sind zunehmende Sedierung, Koma, Kollaps und Atemlähmung möglich. Todesfälle sind jedoch selten (33, 201, 420, 423, Ü 100).

🚑 Nach Ingestion von cannabinoidhaltigem Material sollte, bis 2 Stunden nach der Aufnahme, Aktivkohle gegeben werden. Die weitere Behandlung muss symptomatisch erfolgen. Bei Unruhe und Angstzuständen ist die rektale Applikation von Benzodiazepin angezeigt. Überwachung kann erforderlich sein (Ü 16, Ü 100).

🐾 Cannabisvergiftungen wurden auch bei Hunden, Katzen, Pferden, Rindern und Frettchen beobachtet. Vergiftungssymptome sind u. a. Aufgeregtheit, Zerstörungswut (bei Katzen), Zittern, erhöhter Speichelfluss, Hypo- oder Hyperthermie und Desorientiertheit (262, Ü 41).

4.5.7 Chronische Toxizität

☹️ Anhaltender Missbrauch von Cannabis führt zur Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, zu Minderung der Gedächtnisleistung, abnehmender Reaktionsfähigkeit, zunehmender Interessen- und Motivationslosigkeit, Apathie und schließlich zum psychischen Verfall (Amotivationsyndrom, Lit. 5, 33, 150, 372, 420, 471). Das zunehmend frühere Einstiegsalter bedingt starke Beeinträchtigungen der Persönlichkeitsentwicklung. Das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, nimmt zu (266, 276).

Das Abstinenzsyndrom, das Abhängige bei Entzug der Droge entwickeln, ist charakterisiert durch Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Missstimmung, Schwitzen, Lichtempfindlichkeit und Übelkeit (123).

Cannabisgebrauch behindert den Transport des befruchteten Eis im Eileiter und beeinträchtigt, da Cannabinoide die Plazentarschranke passieren, die Entwicklung des Neugeborenen. Außer geringeren Geburtsgewicht sind oftmals Verhaltensauffälligkeiten der Kinder zu beobachten. Die Wahrscheinlichkeit von Frühgeburten ist erhöht (155, 156). Während der Stillperiode treten die Cannabinoide in die Muttermilch über. Die gestillten Kinder zeigen deutliche Verzögerung der motorischen Entwicklung (34).

Wichtig ist auch der hohe Anteil an Karzinogenen in den Joints. Das Risiko für Entzündungen und Krebserkrankungen der Atemwege steigt mit zunehmendem Cannabiskonsum deutlich an. Das Rauchen eines einzigen Joints soll, auch durch die intensivere Inhalation, für die Lunge so schädlich sein wie das Rauchen von sieben Zigaretten. Besonders Kinder sind durch Passivrauchen gefährdet (17, 276, 357, 420, 587, 657).

Durch die engen Kontakte der Cannabiskonsumanten zur Drogenszene kommt es häufig zum Umstieg auf härtere Drogen wie LSD oder Heroin.

🔑 Wichtig sind das rechtzeitige Erkennen einer sich eventuell entwickelnden Abhängigkeit und deren Vermeidung. Wenn sie bereits zustande gekommen ist, sind Entziehungskuren erforderlich (421).

4.5.8 Pharmazeutische Verwendung von Cannabinoiden und Cannabisprodukten

Cannabinoide weisen interessante therapeutisch nutzbare Wirkungen auf. Dronabinol ((-)-*trans*-Form von Δ^9 -THC), das in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, wird besonders bei Spasmen, Schmerzen und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, Rückenmarksverletzungen, nach einem Schlaganfall, bei Gürtelrose, Polyneuropathien und Arthrose sowie Ödem-, Krebs- oder Phantomschmerzen angewendet. Weitere Indikationen können u. a. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, z. B. bei AIDS oder der Chemotherapie von Tumoren, Migräne, Glaukom, Tourette-Syndrom und Morbus Parkinson sein. Ein in Kanada zugelassenes Präparat enthält Δ^9 -THC und Cannabinol im Verhältnis 1 : 1 und wird ebenfalls zur begleitenden Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt (45, 69, 196, 276). Gegenwärtig wird an der Entwicklung von Cannabinoid-Agonisten gearbeitet, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und nur die die analgetische Wirkung vermittelnden peripheren nozizeptiven Rezeptoren beeinflussen (671). Im Tierversuch wurden antiatherosklerotische Wirkungen (554) und eine Hemmung von Kontaktdermatitiden gezeigt (672).

Der selektive CB₁-Rezeptor-Antagonist Rimobant wurde 2006 europaweit zur Behandlung der Adipositas zugelassen, wegen schwerer Depressionen bei einigen Patienten wurde die Zulassung zurückgezogen. Synthetische Rezeptorantagonisten werden außerdem hinsichtlich der Einsatzmöglichkeiten bei psychiatrischen Erkrankungen, Nicotinabhängigkeit, Diarrhoe und septischem Schock geprüft.

In fast allen Staaten der Welt sind Besitz, Erwerb, Einfuhr und Anbau von Cannabis sowie Handel und Weitergabe gesetzlich verboten. In Deutschland ist Cannabis in der Anlage 1 des Betäubungsmittelgesetzes aufgeführt und somit nicht verkehrsfähig. Eine im

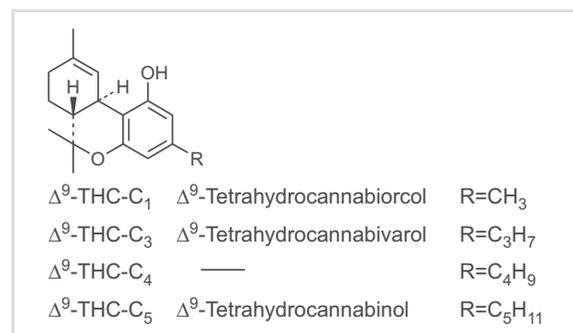


Abb. 4-10: Homologe Tetrahydrocannabinole

Jahr 2007 erteilte Sondergenehmigung erlaubte jedoch erstmals den medizinischen Gebrauch eines Hanfextraktes durch eine schwerkranke Patientin. Reine Cannabinoide sind in der Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes genannt. THC-haltige Arzneimittel dürfen daher verschrieben werden. Der Anbau von THC-armen Cannabis-Sorten (Δ^9 -THC-Gehalt kleiner als 0,2 %) als Faserpflanzen ist in Deutschland seit 1996 wieder erlaubt. Er ist meldepflichtig und wird von der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung überwacht. Freiverkäuflich sind zahlreiche Hanfprodukte, die aus den Samen hergestellt werden (Koch- oder Backzutaten, Hanföl, Kosmetika, Getränke mit Hanfauszügen, Vogelfutter). Bei nicht ausreichender Reinigung können sie Spuren von THC enthalten. Das BgVV empfiehlt als Grenzwert für Getränke 5 µg/kg, für Speiseöle 5000 µg/kg und für alle anderen Lebensmittel 0,15 mg/kg. Bei Einhaltung des Richtwertes ist nicht mit dem Auftreten bedenklicher Wirkungen zu rechnen (15, 313).

