

Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) (Radiogardase®)

Leichter lassen sich die alten Bezeichnungen Ferriferrocyanid oder Preußisch-Blau aussprechen. Die Verbindung wird p.o. gegeben, aber nicht resorbiert und bindet Cäsium oder Thallium, das sich noch im Darm befindet oder in den Darm ausgeschieden wird. Ist die Magenentleerung gestört, muss das Mittel durch eine Duodenalsonde appliziert werden. Die bei Thalliumvergiftung herabgesetzte Darmperistaltik muss gefördert werden. Bei ausreichender Peristaltik gibt man eine Anfangsdosis von 3 g, danach zweistündlich 0,5 g.

Calcium-trinatrium-pentetat (Ditripentat®)

Die Verbindung ist nur noch für die Dekorporation von Transuranen (Plutonium, Americium, Curium) zugelassen. Sie bleibt im extrazellulären Raum.

- Bei "alternativ-medizinischem Gebrauch" ist mit Nekrosen an den Nierentubuli und mit Zinkmangelerscheinungen zu rechnen.

Kapitel 110

Toxikologie von Publikumsmitteln

Publikumsmittel sind Erzeugnisse, mit denen Menschen außerhalb der Arbeitswelt umgehen. Einige von ihnen können toxisch wirken. Die Erfahrung lehrt, dass es zur Vermeidung von Vergiftungen nicht ausreicht, Warnsymbole auf den Behältnissen anzubringen, sondern dass es besser ist, gefährliche Stoffe entweder gar nicht mehr zu produzieren (oder einzuführen) oder nur zur Verwendung durch Fachbetriebe zuzulassen, den Erwerb durch Laien aber zu unterbinden.

In dieser Richtung bewegt sich die nationale und europäische Gesetzgebung. Sehr gefährliche Stoffe wie das Herbizid Paraquat, stark wirksame Organophosphat-Insektizide, auch viele Organochlorid-Herbizide sind bereits vom Markt verschwunden, andere werden folgen.

Eine Übersicht über Vergiftungen auch durch Publikumsmittel hat das Bundesinstitut für Risikobewertung publiziert¹.

Zu den Publikumsmitteln zählen

- Mittel gegen Bakterien (Desinfektionsmittel),
- Mittel gegen Pilze (Fungizide),
- Mittel gegen Insekten (Insektizide),
- Mittel gegen Weichtiere (Würmer, Schnecken und Muscheln),
- Mittel gegen Nagetiere (Ratten, Mäuse, Wühlmäuse) (Rodentizide),
- Reinigungsmittel (Detergentien, Säuren und Laugen, Entkalker),
- "Hobby"-Mittel (Klebstoffe, Malerfarben, "Terpentin-Ersatz", Löt-Flüssigkeiten),
- Öle (Lampenöle, ätherische Öle),
- Gewürze.

Säuren und Laugen

Zu den überaus gefährlichen Verbindungen gehören nicht nur Salzsäure, Schwefelsäure und Natronlauge (meist als "Reinigungsmittel" gebraucht), sondern auch Ammoniak und konzentrierte Essigsäure. Reiniger, die 23 % Salpetersäure enthalten, sind in Deutschland verboten, aber der "Ameisenimport" aus dem Ausland ist nicht auszuschließen.

Rohrreiniger

Rohrreiniger enthalten Natrium- oder Kaliumhydroxid in hoher Konzentration und sind, wenn sie in den Mund gelangen, extrem gefährlich. Wie reine Natron- oder Kalilauge erzeugen sie eine Kolloquationsnekrose. Rohrreiniger werden in Flaschen mit einem "kindersicheren" Verschluss verkauft. Die Erfahrung lehrt, dass findige Enkel ihrer Oma zeigen können, wie man solche Verschlüsse öffnet.

Entkalker

Die zugelassenen Entkalker enthalten schwache organische Säuren und sind heute nicht mehr gefährlich.

Seifen, Tenside

Gefährlich ist das Einatmen von Schaum. Simeticon (flüssige Arzneizubereitungen, als Lefax Pump-liquid® oder Sab simplex®) ist ein Entschäumer, der – p.o. gegeben – die Schaumbildung beim Erbrechen und Schreien der Kinder verhindern kann.

Geschirrspülmittel

sind heute nur gefährlich, wenn sie Schaum bilden können.

Desinfektionsmittel

Zu den aggressiven Mitteln zählen Aldehyde, einige Phenolderivate, ferner starke Oxidantien wie Peressigsäure oder Natriumhypochlorit. Diese Desinfektionsmittel tragen Warnaufkleber. Sie verätzen die Haut und beim Verschlucken die Schleimhäute. Die Schäden werden ähnlich wie eine Säureverätzung behandelt.

Benzalkoniumchlorid ist ein Gemisch von quaternären Ammoniumverbindungen verschiedener Kettenlänge. Es wirkt gegen Bakterien, Pilze, Algen und Hefen, indem es sich mit seinen Alkylresten in den Zellmembranen löst und die Membranen permeabel macht. Es wird zur Flächendesinfektion verwendet, auch zur Algenbekämpfung in Schwimmbecken. In mehr als einprozentiger Lösung greift es die Schleimhäute an.

Organische Lösemittel

Ethanol, Isopropanol und Aceton werden folgenlos metabolisiert und verlangen, wenn in kleiner Menge eingenommen, in der Regel keine massive Therapie. Zur Therapie der Methanolvergiftung und Ethylenglykolvergiftung s. Kap. 107. In Haushalten mit Kindern sollten sich keine Publikumsmittel befinden, die Methanol oder Ethylenglykol (in Frostschutzmitteln) enthalten.

Lampenöle, Benzin, Paraffinöl

Das Trinken einer auch nur kleinen Menge Benzin, von leichtem Paraffinöl in Massageölen, vor allem aber von Lampenölen ("Petroleum") – bei Kleinkindern schon das Saugen am Docht einer Öllampe – führt zu

- schwerer Aspirationspneumonie. Mehrere Todesfälle sind bis in die Gegenwart hinein gemeldet! Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat hierzu ausführlich Stellung genommen und für Lampenöle eine streng restriktive Gesetzgebung eingefordert².

Ätherische Öle

Ätherische Öle werden nicht nur in der alternativen Medizin (Aromatherapie), sondern auch aus anderer Motivation offen in der Wohnung aufgestellt. Das Bundesinstitut für Verbraucherschutz hat zu den damit verbundenen Gefahren Stellung genommen³. Bewusstseinsverlust und Krämpfe sind Symptome der akuten Vergiftung. Sie wird symptomatisch behandelt. Länger dauernde Exposition: Die Verbindungen Safrol, Methyleugenol und Estragol stehen im Verdacht, Carcinogene zu sein.

Pestizide: Mittel gegen Pilze, Algen, "Unkräuter", Insekten, Milben, Würmer, Schnecken und Nagetiere

Nomenklatur: Es wirken Fungizide gegen Pilze, Algizide gegen Algen, Herbizide gegen Pflanzen, Insektizide gegen Insekten, Akarizide gegen Milben, Nematizide gegen Würmer, Molluskizide gegen Schnecken, Rodentizide gegen Nagetiere, Vermizide gegen Würmer.