4.6 Flavanderivate

4.6.1 Allgemeines

Flavanderivate sind Abkömmlinge von 2-Phenylchroman (Flavan). Sie treten im Pflanzenreich bei Moosen (Bryophyta) und Farnen (Pteridophyta) häufig auf. Bei Samenpflanzen (Spermatophyta) sind sie vermutlich ubiquitär verbreitet. Bei Mikroorganismen und Algen werden sie nur sporadisch gefunden. Pilze enthalten sie wahrscheinlich nicht. Der tierische und menschliche Organismus kann sie nicht bilden.

Zurzeit sind über 5 000 Glykoside und über 500 Aglyka dieser Gruppe bekannt. Sie werden nach dem Oxidationszustand des Chromanringes eingeteilt in:

- Flavane (3-Hydroxyflavane, Catechine), z. B. (+)-Catechin,
- Flavandiole (3,4-Dihydroxyflavane, Leukoanthocyanidine), z. B. Leukocyanidin,
- Flavone (4-Oxoflavane), z. B. Naringenin,
- Flavone (3-Oxo-flav-2-ene), z. B. Apigenin,
- Flavonole (3-Hydroxy-3-oxo-flav-2-ene), z. B. Quercetin, und
- Flavylumsalze (Anthocyanidine), z. B. Cyanidin.

Die Flavon-, Flavanon- und Flavonolderivate fasst man gewöhnlich unter den Begriffen Flavonoide oder Bioflavonoide zusammen.

Die Vertreter der einzelnen Typen (Abb. 4-11) unterscheiden sich durch das Substitutionsmuster der beiden aromatischen Ringe. Im Ring A werden häu-

fig, entsprechend seiner biogenetischen Herkunft, Sauerstofffunktionen in den Positionen 5 und 7, im Ring C in den Positionen 4', 3' und 4', oder 3', 4' und 5' gefunden. Die Hydroxygruppen können alkyliert (meistens methyliert), acyliert, mit Mono-, Di-, seltener auch Trisacchariden verknüpft oder mit Schwefelsäure verestert sein. Auch C-Alkyl-Derivate (z. B. C-Methyl- oder C-Prenyl-Derivate), C-Glykosylverbindungen und dimere Flavonoide treten auf (202).

Die Biogenese der Flavanderivate erfolgt aus einem Molekül eines Phenylacryloyl-CoA-Derivates und drei Molekülen Malonyl-CoA (gebildet aus Acetyl-CoA, eingebaut als Acetylreste), katalysiert durch Polyketidsynthasen. Dabei werden primär Chalone gebildet. Auf gleichem Wege entstehen die Aurone. Die Isoflavane (3-Phenylchromane) gehen aus Flavonen durch Arylwanderung hervor. Alle diese Verbindungen sind also gemischte Polyketide (118, 151, Ü 79).

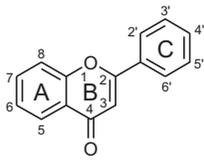
4.6.2 Flavonoide

Verbreitung

Flavonoide können in allen Teilen einer Pflanze vorhanden sein. In chlorophyllhaltigen Organen scheinen sie immer vorzukommen. Ihre Bedeutung für die Pflanzen ist noch nicht völlig klar. Möglicherweise sind sie am Elektronentransport bei der Photosynthese beteiligt, oder sie fungieren als UV-Protektoren. Eine Reihe von Pflanzenarten nutzt die gelb gefärbten Flavonoide als Blütenfarbstoffe. Weitere dienen wegen der virostatistischen, antibakteriellen und fungistatischen Wirkungen und ihrer Toxizität für Insekten auch als Schutzstoffe (202).

Die 4'-hydroxylierten Flavonole sind im Pflanzenreich sehr weit verbreitet. Untersuchungen der Blätter von 1000 Arten höherer Pflanzen haben gezeigt, dass in 56 % von ihnen Quercetin, in 48 % Kämpferol, in 10 % Myricetin und in 60 % diese drei Flavonole gemeinsam vorkommen (569). Apigenin, Luteolin und ihre Glykoside treten ebenfalls sehr häufig auf. Auch in zahlreichen zur menschlichen Ernährung und als Arzneidroge genutzten Pflanzen sind die genannten Flavonole und Flavone enthalten. Die in Positionen 5, 7 und 8 hydroxylierten Flavanderivate kommen sehr selten vor, Wogonin beispielsweise bei *Scutellaria baicalensis* GEORGI, die koreanische Wurzeldroge Wogon liefernd, und Primitin im Mehlstaub verschiedener Primulaceae, z. B. bei *Primula denticulata* SM.

Erkenntnisse zu Pharmakologie und Toxikologie von Flavonoiden wurden vorwiegend bei In-vitro-Untersuchungen gewonnen.



Name	Substitutionsnummer						
	3	5	7	8	3'	4'	5'
Galangin	OH	OH	OH				
Fisetin	OH		OH		OH	OH	
Kämpferol	OH	OH	OH			OH	
Quercetin	OH	OH	OH		OH	OH	
Rhamnetin	OH	OH	OCH ₃		OH	OH	
Myricetin	OH	OH	OH		OH	OH	OH
Quercitrin	ORha	OH	OH		OH	OH	
Rutin	ORut	OH	OH		OH	OH	
Norwogonin		OH	OH	OH			
Wogonin		OH	OH	OCH ₃			
Sexangularetin	OH	OH	OH	OCH ₃		OH	
Isowogonin		OH	OCH ₃	OH			
Primetin		OH		OH			
Apigenin		OH	OH			OH	
Luteolin		OH	OH		OH	OH	
3-Methylquercetin	OCH ₃	OH	OH		OH	OH	
3,3'-Dimethylquercetin	OCH ₃	OH	OH		OCH ₃	OH	

Rha = L-Rhamnopyranosylrest, Rut = (6-D- α -L-Rhamnopyranosyl)-D-glucopyranosylrest

Abb. 4-11: Toxikologisch bemerkenswerte Flavonoide (457)

In-vitro-Untersuchungen zur Pharmakologie

(☹) Einige Flavonoide wirken in vitro mutagen. Von 200 getesteten Flavonoidaglyka zeigten 30 im Ames-Test Mutagenität (482). Die meisten Untersuchungsergebnisse liegen zu Quercetin, Kämpferol und Galangin vor. Während Quercetin nicht nur in *Salmonella typhimurium*, sondern auch in verschiedenen tierischen Zellen mutagen aktiv war, überwiegen bei Kämpferol Schutzwirkungen gegen andere Mutagene. Für die mutagene Wirkung von Quercetin waren teilweise extrem hohe Konzentrationen erforderlich (1250 mg/kg KG in Knochenmarkzellen der Maus). Für Galangin wurden sowohl clastogene als auch anti-clastogene Wirkungen nachgewiesen (562).

In vielen Fällen erfolgen autooxidative Prozesse oder eine Aktivierung durch mikrosomale Enzymsysteme. Dabei kommt es zur Ausbildung chinoider Strukturen, die die Verbindungen zur Reaktion mit der DNA befähigen (225, 491, 536). Glykoside, z.B. Rutin, werden erst nach Glykosidspaltung aktiv (665).

Die in vitro beobachtete Zytotoxizität einiger Flavonoide, z. B. von Apigenin, Luteolin oder Quercetin (Abb. 4-11), wird darauf zurückgeführt, dass Flavonoide nach Aufnahme in Zellen den intrazellulären Spiegel an reaktiven Sauerstoffspezies erhöhen (359). Darüber hinaus sind sehr viele Flavonoide, z. B. Apigenin, Luteolin und deren Glykoside, in vitro als Enzyminhibitoren wirksam. Beeinflusst werden z.B. ATPase, cAMP-Phosphodiesterase, Proteinkinase C, Thyroidperoxidase und Hyaluronidase (145, 427).

In-vivo-Untersuchungen zur Pharmakologie

Die Bioverfügbarkeit von Flavonoidglykosiden ist gering. Sie werden durch die intestinale Mikroflora schnell hydrolysiert, die Aglyka werden rasch abgebaut. Als Abbauprodukte entstehen vor allem Hydroxytoluole, Hydroxyphenyllessigsäuren und Hydroxyphenylpropionsäuren, über deren pharmakologische Wirkung bisher nichts bekannt ist. Das Ausmaß des Abbaus dürfte von der Zusammensetzung der Darmflora abhängig sein. Bei einer durchschnittli-

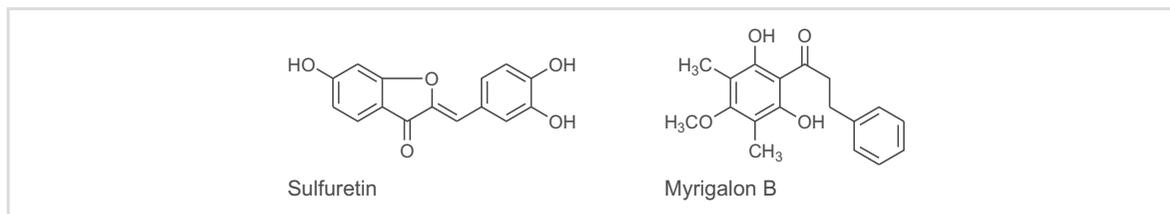


Abb. 4-12: Toxikologisch bemerkenswerte Aurone und Chalkone

chen Flavonoidgabe von 1 g/d werden nur etwa 50 mg resorbiert. Im Rahmen einer normalen Ernährung (bis zu 1 g Flavonoide/d beim Erwachsenen) ist eine signifikante akute Toxizität ausgeschlossen (167).

Auch (pro)karzinogene Wirkungen wurden in vivo nur sehr selten gefunden. In wenigen Versuchen förderte Quercetin in Ratten durch Nitrosomethylharnstoff induzierten Pankreaskrebs und durch Azoxymethan induzierte Kolonkarzinome (42, 456). Bei den meisten anderen Untersuchungen wurden eher antkarzinogene Wirkungen von Quercetin nachgewiesen (225, 514, 562). In Auswertung aller Studien hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) 1999 Quercetin als nicht karzinogen für den Menschen eingestuft (435).

Die bereits erwähnte Hemmung der Thyroidperoxidase durch Flavonoide, z. B. durch Kämpferol, und durch einige Isoflavanderivate (Genistein, Daidzein, siehe Kap. 4.6.3) kann in vivo die Schilddrüsenfunktion beeinflussen und einen Iodmangel verstärken. Der Verzehr von an Vitexin (8-C-Glucosyl-apigenin) reicher Hirse als Hauptnahrungsmittel soll am häufigen Auftreten von endemischem Kropf in Westafrika beteiligt sein (117, 514).

Das nach Einnahme eines wässrigen Extraktes von *Cupressus funebris* ENDL. bei einem Patienten beobachtete Nierenversagen wird auf in der Pflanze vorhandene, nicht näher definierte Flavonoide zurückgeführt (317).

Die therapeutische Anwendung von Flavonoiden bzw. flavonoidhaltigen Drogen beruht vorzugsweise auf ihrer auch in vivo nachweisbaren Fähigkeit zur Normalisierung der Kapillarpermeabilität und ihrer kardioaktiven Wirksamkeit. Als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe in der Nahrung werden sie wegen ihrer antioxidativen, antiulzerogenen und genoprotektiven Wirkungen positiv bewertet (435, 514). Ein durch Modulation von Transportmolekülen vermittelter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen ist nicht auszuschließen (632).

Toxikologisch bemerkenswerte Aurone und Chalkone

Ein Auron mit toxikologischer Bedeutung ist das **Sulfuretin** (Abb. 4-12), das meistens in Form des Gluco-

sids, Sulfurein, vorliegt. Es kommt in einigen Asteraaceae, Korbblütengewächsen, u. a. in *Cosmos sulphureus* CAV. und *C. bipinnatus* CAV. (siehe S. 66, Bild 4-12), vor, die unter der Bezeichnung Kosmee oder Schmuckkörbchen als Gartenpflanzen in vielen Ländern der Welt angebaut werden. Auch in Dahlia-Hybriden, Dahlien, Georginien, ist es enthalten. Beide Gattungen sind in Mittelamerika beheimatet (208).