Gemeinsames

- Viele Pestizide wirken nicht nur gegen *eine* Klasse von Lebewesen, können also z. B. gegen Algen *und* Pflanzen wirken.
- Die als Publikumsmittel zugelassenen Pestizide haben mit wenigen Ausnahmen eine geringe Toxizität beim Menschen, aber oft eine hohe Toxizität gegen erwünschte Pflanzen (Gartenblumen, Gemüse) und Tiere (Hunde, Katzen, Vögel, Bienen, Fische).
- Es gibt ungefähr 40 Substanzen, die in Publikumsmitteln zugelassen sind⁴, aber weit mehr als 40, die *nicht* in Publikumsmitteln enthalten sind, sondern nur in Arbeitsmitteln der Land- und Forstwirtschaft und in Präparaten für geprüfte Schädlingsbekämpfer. Zwar führt ihre Beschreibung hier zu weit, aber es ist notwendig zu wissen, dass diese Verbindungen zu schweren Unfällen führen können. Dies gilt besonders für Organophosphate mit hoher Toxizität und für Entwesungsgase. Entwesungsgase dürfen nur in zuverlässig geschlossenen Räumen (Laderäume von Schiffen und anderen Transportmitteln, Räume eines ganzen Gebäudes) eingesetzt werden, aber der Verschluss misslingt zum Beispiel, wenn übersehen wird, dass das Gebäude durch einen Kanal oder einen verschütteten oder geheimen Gang mit einem Wohngebäude in Verbindung steht. Schwere Vergiftungen mit Todesfolge sind vorgekommen.
- Pestizide, die in Deutschland für den Publikumsgebrauch nicht zugelassen sind, können durch "Ameisenhandel" über die Grenze kommen. Daran ist bei Vergiftungen von Migranten zu denken.
- Auch gegen Pestizide bilden sich Resistenzen. Beispiel: Resistenzbildung bei Ratten gegen Antikoagulantien von Dicumaroltyp.

Einzelstoffe

- ▶ Organophosphate (z. B. Dimethoat) und Carbamate (z. B. Methiocarb, Propamocarb). Siehe Kap. 63 zur Vergiftung durch Hemmstoffe der Acetylcholin-Esterase und die Therapie der Vergiftung.
- ▶ Antikoagulantien (z. B. Bromadiolon). Die Mittel werden in Fraßködern zur Nagetier-Bekämpfung

ausgebracht. Kleinkinder und Haustiere sind gefährdet. Die Wirkung setzt wie bei Phenprocoumon (Kap. 35) langsam ein. Je früher die Aufnahme wahrgenommen wird, desto erfolgreicher ist die Therapie mit Vitamin K. Bei fortgeschrittener Vergiftung hilft nur die Transfusion der fehlenden Gerinnungsfaktoren.

- ▶ Pyrethroide. Die Verbindungen werden therapeutisch zur Bekämpfung von Läusen und Krätzmilben eingesetzt und sind mit diesen Indikationen Arzneimittel. Zugelassen sind hier nur die Extrakte der nativen Pyrethroide aus Chrysanthemen-Blüten (mit Allethrin, Goldgeist forte[®]) und das synthetische Permethrin (in InfectoPedicul extra[®], Infectoscab[®], Strukturen:⁵). Die Pyrethroide mit erheblich höherer Potency dürfen nur gewerblich genutzt werden. – Pyrethroide werden von Menschen kaum durch die Haut aufgenommen, aber sie passieren sehr gut das Integument von Insekten. Sie binden in spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen, halten sie offen und verhindern so die Repolarisation von Neuronen. Pyrethroide sind Ester und werden von Menschen schnell hydrolysiert. Durch die schlechte Resorption und schnelle Metabolisierung sind Pyrethroide beim Menschen wenig toxisch, aber bei starker Exposition erzeugen sie auch bei Menschen Parästhesien und Krämpfe. Die Behandlung ist symptomatisch.
- ▶ Metaldehyd (Struktur:⁵). Metaldehyd tötet Schnecken und wird als Fraßköder ausgebracht. Ein einziges "Korn" wird im sauren Magensaft schnell zu Acetaldehyd hydrolysiert und zu Essigsäure oxidiert. Eine größere Menge erzeugt Erregung, Tremor, Ataxie, Hyperthermie, Speichelfluss, Erbrechen und Durchfall, bei Haustieren (Hunden) auch Krämpfe. Die Therapie ist symptomatisch.
- ▶ Zink- und Aluminiumphosphid. Die Verbindungen werden zum Begasen von Nagetiergängen (Wühlmausgänge, Mausgänge usw.) eingesetzt. Die Bodenfeuchtigkeit setzt Phosphorwasserstoff aus den Verbindungen frei. – Nach oraler Aufnahme wird aus den Salzen im Magen durch die Magensäure schnell der sehr toxische Phosphorwasserstoff freigesetzt, und der wird so schnell resorbiert, dass die Gabe von Aktivkohle oder Oxidationsmitteln in der

Regel zu spät erfolgt. Phosphorwasserstoff ist ein starkes Reduktionsmittel. Er hemmt u. a. die Cytochrom-c-oxidase, wodurch die Entstehung von Superoxidradikalen begünstigt wird. Die Radikale oxidieren Lipide in allen Zellmembranen, klinisch entwickelt sich ein Multiorganversagen.

Leitsymptom einer Phosphorwasserstoffvergiftung ist eine Hypotonie, die auf Dopamin-Infusion nicht anspricht. Bei leicht bis mittelschwer vergifteten Patienten treten Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Doppelsehen und Ataxie auf. Ein Antidot ist nicht bekannt.

- ▶ Glyphosphat ist das heute am häufigsten eingesetzte Herbizid. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind die kommerziellen Produkte nicht gefährlich. Suizidversuche (häufig im Ausland) haben jedoch zum Tod geführt⁶. Die Vergiftungssymptome sind unspezifisch: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindel, Tachypnoe, Oligurie. Tod durch zunehmende Hypotension. – Glyphosat wird kaum metabolisiert und mit 3,1 h HWZ renal unverändert ausgeschieden.

Kapitel 111

Toxine aus Einzellern (Bakterien, Dinoflagellaten)

Bakterien und Dinoflagellaten bilden Toxine, die bei mehrzelligen Lebewesen entweder auf Strukturen in der Plasmamembran oder auf intrazelluläre Strukturen wirken¹.

Toxine mit Wirkung auf Strukturen der Plasmamembran

Lipopolysaccharide (LPS)

aus gramnegativen Erregern aktivieren Makrophagen und Monocyten².

- ▶ Struktur³: Ein Polysaccharid endet in einem Disaccharid, dessen OH- und NH₂-Gruppen mit langkettigen Fettsäuren verestert sind. Diese Endstruktur heißt Lipid A. Unterschiedliche Erreger haben auch unterschiedliche LPS.
- ▶ Funktion: Lebende Erreger tragen die LPS als stabilisierende Elemente in ihrer Zellmembran und geben sie nicht aus der Membran ab. Erst bei Desintegration abgestorbener Erreger werden die LPS freigesetzt.
- ▶ Mechanismus und Wirkung: Die LPS kombinieren mit dem Serumprotein LBP, der Komplex besetzt auf der Zelloberfläche die beiden Proteine CD 14 und TRL4. TRL4 ist der signalgebende Rezeptor. Er startet eine maximale Aktivierung der Makrophagen und Monocyten. Große Mengen vieler Cytokine werden freigesetzt. Sie können einen septischen Schock auslösen.