▲ Sulfuretin ist ein Kontaktallergen, das bei sensibilisierten Personen Dermatitis auszulösen vermag (Ü 51).

Bei den **Myrigalonen A bis G** (Abb. 4-12) handelt es sich um Chalkonderivate aus den Früchten von *Myrica gale* L., Moor-Gagelstrauch (Myricaceae), einer in Kanada heimischen und volksmedizinisch verwendeten Pflanze. Die Myrigalone A, B und G entkoppeln in vitro die oxidative Phosphorylierung und hemmen die ATP-Synthese (358).

4.6.3 Isoflavanderivate

Allgemeines

Isoflavane sind Abkömmlinge des 3-Phenylchromans. In Analogie zu den Flavanderivaten teilt man sie nach dem Oxidationszustand des Ringes in Isoflavane, Isoflavanone und Isoflavone ein. Sie können frei oder glykosidisch gebunden vorliegen. Die mehr als 800 Vertreter haben ihren Verbreitungsschwerpunkt bei den Fabaceae (59). Viele von ihnen besitzen antimikrobielle, insektizide, nematizide oder phytotoxische Eigenschaften. Für den Menschen sind besonders die estrogenähnlichen Wirkungen von Interesse (118).

Phytoestrogene

Die Isoflavanderivate Formononetin, Genistein, Daidzein, Biochanin A und Cumeinanderivate, z. B. Cumestrol, sind partiell estrogen wirksam und werden als Phytoestrogene (PhytoSERM, SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators) bezeichnet (Abb. 4-13). Sie kommen u. a. vor in der Sojabohne, *Glycine max* (L.) MERR., in Klee-Arten, z. B. in Weißklee, *Trifolium repens* L. sowie Rotklee, *T. pratense*

L., und in der Saatluzerne, *Medicago sativa* L. (Fabaceae). Anlass ihrer Entdeckung war die hemmende Wirkung von an Phytoestrogenen reichem Futter auf die Fertilität von Schafen. Sie haben eine wesentlich höhere Affinität zu β -Estrogen-Rezeptoren, die sich vorzugsweise z.B. im Knochengewebe und in Gefäßwänden befinden, als zu α -Estrogen-Rezeptoren, die im Uterus überwiegen. In der Brustdrüse und im Gehirn sind beide Rezeptortypen etwa im gleichen Maße vorhanden. Im Unterschied zu α -Estrogen-Rezeptoren, die wachstumsstimulierende Wirkungen vermitteln, resultiert die Aktivierung β -estrogenen Rezeptoren vorwiegend in antiproliferativen Effekten (496, 535).

(⊗) Von toxikologischem Interesse sind die potentielle Genotoxizität von Isoflavonen, ihr Einfluss auf die Proliferation von Estrogen-abhängigen Tumorzellen und möglicherweise auch ihre hormonähnlichen Effekte. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse sind widersprüchlich. In vitro wurden sowohl fördernde als auch hemmende Effekte (bipolare Wirkung) gefunden (Übersichten: 562, Ü 23). In vivo wird die Wirkung der Isoflavone vermutlich vom physiologischen Estrogenspiegel der Frau beeinflusst. Es ist denkbar, dass sie als schwache Estrogene das in hohen Konzentrationen in der fruchtbaren Phase der Frau vorkommende endogene Estrogen von den Rezeptoren der Tumorzellen verdrängen, das Wachstum von Estrogen-abhängigen Tumoren also hemmen. In der postmenopausalen Lebensphase wirken sie dagegen selbst estrogen. Ob damit trotz des bevorzugten Angriffes an β -estrogenen Rezeptoren eine Förderung des Tumorwachstums verbunden sein kann, bedarf weiterer Untersuchungen.

Für **Genistein** wurden in einigen Zellmodellen, z.B. Mäuselymphomzellen, genotoxische Effekte nachgewiesen. An den clastogenen Effekten von Genistein ist die Hemmung der Topoisomerase II durch die Verbindung beteiligt (562). 14-tägige perorale Gabe von 20 mg/kg KG pro Tag an Mäuse ergab keine genotoxischen Wirkungen (Micronucleustest, Lit. 363).

Für **Daidzein** verliefen die meisten Genotoxizitätsuntersuchungen negativ. In V79-Zellen reduzierte es sogar die genotoxischen Effekte von Genistein (541). 50 mg/kg KG Genistein bzw. Daidzein, i.p. appliziert, induzierten bereits nach drei Tagen bei Mäusen einen Anstieg von „sister chromatid exchanges“. Andererseits schützte Vorbehandlung mit den Isoflavonen teilweise vor den mutagenen Wirkungen von 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen (176). Im Ames-Test waren Genistein und Daidzein (1 bis 500 μ g/Platte) unwirksam.

Dosisabhängige mutagene und genotoxische Effekte von **Cumestrol** wurden z.B. in V79-Zellen (vom Chinesischen Hamster) und humanen lymphoblastoiden Zellen nachgewiesen. 25 μ M induzierten Schwesterstrangbrüche und die Bildung von Micronuclei (310).

Hinsichtlich der Genotoxizität von Formononetin und Biochanin A sind uns keine Untersuchungen bekannt. Ob der in vitro gezeigte Angriff dieser beiden Substanzen am Arylkohlenwasserstoff-Rezeptor (AkR) von Bedeutung für ihre Wirksamkeit ist, bedarf weiterer Untersuchungen (676).

Die hormonähnlichen Effekte können sich möglicherweise während der Schwangerschaft negativ auf die Nachkommen auswirken. Im Tierversuch zeigte der männliche Nachwuchs von Ratten, die während Gestation und Laktation Genistein erhalten hatten, Zeichen einer „Entmännlichung“ (674, Ü 45).

In vivo müssen die Wirkungen der nach Glykosidspaltung entstehenden Metaboliten in die Betrachtungen einbezogen werden. Metaboliten von Daidzein, z.B. Equol, induzieren in Mäuselymphomzellen Micronuclei (520).

Trotzdem ist das Erreichen der für die genotoxischen Effekte notwendigen Konzentrationen an Phytoestrogenen in vivo unwahrscheinlich. Zu berücksichtigen ist auch die gegenseitige Beeinflussung von genotoxischen und antigenotoxischen Stoffen (z.B. Genistein und Daidzein) in einem Extrakt.

Am ehesten könnten Kinder gefährdet sein, die ausschließlich mit Sojamilch (17 bis 30 mg Iso-

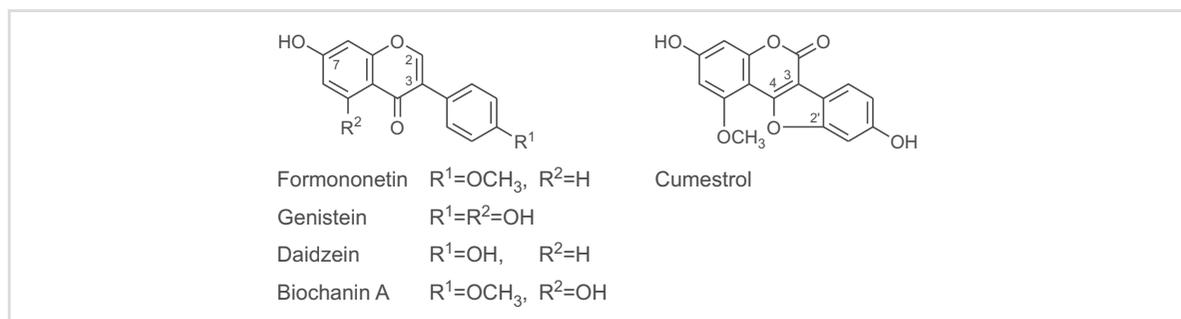


Abb. 4-13: Isoflavonoide

flavone/l) ernährt werden. In Untersuchungen zur Bewertung dieses Risikos war die wirksame Testkonzentration von Genistein (25 $\mu\text{mol/l}$) jedoch etwa 10-mal größer als die mittlere Konzentration im Plasma von vier Monate alten, nur mit Sojamilch ernährten Kindern (etwa 4 $\mu\text{mol/l}$, davon etwa 60 % Genistein, Lit. 310). Für diese Kinder könnte auch die Hemmung der Thyroidperoxidase durch Genistein und Daidzain (s. o.) relevant sein.

Die bisher vorliegenden Daten lassen keine negativen Auswirkungen einer Soja-Ernährung auf Wachstum und Entwicklung der Kinder erkennen (371). Weitere Untersuchungen sollten jedoch stattfinden (599). Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfiehlt, Sojanahrung nur bei begründeten Indikationen, z. B. bei einer angeborenen Lactoseintoleranz, zu verabreichen und in den ersten sechs Lebensmonaten ganz darauf zu verzichten (670).

Phytoestrogenreiche Präparate werden, meistens in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, oft zur Minderung klimakterischer Beschwerden und zur Senkung der in diesem Lebensalter steigenden Risiken für Osteoporose, Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen angewendet. Der Osteoporoseschutz gilt als wahrscheinlich. Hinsichtlich des Einflusses der Isoflavone auf hormonabhängige Tumoren sind weitere Untersuchungen notwendig (101, 562, Ü 23). Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung rät von der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln auf Grundlage von Isoflavonen ab (675). Die neuen Erkenntnisse zur physiologischen Bedeutung des β -estrogenen Rezeptors lassen dagegen nicht nur den Osteoporose-, sondern auch einen Tumorschutz wahrscheinlich erscheinen (496).

Rotenoide

Einige Isoflavanderivate besitzen spezifische Wirkungen. Aus toxikologischer Sicht erwähnenswert sind die Rotenoide, die durch Bildung von Heterozyklen am C₇-C₈ und C₂-C_{2'} des Isoflavanskeletts charakterisiert sind. Rotenon (Abb. 4-14) aus *Derris elliptica* (SWEET) BENTH. und anderen Derris-Arten (Fabaceae), in Australien beheimateten Pflanzen,

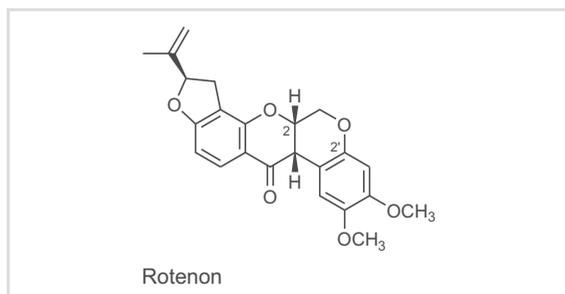


Abb. 4-14: Rotenoid aus Derris-Arten (Fabaceae)

hemmt in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6} M den Elektronentransport in der Atmungskette und ruft Krämpfe und Lähmungen hervor. Rotenon enthaltende Extrakte aus der Derriswurzel (Tubawurzel) wurden früher als Anthelminthika und zum Fischfang verwendet. Das ebenfalls zu den Rotenoiden gehörende 6'-O-D- β -Glucopyranosyldalphanol ist zytotoxischer Bestandteil von *Amorpha fruticosa* L., Scheinindigo (Fabaceae), einer von nordamerikanischen Indianern als Einstreu verwendeten Pflanze (330, 642).

4.7 Catechingerbstoffe

4.7.1 Allgemeines

Gerbstoffe sind schwach sauer reagierende, wasserlösliche Oligomere von Polyphenolen, deren Lösungen in der Lage sind, tierische Häute zu gerben, d. h. ihre Eiweiße so zu vernetzen, dass wenig quellbare, gegen mikrobielle Einflüsse weitgehend resistente Produkte, sog. Leder, entstehen. Aus Eiweißlösungen werden durch Gerbstoffe wasserunlösliche Eiweiß-Gerbstoff-Komplexe ausgefällt. Zu ihnen gehören Oligomere von Catechinen und Leukoanthocyanidinen, die sogenannten Catechingerbstoffe, und Ester von Gallussäure oder ihren Derivaten mit Monosacchariden, die Gallotannine. Gerbstoffe besitzen für ihre Produzenten Schutzfunktion gegenüber Mikroorganismen und tierischen Angreifern.