Superantigene

aus grampositiven Erregern aktivieren T-Lymphocyten⁴ (siehe hierzu auch Kap. 39). Klinisch relevante Superantigene werden u. a. von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* produziert. Sie sind relativ klein (20-30 kDa), was für ihren Wirkungsmechanismus wichtig ist: Sie reagieren zunächst mit dem MHC II einer antigenpräsentierenden Zelle (auch mit einem MHC II, der noch kein Peptidfragment präsentiert), dann mit der V β -Struktur eines T-Lymphocyten,

Toxine mit Wirkung auf die Plasmamembran	Aktivierende Toxine	Lipololysaccharide, Superantigene, <i>E. coli</i> hitzestabile Toxine
	Porenbildende Toxine	Staphylokokken- α -Toxin, cholesterinabhängige Toxine
	Toxische Enzyme	Phospholipasen C aus <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Toxine aus maritimen Einzellern	Tetrodotoxin, Saxitoxin, Brevetoxine, Ciguatoxine, Maitotoxin, Azaspirazide, Palytoxin
Toxine mit intrazellulärer Wirkung	Toxine mit Wirkung auf die rRNA	Shigatoxin
	Toxine mit Wirkung auf die Proteinsynthese	Diphtherietoxin, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Exotoxin A, Botulinum C2-Toxin
	Toxine mit Wirkung auf die G-Proteine Rho	Botulinum C3-Toxin, <i>Clostridium difficile</i> -Toxin, <i>E. coli</i> -Toxine CNF1, CNF2 <i>Bordetella</i> -Toxin DNT
	Toxine mit Wirkung auf die G-Proteine G _s und G _{i,o}	Choleratoxin, <i>E. coli</i> -Toxin LT, Pertussistoxin
	Toxische Proteasen mit Wirkung auf synaptische Peptide	Tetanustoxin, Botulinum-Neurotoxine
	Toxine und Toxinkombinationen mit Mehrfachwirkung	Toxine aus <i>Bacillus anthracis</i> , Toxine aus Erregern mit Typ III-Sekretionssystem (bei Yersinien)

Tabelle 111.1. Ordnung der in diesem Kapitel vorgestellten Toxine aus Einzellern.

die kurze Brücke hält MHC II und T-Zellrezeptor dauerhaft eng beieinander. Folge ist eine starke Aktivierung von ca. 20% aller T-Lymphocyten mit massiver Ausschüttung von Cytokinen, vor allem von IFN- γ und TNF- α . Dies kann einen toxischen Schock auslösen. Die gastrointestinalen Symptome werden anders, nämlich durch

Freisetzung von Leukotrienen und Histamin ausgelöst.

Hitze stabile Toxine (ST)

aus *E. coli*, besonders STa. Die STa sind zwei chemisch ähnliche Peptide mit 18 oder 19

Aminosäuren⁵. Sie stimulieren eine Rezeptor-Guanylatcyclase in Darmepithelien. Der resultierende Anstieg von cGMP führt über die Aktivierung einer Proteinkinase zur starken Abgabe von Wasser und Elektrolyten in den Darm. Das Toxin ist (neben anderen) ursächlich an der Diarrhoe bei Kleinkindern und bei Fernreisenden beteiligt.

Porenbildende Toxine⁶

Diese Toxine werden u.a. von Staphylokokken (*S. aureus*), Streptokokken (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* und sehr vielen anderen Erregern als Monomere in die Extrazellulärflüssigkeit abgegeben. Sie bilden einen Kontakt mit Zellen aus⁷, danach wandern mehrere der so gebundenen Monomere zusammen und ordnen sich wie die Dauben eines Holzfasers zu einer röhrenförmigen Struktur ("barrel-like structure"), die durch die Plasmamembran hindurchreicht und eine Pore bildet. Abhängig vom Toxin sind die Poren unterschiedlich (1-50 nm) groß. Aus den angegriffenen Zellen strömen Ionen (und je nach Porengröße höhermolekulare Stoffe) aus, Wasser und toxische Peptide treten ein, die Zelle stirbt ab.

Toxische Enzyme⁸

Die wichtigen Verbindungen sind Phospholipasen C. Jede Bakterienspezies produziert ihre individuelle Phospholipase C, und nicht alle bakteriellen Phospholipasen C sind toxisch. Die toxischen werden in die extrazelluläre Körperflüssigkeit hinein freigesetzt. Alle hydrolysierten Phosphatidylcholin, die toxischen zusätzlich Spingomyelin, Phosphatidylethanolamin oder Phosphatidylserin. In niedriger Konzentration starten sie damit zuerst die Arachidonsäurekaskade und führen dadurch zur Freisetzung von Thromboxan und Leukotrienen. In ausreichend hoher Konzentration öffnen sie die Zellmembran unstrukturiert, d. h. es entstehen keine strukturierten Poren, sondern primitive Löcher.

- *Clostridium perfringens* α -Toxin und
- *Pseudomonas aeruginosa*-Toxin sind Phospholipasen C, die über diese Mechanismen wirken.

Toxine aus maritimen Einzellern (Bakterien und Dinoflagellaten)⁹

Diese Toxine werden von Menschen durch den Verzehr von Muscheln und Fischen aufgenommen, aber von Muscheln und Fischen *nicht* produziert, sondern von aquatischen Einzellern. Sie werden in der Nahrungskette angereichert und können in verschiedenen Spezies von Schalentieren und Fischen Konzentrationen erreichen, die für Menschen gefährlich sind.

- Diese Toxine hatten bis ungefähr 1990 für den europäischen Fisch- und Schalentiermarkt kaum Bedeutung. Das hat sich seither bedrohlich geändert, weil Toxin-tragende Fische und Schalentiere jetzt auch vor den europäischen Atlantik- und Mittelmeerküsten gefangen werden.

Tetrodotoxin

- ▶ Struktur:¹⁰
- ▶ Herkunft: Tetrodotoxin wird durch Erreger der Arten *Vibrio* und *Pseudomonas* gebildet. Die Erreger leben als Gäste (Saprophyten) auf vielen Meerestieren. Einige Wirts-Spezies von Schalentieren und Fischen sammeln das produzierte Tetrodotoxin und benutzen es als Angriffs- oder Abwehrwaffe. Menschen sind durch den Genuss der wohlschmeckenden Kugelfische gefährdet. Kugelfische können viel Tetrodotoxin enthalten – in den Ovarien besonders viel –, weshalb in Japan die Zubereitung durch eigens ausgebildete Köche erfolgt. Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass Kugelfische im Mittelmeer nicht vorkommen.
- Tetrodotoxin-tragende Kugelfische der Spezies *Lagocephalus sceleratus* wurden ungefähr ab 2005 vor den Mittelmeerküsten Israels, des Libanon, der Türkei, Griechenlands und 2011 vor der tunesischen Küste gefangen. Die Spezies ist durch den Suezkanal in das Mittelmeer eingewandert und breitet sich schnell aus. Schwere Vergiftungen sind bereits vorgekommen. Die Behörden der Anrainerstaaten haben die Köche der Fischrestaurants und die Meeresangler eindringlich gewarnt. Kennzeichen: Die Fische haben lange Frontzähne und heißen deshalb auch Hasenfisch oder Kaninchenfisch.