Catechine sind Flavan-3-ol-Derivate. Hauptvertreter dieser Gruppe sind die Diastereomerenpaare (+)-Catechin und (-)-Epicatechin sowie (+)-Gallocatechin und (-)-Epigallocatechin. Sie liegen frei, als Catechin- oder Gallocatechin-3-gallate, bisweilen auch als Glykoside vor. Leukoanthocyanidine sind Flavan-3,4-diole. Häufig auftretende Vertreter sind Leukocyanidin und Leukodelphinidin (Abb. 4-15). Epigallocatechingallat (Abb. 4-15) wird für die gesundheitsfördernden Eigenschaften von Grünem Tee (siehe Kap. 34.2.5) (mit)verantwortlich gemacht.

Bei Zerstörung von Catechine und/oder Leukoanthocyanidine enthaltenden Zellen oder bei ihrem natürlichen Absterben, z. B. in der Rinde, gehen die Catechine und Leukoanthocyanidine, enzymatisch oder durch Säuren katalysiert, durch oxidative Kuppelung in Oligomere oder Polymere über, die in den Positionen 4 und 8, 4 und 6, 8 und 6' oder 8 und 2' verknüpft sind (Abb. 4-16). Bis zu einem Polymerisationsgrad von etwa 6 sind die Oligomere wasserlöslich. Diese Oligomere sind die sogenannten Catechingerbstoffe, die auch als kondensierte Gerbstoff-

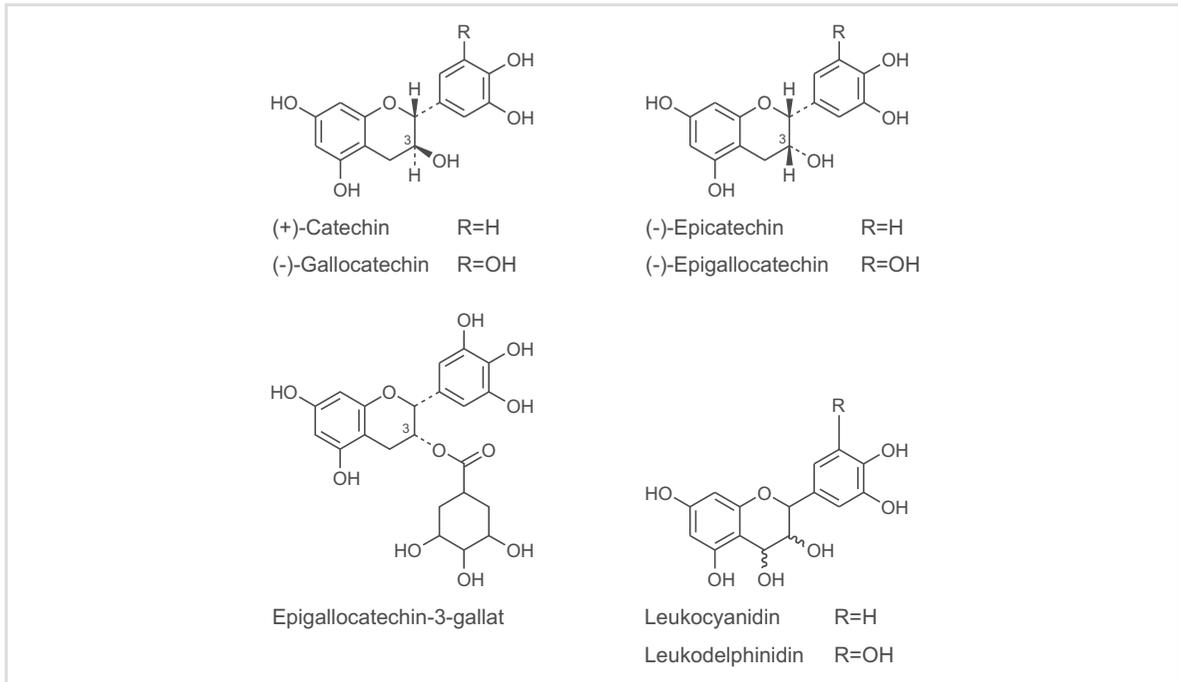


Abb. 4-15: Catechine und Leukoanthocyanidine

fe bezeichnet werden (144). Ihre phenolischen Hydroxygruppen und oxidativ entstandenen chinoiden oder semichinoiden Reste treten durch Wasserstoffbrückenbindung, Ionenbeziehungen und bei längerer Einwirkung auch durch kovalente Bindungen mit den freien Aminogruppen, Hydroxy- oder Carboxylgruppen, aber auch den Peptidbindungen von Eiweißen in Wechselwirkung. Auch apolare Wechselwirkungen finden statt. Durch diese Wechselwirkungen werden native Eiweißstoffe denaturiert und ausgefällt (669).

Mit Catechingerbstoffen zusammen oder allein treten Gallotannine auf, die auch hydrolysierbare Gerbstoffe genannt werden. Es sind mit Gallussäure oder Gallussäureoligomeren verknüpfte Monosaccharide oder Cyclitole (194, 669).

Bei den Braunalgen (Phaeophyta) übernehmen die Phlorotannine die Schutzfunktion gegenüber Mikroorganismen und tierischen Angreifern. Es sind über O- oder C-Brücken verknüpfte Oligomere des Phloroglucinols oder seiner Halogenderivate. Als Vertreter mit bekannter Wirkung sei das antioxidative Eckol (Abb. 4-17) aus *Ecklonia kurome* und *E. cava* genannt (161, 182, 183, 434, 650).

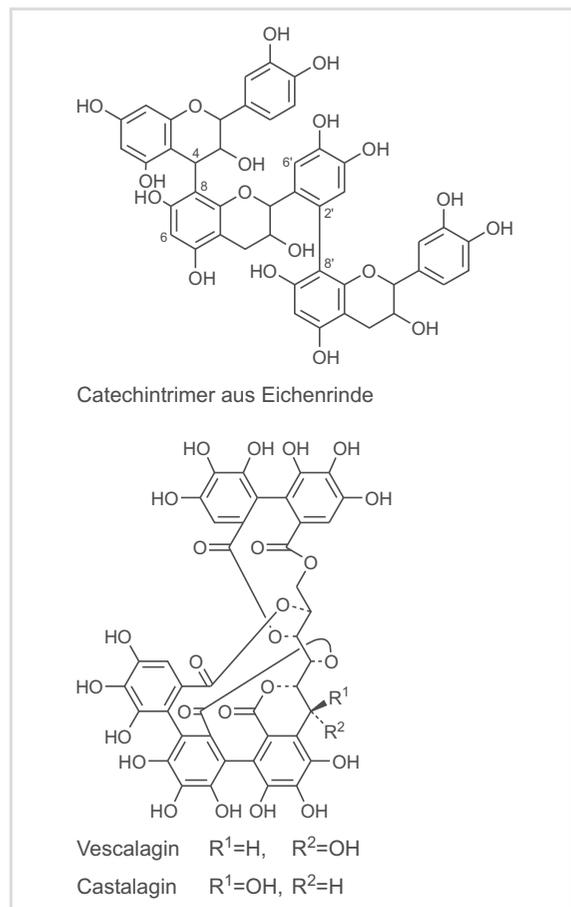


Abb. 4-16: Gerbstoffe aus Eichen (Quercus-Arten)

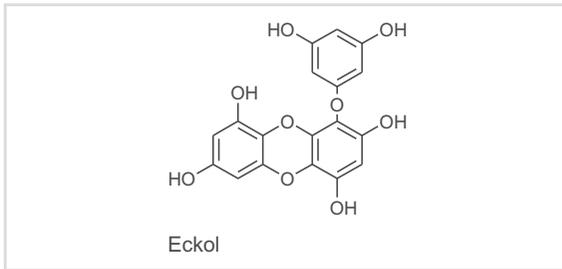


Abb. 4-17: Phlorotannin aus Braunalgen (Phaeophyta)

4.7.2 Toxikologie

Die Reaktion von Gerbstoffen mit Verdauungsenzymen des Menschen und der Tiere beeinträchtigt deren Verdauung ebenso wie die Reaktion der Gerbstoffe mit Eiweißstoffen der Nahrung. Auch die Resorption von Nahrungsbestandteilen wird gehemmt. Die Wechselwirkung mit Proteinen von Mund-, Magen- und Darmschleimhaut verringert darüber hinaus die Sekretion der Verdauungsenzyme und der Salzsäure des Magens. Eine Folge der Aufnahme gerbstoffreicher Nahrung ist das sogenannte Völlegefühl. Auch die Reaktion mit den Enzymen der Darmflora vermindert die Resorption von Nahrungsbestandteilen. Durch die Chelatbildung mit Eisenionen wird die Eisenresorption aus der Nahrung reduziert. Es resultieren antinutritive Effekte, bei Schädigung der Darmschleimhaut sind auch resorptive Wirkungen möglich (77, 185, 238, 350). Die Catecholgruppen können zu Chinonen oxidiert werden und auf diese Weise freie Radikale generieren, die prooxidative Effekte haben. In vivo wurde allerdings letztgenannte Wirkung bisher nicht nachgewiesen (437, 514).

Die Gefahren akuter Vergiftungen durch Gerbstoffe sind gering, da Nahrungsmittel mit hohem Gerbstoffgehalt wegen des „gerbenden“ Geschmacks von Mensch und Tier zurückgewiesen werden. Außerdem haben sich die Mengen an Verdauungsenzymen im Laufe der Evolution vervielfacht, um den negativen Effekt der Gerbstoffe auf die Verdauung weitgehend zu kompensieren. Als „no-observed adverse level“ von Epigallocatechingallat gelten 500 mg/kg KG/Tag (252). Die LD_{50} von Tannin, einem Gemisch aus Estern der Glucose mit Gallussäure und 3-Galloylgallussäure, beträgt für Mäuse 6000 mg/kg KG p. o. und 80 mg/kg KG i. v. (Ü 45).

Während akute Vergiftungen durch Gerbstoffe fast nur bei Tieren gefunden wurden, deren Futter einen sehr hohen Gerbstoffgehalt aufwies (94, 514), sind chronische Vergiftungen eher möglich. Am häufigsten treten Vergiftungen durch Aufnahme von Blättern und Früchten der Eiche („acorn poison-

ing“, „oak leaf poisoning“) auf. Für die Vergiftungen werden sowohl die Gerbstoffe als auch ihre Abbauprodukte, z. B. Pyrogallol, verantwortlich gemacht (468).

Die Gattung *Quercus*, Eiche (Fagaceae, Buchengewächse), die etwa 200 Arten umfasst, ist im Gebiet durch vier Arten vertreten: *Quercus robur* L., Stiel-Eiche (siehe S. 83, Bild 4-13), *Qu. petraea* (MATT.) LIEBL., Trauben-Eiche, und die selten vorkommenden Arten *Qu. pubescens* WILLD., Flaum-Eiche, sowie *Qu. cerris* L., Zerr-Eiche. Eine Vielzahl weiterer Arten wird als Zierbäume angebaut.

Eichen enthalten in allen Teilen Catechine, wobei in der Rinde offenbar vorwiegend präformierte oligomere Gerbstoffe vorliegen, in den lebenden Organen hingegen u. a. Catechine, Catechingallate, Catechinglykoside, dimere Proanthocyanidine, deren Gallate, Mono- bis Trigalloylchinasäuren, Galloylshikimisäure, Galloylglucose, Di- bis Pentagalloylquercitole und Ellagitannine (Derivate der Ellagsäure, dem Lacton der Hexahydroxydiphensäure, 2,2'-verknüpfte Digalussäure), z. B. Vescalagin und ähnliche Verbindungen (Abb. 4-16). Gehaltsbestimmungen an verschiedenen Eichen-Arten haben gezeigt, dass der Gehalt an gerbenden Substanzen in der Rinde 5 bis 20 %, in den Blättern bis 15 % und in den Keimblättern, die die Hauptmasse der Früchte ausmachen, 4 bis 9 % betragen kann (Ü 54). Bei der Lagerung von Wein in Eichenfässern können z. B. Ellagitannine in den Wein gelangen (477).

☠ Beim Menschen sind nach Verzehr einiger **Eicheln** keine Vergiftungserscheinungen zu erwarten. Bei Kindern, die Eicheln gern probieren, können gastrointestinale Reizerscheinungen auftreten. Wegen des adstringierenden Geschmacks werden meist nur wenige Eicheln gekostet (Ü 34, Ü 69, Ü 100).

🚰 Nach Aufnahme von nicht mehr als 3 Eicheln ist großzügig Flüssigkeit anzubieten, bei größeren Mengen kann Gabe von Aktivkohle sinnvoll sein (Ü 100).