- ▶ Kinetik: Tetrodotoxin wird durch Kochen nicht zerstört und gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.
- ▶ Mechanismus: Tetrodotoxin bindet auf der Außenseite der Plasmamembran an spannungsabhängige Na^+ -Kanäle und verschließt sie. Die Kanäle auf Neuronen sind empfindlicher als die Kanäle auf dem Erregungsleitungssystem im Herzen.
- ▶ Vergiftung: Die tödliche Dosis für Menschen liegt bei nur 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG. Bei der Vergiftung ist der Patient bei vollem Bewusstsein, motorisch gelähmt, das Herz-Kreislaufsystem aber zunächst nur wenig beeinflusst. Vergiftete Patienten werden bis zur Wiederherstellung einer ausreichenden Spontanatmung beatmet. Zum Zeitpunkt der Diagnose hat das Toxin den Magen bereits verlassen; Aktivkohle p.o. ist indiziert.

Saxitoxin

- ▶ Herkunft: Saxitoxin wird an der amerikanischen West- und Ostküste von Cyanobakterien und Dinoflagellaten gebildet. Von europäischen Küsten gibt es keine Berichte aus moderner Zeit. Es wirkt wie Tetrodotoxin.
- ▶ Struktur und Sonstiges:¹¹.

Brevetoxine

werden im Golf von Mexiko von Dinoflagellaten der Spezies *Karenia brevis* gebildet, sind giftig für Fische und werden in Schalentieren angereichert. Brevetoxine *öffnen* spannungsabhängige Na^+ -Kanäle, weshalb z.B. an der neuromuskulären Synapse die Frequenz der Miniaturendplattenpotentiale zunimmt. Vergiftungen verlaufen in der Regel leicht.

Ciguatoxine

Ciguatoxin-tragende Fische kommen in unseren Breiten nicht vor, aber die Ciguatera-Vergiftungen sind weltweit die häufigsten Fischvergiftungen.

- ▶ Struktur, Mechanismus, Klinik:¹².

Maitotoxin

wird von den gleichen Dinoflagellaten wie die Ciguatoxine gebildet. Es öffnet Ca^{++} -Kanäle permanent.

Azaspirazine¹³

- ▶ Struktur:¹⁴.
- ▶ Herkunft: Azaspirazine werden durch Dinoflagellaten der Spezies *Protopteridinium crassis* gebildet. Schalentiere an den europäischen Atlantikküsten (Spanien, Frankreich, Niederlande, Irland, Nordengland, Norwegen), besonders aber die Speisemuschel *Mytilus edulis* reichern es an.
- ▶ Mechanismus: Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt, weil nicht genügend Substanz für entsprechende Untersuchungen verfügbar ist. Es hat den Anschein, dass eine Wirkung an Calciumkanälen am Anfang einer Reaktionskette steht.
- ▶ Vergiftung: Die Azaspirazine erzeugen eine schwere Gastroenteritis mit Nekrosen in der Lamina propria des Dünndarms und in lymphatischen Organen (Thymus, Milz). Azaspirazine stehen im Verdacht, cancerogen zu sein.

Palytoxin¹⁵

- ▶ Struktur:¹⁶.
- ▶ Herkunft: Palytoxin wird von Dinoflagellaten der Gattung *Protopteridinium* gebildet und von Korallen und Schalentieren angereichert. Es wurde in der östlichen Ägäis in Muscheln nachgewiesen. Es wird auch von Krustentieren (von „Meeresaquarianern“ gehalten) angereichert und bei Berührung abgegeben.
- ▶ Mechanismus: Palytoxin bindet an die Membran- Na^+/K^+ -ATPase und verwandelt sie in einen unspezifischen Kanal für einwertige Kationen. Dadurch verlieren die Zellen ihr physiologisches Na^+/K^+ -Ungleichgewicht. Eine Desorganisation des Actin wurde beobachtet.
- ▶ Vergiftung: Die Toxizität p.o. ist nicht bekannt, die parenterale Toxizität ist extrem (Bereich 25-100 ng/kg KG). Parenterales Palytoxin verursacht extreme Schmerzen.

Bakterielle Toxine mit intrazellulärer Wirkung

Die hier interessierenden Toxine sind Proteine.

Eintritt in die Zielzelle

- ▶ Direkte "Transfusion": Die Bakterien lagern sich an die Zielzellen an und schieben eine

röhrenförmige Struktur durch deren Plasmamembran in das Cytoplasma (Type III secretion system). Durch die Öffnung gelangen bakterielle Toxine (die an der Röhrenbildung nicht beteiligt ist) in die Zelle. *Pseudomonas aeruginosa*, Salmonellen (mehrere Spezies) und Yersinien (z.B. *Yersinia enterocolytica*) applizieren so ihre Toxine.

- ▶ Endocytose. Viele Toxine werden durch Endocytose in die Zelle transloziert. Sie nutzen mehrere Endocytosemechanismen. Die Toxine sind unverzweigte Proteine und bestehen aus drei Domänen – der Bindungsdomäne, der Translokationsdomäne und der Wirkdomäne. Die Domänen können unterschiedlich miteinander verbunden sein¹⁷. – Die Wirkdomäne ist von den beiden anderen Domänen deutlich abgesetzt. Beispiel: Bei den neurotoxischen Clostridientoxinen (Tetanustoxin, Botulinumtoxine, s. Kap. 64) ist die Wirkdomäne nach posttranslatinaler Modifikation nur noch durch eine Disulfidbrücke mit dem Bindungs&Translokationsteil verbunden, und nach Aufnahme des ganzen Moleküls wird intrazellulär die Disulfidbindung gelöst und damit die Wirkdomäne vom Bindungs&Translokationsteil getrennt. Wegen dieser und anderer "natürlicher" Trennungszeichen heißt die Wirkdomäne A-Kette (acting chain), der Bindungs&Translokationsteil B-Kette (binding chain). Wenn zwei Toxine A-Ketten mit gleichem Wirkungsmechanismus haben, aber B-Ketten mit unterschiedlicher Rezeptorspezifität, so werden sie auf unterschiedliche Zellen wirken und unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen.

Der Eintritt der Toxine in die Zelle erfolgt so langsam, dass vorhandene Antikörper (z.B. durch aktive Immunisierung erzeugt), die Toxine vor Eintritt in die Zelle neutralisieren können. Eine passive Immunisierung erfolgt hingegen meist erst nach Auftreten von Symptomen, also mit einer Verzögerung. Die injizierten Antikörper erreichen deshalb nur diejenigen Toxinmoleküle, die sich noch nicht im intrazellulären Raum befinden.

Allgemeiner Wirkungsmechanismus

Die Toxine wirken in den Zellen als Enzyme. Das hat zur Folge, dass schon ein einziges Toxin-

molekül, wenn es nur lange genug seinem Abbau entgeht, eine Zelle abtöten (Diphtherietoxin) oder außer Funktion setzen kann (Neurotoxine der Clostridien).

N-Glycosidasen mit Wirkung auf die rRNA: Shiga-Toxin

Shiga-Toxin hat durch eine Erkrankungswelle in Norddeutschland im Sommer 2011 große Aufmerksamkeit erfahren¹⁸, aber nicht alle dabei beobachteten Symptome sind allein auf Shiga-Toxin zurückzuführen, denn der verantwortliche *E. coli* O104:H4 hatte noch weitere Virulenzfaktoren¹⁹. Er trug nicht nur den STx2-Phagen für die Produktion von Shiga-Toxin²⁰, sondern zusätzlich ein Plasmid ähnlich dem Plasmid pAA der enteroaggregativen *E. coli*, das für mehrere Virulenzfaktoren kodiert, und in einigen Isolaten ein gegen Antibiotika schützendes Resistenzplasmid. Die Erkrankung war gekennzeichnet durch eine hämorrhagische Diarrhoe, das hämolytisch-urämische Syndrom, Störungen der ZNS-Funktion²¹, eine Thrombocytopenie und eine Aktivierung des Complementsystems auf der Höhe des Complementfaktors C3. Die Complementaktivierung erwies sich als prognostisch besonders ungünstig. Ihre Hemmung auf der Höhe von C5 durch Eculizumab (Kap. 39, Soliris[®]) hat die Prognose ad vitam erheblich verbessert²². – Shiga-Toxin wurde als Kampfstoff in Erwägung gezogen²³.

- ▶ Herkunft: Shiga-Toxin wird gebildet von *Shigella dysenterica* und von einigen *E. coli*-Stämmen.
- ▶ Struktur: Der Bindungs- und Translokationsteil besteht aus fünf gleichartigen B-Domänen, die ringförmig angeordnet sind. Eine einzige A-Domäne taucht in diesen Ring und ist darin gebunden. Solche Toxine heißen AB₅-Toxine.
- ▶ Mechanismus (Reaktionsschema Abb. 111.1.²⁴): Das Toxin wird mit den B-Domänen an ein Glykosphingolipid²⁵ gebunden, das nur bei einigen Spezies (auch beim Menschen, aber z.B. nicht bei Rindern) vorkommt und auf den Oberflächen von Endothelzellen residiert. Nach der Bindung wird es in frühe Endosomen aufgenommen, im sauren pH der endocytotischen Vesikel ändert es seine Konfiguration so, dass die toxische A-Domäne über

das Golgi-System und das endoplasmatische Retikulum in das Cytoplasma aufgenommen wird. Sie wandert bis zur rRNA und hydrolysiert dort die N-glykosidische Bindung des in Position 4324 stehenden Adeninribonucleotides. – Die Passage vom Golgi-System zum endoplasmatischen Retikulum kann durch Magnesiumionen gehemmt werden²⁶. Im Tierversuch wurden protektive Konzentrationen erreicht.

Toxine mit Wirkung auf die Proteinsynthese

ADP-Ribosylierung von EF 2 durch Diphtherietoxin, *Pseudomonas* Exotoxin A

- ▶ **Herkunft:** *Corynebacterium diphtheriae* ist ein grampositiver fakultativer Anaerobier, in dem ein Phage das Diphtherietoxin codiert. Der Erreger breitet sich durch Tröpfchen- und Schmierinfektion aus. Aktive Immunisierung schützt vor der Infektion. Wird sie in Krisenzeiten versäumt, steigen die Erkrankungszahlen schnell.
- ▶ **Struktur:** Diphtherietoxin besteht aus einer B-Kette und einer A-Kette, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind.
- ▶ **Mechanismus:** Das Toxin bindet an einen Rezeptor auf der Plasmamembran und wird in endocytotische Vesikel aufgenommen. In den sauren Vesikeln werden die Domänen getrennt, die A-Domäne ADP-ribosyliert im Elongationsfaktor EF 2 in der Position 715 ein modifiziertes Histidin, das Diphthamid (Reaktionsschema Abb. 111.2.²⁷). Damit ist die gesamte Proteinsynthese gehemmt.
- Das Exotoxin A von *Pseudomonas aeruginosa* hat den gleichen Wirkungsmechanismus, wird aber anders in die Zelle aufgenommen.
- Die ADP-Ribosylierung ist ein häufiger Wirkungsmechanismus. Wir finden ihn bei Diphtherietoxin, Botulinum C2-Toxin, Botulinum C3-Toxin, Cholera-toxin und Pertussistoxin.
- ▶ **Vergiftung:** Die Symptome der Diphtherie werden durch das Toxin ausgelöst. Im Nasen-Rachenraum bilden sich Pseudomembranen aus nekrotischer Schleimhaut und Blut, die zusammen mit der Schwellung die Atemwege verlegen können. Das Toxin wirkt auch auf die Haut

(Geschwüre), das Myocard und das ZNS.

- ▶ **Therapie:** Strenge Bettruhe, passive Immunisierung mit Antiserum (wird in Notfalldepots vorrätig gehalten). Penicillin i.v. wirkt bakterizid gegen die Erreger.

ADP-Ribosylierung von Actin durch Botulinum C2-Toxin

- ▶ **Herkunft:** Das Toxin wird von *Clostridium botulinum* Typ C und D gebildet.
- ▶ **Struktur:** Das Toxin besteht aus dem Wirkungsteil C2I und dem Bindungsteil C2II, die aber getrennt existieren und erst auf der Plasmamembran miteinander in Beziehung treten.
- ▶ **Mechanismus:** Das komplette Toxin wird durch Endocytose aufgenommen²⁸. Es ADP-ribosyliert Actin G (d.h. das Actin-Monomer)²⁹ am Arginin 177 (Reaktionsschema Abb. 111.7.⁴⁵). – Physiologisch: Actin-Monomere polymerisieren zum F-Actin, wobei am (+)-Ende Monomere angebaut und am (-)-Ende Monomere abgebaut werden (s. hierzu auch Kap. 101, die Ausführungen zu Vinca-Alkaloiden). Toxikologisch: Sobald am (+)-Ende ein ADP-ribosyliertes Monomer angebaut wird, ist die weitere Verlängerung des F-Actin-Polymers nicht mehr möglich. Der Abbau am (-)-Ende erfolgt aber weiter. In der Folge bricht die Actinstruktur zusammen.
- ▶ **Klinik:** Das Toxin erzeugt im Darm Blutungen und Nekrosen.

Toxine mit Wirkung auf Rho-Proteine

Übersicht in Abb. 111.3.³⁰:

Rho-Proteine³¹ sind G-Proteine. Es gibt mehrere Rho-Proteine, z.B. Rho A, Rho B, Rho C, Rac und Cdc42. Im Zustand Rho-GTP sind sie aktiv, d. h. sie treiben verschiedene biochemische Prozesse an. Im Zustand Rho-GDP sind sie inaktiv. Abb. 111.3.³⁰ zeigt den Kreisprozess der Aktivierung und Deaktivierung von Rho-Proteinen. Das Verhältnis von Rho-GTP zu Rho-GDP kann unter physiologischen Umständen dem jeweiligen Bedarf entsprechend gesteuert werden.