🐾 Über Vergiftungen von Wild- und Weidetieren, besonders häufig von Rindern, durch größere Mengen von **Eicheln** oder **Eichenblättern** wird aus verschiedenen Erdteilen berichtet. Als Symptome, die meistens drei bis fünf Tage nach der Aufnahme beginnen oder Folge chronischer Aufnahme sind, treten Fressunlust, Diarrhoe oder Obstipation, Koliken und Zeichen einer Nierenschädigung auf. Todesfälle wurden beobachtet (257, 468, 544, 625, 626, 662).

🐾 Vescalagin wurde neben den strukturell ähnlichen Verbindungen Castalagin, Stachyurin und

Casuariin als einer der toxischen Inhaltsstoffe von *Thiloa glaucocarpa* EICHLER (Combretaceae) erkannt. *Th. glaucocarpa* ist ein Strauch, der im nordöstlichen Brasilien gedeiht und für eine sehr häufig auftretende Vergiftung des Weideviehs („ventaseca“) verantwortlich ist (257). Die subakut verlaufende Vergiftung tritt besonders häufig bei Rindern auf. Die Tiere zeigen ähnlich wie nach Vergiftungen durch Eichenblätter Verdauungsstörungen und Ödeme. Pathologisch sind Hämorrhagien und Nekrosen von Nierentubuli und Leberparenchym nachweisbar (257).

☛ Für Tierversgiftungen durch Blätter des **Rot-Ahorns**, *Acer rubrum* L. sollen Gallussäure und 2,3-Dihydro-3-dihydroxy-6-methoxy-4H-pyran-4-on verantwortlich sein. Bei Zebras in einem Zoo in den USA trat nach dem Fressen der Blätter hämolytische Anämie auf. Experimentell konnten Erythrozyten auch durch Extrakte aus *A. saccharum* MARSHALL, Zucker-Ahorn, und *A. saccharinum* L., Silber-Ahorn, geschädigt werden (60, 637).

Vescalagin und verwandte Verbindungen sind als Hemmstoffe der Topoisomerase II von therapeutischem Interesse (477).

4.8 Polyketide als Giftstoffe von Cyanobakterien (Cyanophyta)

4.8.1 Allgemeines

Cyanobakterien, Blaualgen, Cyanophyceae, sind einzellige, einzeln oder in faden- bzw. krustenförmigen Verbänden auftretende Lebewesen. Durch den Besitz von Chlorophyll, begleitet von den akzessorischen Pigmenten Phycocyan und z.T. auch Phycoerythrin (Phycobiliproteine), sind sie zur Photosynthese befähigte, somit autotrophe Organismen. Sie besitzen keinen echten Zellkern und einen Zellwandaufbau, der dem gram-negativer Bakterien ähnelt. Zellreihen, als Trichome bezeichnet, können auf feuchten Substraten kriechende Bewegungen ausführen. Die Blaualgen werden heute den Bakterien zugerechnet. Es sind etwa 2 000 Arten bekannt, die in Gewässern aller Art planktisch oder benthisch, auf feuchtem Erdboden, feuchten Steinen und Baumrinden sowie auch als Endophyten in Pflanzen oder Tieren leben, z.B. in Schwämmen und Manteltieren. Ihre Fähigkeit, an extremen Standorten, z. B. in sehr eutrophen, sauerstoffarmen Gewässern zu gedeihen sowie starke Schwankungen der Ionenkonzentration im Wasser, der Tem-

peratur, zeitweise Austrocknung und die Anwesenheit sich zersetzender organischer Substanzen zu ertragen, schafft ihnen in unserer belasteten Umwelt immer neue Lebensräume.

Die planktisch lebenden Arten sind durch Gasvakuolen fähig, ihre Tauchtiefe im Wasser den für sie optimalen Bedingungen anzupassen. Plötzliche Änderungen der Konvektionsbewegung der Gewässer oder Schädigungen der Cyanobakterien können zu Massenansammlungen an der Wasseroberfläche führen, die durch den Wind meistens in Ufernähe konzentriert werden. Dieses Phänomen wird als Wasserblüte (water bloom) bezeichnet. Wasserblüten bildende Gattungen sind u. a. *Aphanizomenon*, *Anabaena*, *Coelosphaerium*, *Gloeotrichia*, *Gomphosphaeria*, *Lynbya*, *Microcystis*, *Nodularia*, *Nostoc* und *Planktothrix* (*Oscillatoria*). Durch Aufnahme des Wassers von Seen, das mit den Exotoxinen oder mit den bei der Autolyse freigesetzten Endotoxinen der Cyanobakterien kontaminiert ist, kann es zu Massenvergiftungen von Fischen, Wasservögeln und Weidevieh kommen. Auch Menschen können betroffen sein. Besondere Gefährdung besteht, wenn das Wasser als Trinkwasser verwendet wird (Übersichten: 89, 90, 95, 115, 129, 481). Jedoch lassen sich, selbst bei Kenntnis der Artenzusammensetzung einer Wasserblüte, keine Aussagen über ihre Gefährlichkeit machen, da es neben toxinbildenden Stämmen einer Art auch toxfreie gibt.

Als Toxine kommen in Betracht: reine Polyketide (s. u.), Alkaloide (siehe Kap. 29.3, Kap. 31.5, Kap. 34.4), Aminosäuren (siehe Kap. 17.3.6), Lipopolysaccharide (siehe Kap. 39.1.2) und Peptid- und Proteotoxine, die in einem gemischten Biosyntheseweg mit Hilfe von Polyketidsynthasen und nicht ribosomalen Peptidsynthetasen gebildet werden (siehe Kap. 39.2).

Aus toxikologischer Sicht lassen sich die Gifte in Hepatotoxine, Neurotoxine, Dermatotoxine und endotoxische Lipopolysaccharide einteilen (Übersichten: 148, 362). Die Vergiftungssymptome variieren je nach Art der Wasserblüte stark. Im Vordergrund stehen beim Menschen allergische Erscheinungen, Reizwirkungen auf Haut, Schleimhäute und Atemwege sowie gastrointestinale und neurologische Störungen.

Wirkstoffe aus Cyanobakterien finden zunehmendes Interesse als potentielle Arzneistoffe, z. B. zur Behandlung von Tumorerkrankungen, andere werden als experimentelle Tools verwendet (390, 407, 408, 533). Einige Cyanobakterien, z. B. *Spirulina*-Arten und *Aphanizomenon flos-aquae*, sind Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln. Die Sicherung der Toxinfreiheit ist dabei dringend notwendig.