Toxine können die physiologische Funktion der Rho-Proteine auf mehreren Wegen stören. Die hier vorgestellten Toxine wirken auf folgenden Wegen:

- ▶ Das Toxin spaltet das Rho-Protein. Der Antrieb durch Rho-GTP bleibt deshalb aus. Beispiel: YopT aus *Yersinia enterocolytica*.
- ▶ Das Toxin deaktiviert die Effektorregion des Rho-Proteins. Der physiologische Antrieb durch Rho-GTP bleibt deshalb ebenfalls aus. In diese Gruppe gehören die *Clostridium difficile*-Toxine A und B³².
- ▶ Das Toxin beschleunigt den Übergang von Rho-GDP (inaktiv) zu Rho-GTP (aktiv). Beispiel: SopE aus *Salmonella typhimurium*.
- ▶ Das Toxin verhindert den Übergang von Rho-GDP nach Rho-GTP. Der physiologische Antrieb durch Rho-GTP bleibt deshalb aus. Beispiel: Botulinum C3-Toxin.
- ▶ Das Toxin verhindert die Katalyse von Rho-GTP zu Rho-GDP. Rho-GTP bleibt deshalb dauernd (konstitutionell) aktiv. In diese Gruppe gehören z. B. die von einigen *E. coli*-Stämmen gebildeten Toxine CNF 1 und CNF 2 und DNT aus *Bordetella*-Spezies.
- ▶ Das Toxin beschleunigt die Katalyse von Rho-GTP zu Rho-GDP und reduziert dadurch die Wirkungsdauer und das Wirkungsmaximum von Rho-GTP. So wirken YopE aus *Yersinia enterocolytica* oder SptP aus einigen *Salmonella*-Spezies.

Inaktivierung der Effektorregion durch *Clostridium difficile*-Toxine

Die *Clostridium difficile*-Toxine stellen wir als Beispiele vor. Übersicht:³³.

- ▶ Herkunft: *Clostridium difficile* ist ein grampositiver Anaerobier, der im Darm auch von gesunden Menschen lebt. Wenn seine Nahrungskonkurrenten durch Antibiotikatherapie reduziert werden, vermehrt er sich. Die Vermehrung wird auch durch Strahlentherapie, medikamentöse Tumorthherapie, Immunsuppression und HIV-Infektion begünstigt. Der Erreger bildet die Toxine A und B.
- ▶ Struktur: Die *Clostridium difficile*-Toxine sind einkettige Toxine mit den drei Domänen für die Bindung (C-Terminus), Translokation und Wirkung (im N-Terminus).
- ▶ Mechanismus: (Der hier beschriebene Wirkungsmechanismus der beiden Toxine erklärt die zytotoxische Wirkung, aber weniger über-

zeugend die Entzündung und Zunahme der Sekretion im Darm). Die Toxine werden durch clathrin-abhängige Endocytose aufgenommen und in das Cytoplasma transloziert³⁴. Dort glykosylieren sie Threonin37 in Rho A, Threonin35 in Rac und Cdc42 (Reaktionsschema in Abb. 111.5.³⁵). Da das Threonin in der Effektorregion der Rho-Proteine liegt³⁶, werden die physiologischen Rho-Wirkungen blockiert.

- Die gleichen Wirkungen hat das letale Toxin von *Clostridium sordellii* (beteiligt an der Entstehung des Gasbrandes). Zusätzlich kann es auch das G-Protein Ras angreifen³⁷.
- ▶ Klinik: Die Toxinwirkung führt zur pseudomembranösen Colitis. Die Erkrankung tritt vornehmlich in Krankenhäusern auf.

Stabilisierung von Rho-GDP durch Botulinum C3-Toxin

Botulinum C3-Toxin ist ein Einketten-Toxin ohne offensichtliche Domänentrennung. Es wird mit einem noch unbekanntem Mechanismus in die Zellen aufgenommen und wirkt dort³⁸. Nur das vollständige Toxin (und keins seiner bekannten Fragmente) ist in der Lage, Rho-Proteine im Status Rho-GDP zu fixieren. Dies geschieht durch ADP-Ribosylierung des Asparagin41 in Rho A (Reaktionsschema Abb. 111.4.³⁹).

Zu den Wirkungen von Botulinum C3-Toxin gehört eine Aktivierung der Regeneration von verletzten peripheren Nerven⁴⁰. Diese Wirkung kommt aber auch einem seiner Peptidfragmente zu, von dem eine ADP-Ribosylierung nicht erwartet werden kann⁴¹.

Stabilisierung von Rho-GTP durch Toxine aus *E. coli* und *Bordetella*-Spezies

- ▶ Herkunft: Die Toxine Cytotoxic necrotizing factor CNF1 und CNF2⁴² werden von *E. coli*-Stämmen gebildet.
- ▶ Struktur: Die CNF sind einkettige Toxine, ihre Wirkdomäne liegt im C-terminalen Ende⁴³.
- ▶ Mechanismus: Die CNF werden durch Endocytose aufgenommen. Sie desaminieren das Glutamin63 bei Rho A bzw. das Glutamin61 bei Rac und Cdc42 (Abb. 111.6.⁴⁴). Danach können die Rho-Proteine nicht mehr von ihrer aktiven GTP-Form in die inaktive GDP-

Form übergehen und bleiben konstitutionell aktiv. Dies führt besonders zu einer Zunahme der Actinpolymerisation und zur Hemmung des Zellzyklus auf der Stufe G₂/M. Die Kontraktion der vermehrten Aktinfilamente sowohl im Cytoskeletton als auch unter der Plasmamembran führt zur Öffnung der tight junctions zwischen den Zellen. Die Toxine wirken auch auf das Immunsystem und fördern Entzündungsprozesse.

- Dermonecrotic toxin DNT wird von *Bordetella*-Spezies gebildet. Es hat die gleiche Wirkdomäne wie die CNF, wird ebenfalls durch Endocytose aufgenommen und reagiert mit demselben Glutamin, allerdings herrscht eine Transglutaminierung mit Polypeptiden, die Lysin enthalten, vor (Reaktionsschema Abb. 111.6.⁴⁴).

ADP-Ribosylasen, die auf G_s- und G_{i,o}-Proteine wirken

Nicht nur Rho-Proteine, sondern auch G_s- und G_{i,o}-Proteine werden von Toxinen angegriffen.

Stabilisierung von G_s-GTP: Choleratoxin, LT-Toxine

- ▶ Herkunft: *Vibrio cholerae* ist ein fakultativ anaerober gramnegativer Erreger, der den toxin-codierenden Bakteriophagen CTX Φ in sein Genom integriert hat. Die Übertragung auf Menschen erfolgt überwiegend mit unsauberem Trinkwasser. Die Erkrankung trat in Europa noch zur Zeit Heinrich Heines in Hamburg auf. Heute brechen Cholera-Epidemien z.B. nach Überschwemmungen und in Katastrophengebieten aus (2011 in Bangladesh, Indien, Ghana, Haiti).
- ▶ Struktur: Der Bindungs- und Translokationsteil von Choleratoxin besteht aus fünf gleichartigen B-Domänen, die ringförmig angeordnet sind. Eine einzige A-Domäne taucht in diesen Ring und ist darin gebunden. Solche Toxine heißen AB₅-Toxine.
- ▶ Mechanismus: Choleratoxin bindet mit seinem B-Teil an das Sialogangliosid GM₁ in der Zellmembran. Es wird danach durch Endocytose aufgenommen und an das endoplasmatische Retikulum/Golgi-System wei-

tergegeben. Bei dieser Passage wird das Toxin aufgetrennt und die aktive Domäne in das Cytoplasma transloziert. Dort katalysiert sie die ADP-Ribosylierung des Arginin187 in der α -Untereinheit von G_s-GTP (Reaktionsschema Abb. 111.7.⁴⁵). Danach kann G_s-GTP nicht mehr in die inaktive GDP-Form übergehen und bleibt konstitutionell aktiv. Der starke Anstieg von cAMP führt über eine Reaktionskette zur Abgabe großer Mengen von Chlorid in den Dünndarm. Der Chlorid-Ausstrom wird passiv begleitet vom Ausstrom von Wasser und Elektrolyten.

Ähnlich, aber schwächer als Choleratoxin wirken die hitzelabilen Toxine LT von *E. coli*, die Auslöser der "Reisediarrhoe" ("Montezumas Rache") sind.

- ▶ Klinik: Symptome der Cholera sind schwerer Brechdurchfall, Entleerung reiswasserähnlicher Stühle, Exsiccose, Verwirrtheit und Koma. Für die Therapie am wichtigsten ist die i.v. Infusion von Elektrolytlösungen zum Ausgleich der Wasser- und Elektrolytverluste. Über den Nutzen von Ciprofloxazin und Azithromycin wurde positiv berichtet.

Stabilisierung von G_{i,o}-GDP: Pertussistoxin

- ▶ Herkunft: *Bordetella pertussis*, die Erreger des Keuchhustens, sind gramnegative aerobe Stäbchenbakterien. Sie sind hochinfektiös. Die Erkrankung wird durch Tröpfcheninfektion verbreitet. Die Symptome (Fieber, z. T. extremer Husten) werden durch Proteine ausgelöst, die von den Erregern produziert werden. Eine Impfung ist möglich.
- ▶ Struktur: Hauptwirkstoff ist Pertussistoxin, ein Einketten-Toxin. Es hat vier Bindungs- und eine Wirkungsdomäne.
- ▶ Mechanismus: Pertussistoxin wird durch Endocytose aufgenommen und durch das Golgi-System und das endoplasmatische Retikulum bewegt. Dabei wird die A-Domäne (in der S1-Untereinheit) vom Bindungsteil getrennt und in das Cytoplasma transloziert. Dort katalysiert sie die ADP-Ribosylierung des Cystein im C-Terminus von G_{i,o}-GDP⁴⁶. Dadurch ist die Aktivierung von G_{i,o} durch Rezeptorwirkung nicht mehr möglich, G_{i,o}-GTP kann nicht

mehr gebildet werden. Dies bedeutet einen Ausfall der Inhibition durch $G_{i,o}$ -gekoppelte Rezeptoren.

Toxin-Proteasen mit Wirkung auf synaptische Peptide

Clostridien-Neurotoxine Siehe Kap. 64

Toxine und Toxinkombinationen mit Mehrfachwirkung

Milzbrand-Toxin⁴⁷

- ▶ Herkunft: *Bacillus anthracis* produziert drei Proteine:
 - PA 83 (protektives Antigen) enthält die Bindungs- und Transformationsfunktion,
 - LF (letaler Faktor) enthält eine Wirkdomäne,
 - EF (Ödem-Faktor) enthält eine andere Wirkdomäne.

▶ Besonderheiten.

Die erste Besonderheit besteht mithin darin, das *Bacillus anthracis* mit zwei Toxinen angreifen kann. LF ist ein proteolytisches Enzym (Zinkprotease). Es spaltet die MAP-Kinase-Kinasen MEK 1 und MEK 2 zwischen den Aminosäuren Pro8-Ile9 und Pro10-Arg11. Das führt zur Apoptose der Zellen. Hingegen funktioniert EF nach Bindung von Calmodulin als eine nicht abschaltbare Adenylylcyclase. Ein Zellödem durch vermehrten Wassereintritt ist eine der Folgen.

Die zweite Besonderheit besteht darin, dass die Komponenten PA83, LF und EF nicht miteinander verbunden sind. Wie kommen dann LF und EF in die Zellen?

Zuerst bindet PA83 an einen seiner Rezeptoren (TEM8 oder CMG2). Ein Oberflächenenzym (Furin) der so besetzten Zelle trennt ein Schutzpeptid ab, es entsteht das verkürzte PA63. Sieben PA63 treten zu einem ringförmigen Heptamer $(PA63)_7$ zusammen. Jetzt binden LF und EF an $(PA63)_7$, wobei alle denkbaren Kombinationen möglich sind: 4 EF & $(PA63)_7$, 1 EF & $(PA63)_7$ & 3 LF, ... 3 EF & $(PA63)_7$ & 1 LF, $(PA63)_7$ & 4 LF. Die fertigen Kombinationen werden mit clathrin-abhängiger Endocytose in die Zielzelle aufgenommen. Der abfallende pH im endocytotischen Vesikel

veranlasst massive Konformationsänderungen der Proteinkomponenten, in deren Folge $(PA63)_7$ die EF und LF freigibt und eine Pore in der Vesikelmembran bildet. Der pH-Gradient zum Cytoplasma treibt die EF und LF aus dem Vesikel.

- ▶ Klinik: Verschiedene Staaten haben versucht, Milzbrandsporen zu biologischen Kampfmitteln zu entwickeln⁴⁸. Im Vergleich zu den niedermolekularen Kampfgasen waren aber die Produktionskosten zu hoch. Dies hat nach bisherigen Erkenntnissen auch terroristische Vereinigungen von der Herstellung abgehalten.
 - Milzbrand tritt in drei Formen, nämlich als Haut-(Wunden-)Milzbrand, Lungenmilzbrand und Darmmilzbrand auf. Symptome sind Husten, Atembeschwerden, hohes Fieber, auf der Haut sogenannte Milzbrandkarbunkel. Die aktive Immunisierung ist möglich und wurde bei Soldaten durchgeführt. Der Erreger ist, wenn er nicht genetisch manipuliert wurde, gegen viele Antibiotika, u. a. gegen Penicillin G und Ciprofloxazin, empfindlich. Die Beseitigung der Erreger unterbricht aber nur den "Nachschub" an Toxinkomponenten.

Toxine aus Erregern mit Typ III-Sekretionssystem

Die bekanntesten Produzenten sind *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolytica* und *Yersinia pseudotuberculosis*. Bei dieser Erregergruppe werden durch das (phagencodierte) Sekretionssystem bis zu 6 Virulenzfaktoren in die Wirtszelle transloziert, wodurch es schwierig wird, einem bestimmten Krankheitssymptom einen bestimmten Virulenzfaktor (Toxin) zuzuordnen.

- Beispiel: *Yersinia enterocolytica*⁴⁹. Diese Yersinien bilden das Typ-III Sekretionssystem Ysc und in einigen Stämmen zusätzlich ein zweites System Ysa. Die für Ysc kodierenden Stämme translozieren 6 (!) Virulenzfaktoren. Am besten untersucht ist Yop E. Er wirkt im Zyklus der Rho-Proteine (Rho A, Rac 1, Cdc42, s. u. bei Rho-Proteinen). Dort beschleunigt Yop E direkt die Dephosphorylierung von Rho-GTP zu Rho-GDP.

Kapitel 112

Pathogene Pilzarten

Außer "Giftpilzen" gibt es noch andere pathogene Pilzarten. So wirkt der Kahle Krempling (*Paxillus involutus*) nicht durch ein Toxin, sondern durch ein Antigen, und die pathogenen Faktoren von Pilzen wie *Cortinarius splendens* (Schöngelber Klumpfuß) sind unbekannt.

Es gibt in Europa nicht viele pathogene Pilzarten, aber allein wegen der Verwechslungsgefahr von gefährlichen mit ungefährlichen Pilzen gilt als Grundregel

● **Sammle nur Pilze, die du in allen Merkmalen von Hut und Stiel genau kennst!**

Es gibt zur Zeit (2013) keine überregionale Pilzberatungsstelle, an die man eine mit dem Mobiltelefon oder der Digitalkamera aufgenommene Bilderfolge von Pilzen einer Art mit der Bitte um schnelle telefonische Antwort schicken kann. Es gibt regionale Pilzberatungsstellen, die aber nicht rund um die Uhr beraten. Die Pilzberatungsstelle einer Region erfährt man telefonisch bei der Toxikologischen Abteilung des Krankenhauses Rechts der Isar, Telefon 089 19240, oder bei der regionalen Giftinformationszentrale, oder unter dem Stichwort "Pilzberatung" mit einer Suchmaschine im Internet. Eine Bild-Übersicht mit Beschreibung steht im Internet¹. In den folgenden Einzeldarstellungen sind für Bilder der Pilzarten weitere Internetadressen angegeben. Diese Bilder haben Beispielcharakter und genügen *nicht* zur Bestimmung einer Pilzart. Zur Bestimmung eignen sich Bücher mit guten Abbildungen und ausführlicher Beschreibung der morphologischen Merkmale, des Färbungsverhaltens nach Drücken auf Hut und Stiel und nach dem Ernteschnitt, der Bodenmerkmale, des regionalen und des jahreszeitlichen Vorkommens.

Pilze, die Amatoxine enthalten

Literatur:²

► Pilze

- Grüner Knollenblätterpilz, *Amanita phalloides*, Bilder:³.
- Kegelhütiger Knollenblätterpilz, *Amanita virosa*, Bild:⁴.

- Weißer oder Frühlings-Knollenblätterpilz, *Amanita verna*, Bild:⁵.
- Gifthäubling, Nadelholzhäubling, *Galerina marginata*, Bilderserie:⁶.
- Giftschirmling, *Lepiota citrophylla*, Bild:⁷.
- Strukturen: Die acht bekannten Amatoxine⁸ sind bicyclische Octapeptide (Formelbeispiel für α -Amanitin:⁹).
- Kinetik: Amatoxine werden weder durch Kochen noch durch die Enzyme im Verdauungstrakt zerstört. Über die Resorption und Bioverfügbarkeit bei Menschen ist naturgemäß nichts bekannt, aber die Menge von α -Amanitin in *einem* Knollenblätterpilz erreicht bereits den Bereich der tödlichen Dosis von $\leq 0,1$ mg/kg KG. Weil die Amatoxine gut wasserlöslich sind und ihre Bewegung mit organischen Anionentransportern durch Zellmembranen hindurch gezeigt wurde, ist die Annahme gerechtfertigt, dass auch die Resorption mit Hilfe von Transportern erfolgt. – Als gut wasserlösliche Verbindungen haben die Amatoxine wahrscheinlich ein geringes Verteilungsvolumen, aber sie werden speziell in Zellen angereichert, die den organischen Anionentransporter OATP 1B3 exprimieren, besonders in Hepatocyten. Die Konzentration der Amatoxine ist auch erhöht in Enterocyten, ferner in Tubuluszellen, weil Amatoxine tubulär rückresorbiert werden, und in einigen Arten von Tumorzellen. – Amatoxine werden nicht metabolisiert, sondern über den Urin und die Galle unverändert ausgeschieden. Sie werden sowohl renal-tubulär als auch intestinal rückresorbiert. Sie sind zwei Tage nach Ingestion zum größten Teil ausgeschieden, aber bis zu fünf Tagen nach der Ingestion nachweisbar.
- Mechanismus: α -Amanitin hemmt in Eukaryonten die DNA-abhängige RNA-Polymerase II und damit die Bildung der mRNA und die Proteinsynthese.
- Vergiftung: Vergiftungen durch amatoxinhaltige Pilze sind die Pilzvergiftungen mit der höchsten Letalität und machen mehr als 90% aller Pilzvergiftungen aus. Für die Vergiftung maßgebend sind die Amatoxine. Das in den Pilzen ebenfalls enthaltene Phalloidin hat keine klinische Bedeutung. Die Therapie soll so schnell wie möglich begonnen werden, auch

- bei "Mit-Essern", die noch keine oder nur schwache Symptome haben.
- ▶ Verlauf: Die Latenzzeit der Vergiftung ist die längste aller Pilzvergiftungen.
 - *gastrointestinale Phase (12-24 h nach der Pilzmahlzeit)*. Schwere choleraähnliche Durchfälle und Erbrechen, dadurch Wasserverlust und Störungen des Mineralhaushaltes, besonders Hypokaliämie.
 - symptomarme Latenzphase (24-48 h nach Pilzmahlzeit).
 - *hepato-renale Phase (48-72 h nach Pilzmahlzeit)*. Ikterus, Albuminämie, die Durchfälle werden blutig. Die Leberfunktionsproben sind hochgradig pathologisch, die Blutgerinnung ist durch Ausfall der Synthese von Gerinnungsfaktoren gestört, die Hypoglykämie kann zu Krämpfen führen. Die hepato-renale Phase kulminiert um den 5. Tag, die Rückbildung erfolgt danach in wenigen Tagen.
 - ▶ Diagnose aus:
 - Anamnese. Wo und wann wurden die Pilze gesammelt? Wie sahen die Pilze aus? (Bilder demonstrieren). Wann wurde die Pilzmahlzeit eingenommen? Welche anderen Personen haben daran teilgenommen? Welche Beschwerden haben diese Personen?
 - Klinischer Befund (s. o. unter Verlauf). Bei positiver Anamnese und verdächtigem klinischen Befund wird die Therapie unter der Verdachtsdiagnose "Vergiftung durch Knollenblätterpilze" eingeleitet. Der Nachweis der Amatoxine dient der *nachträglichen* Bestätigung der Diagnose und ist *nicht* Voraussetzung für die Einleitung der Therapie.
 - Nachweis der Amatoxine:
 - aus den Fragmenten roher Pilze mit Wielands Test: Man zerdrückt das abgespülte Fragment auf dem unbedruckten Rand einer Tageszeitung, trocknet den Fleck (Föhn), beträufelt mit konzentrierter Salzsäure (> 8 molar) und sieht nach 10 min einen blauen Fleck, wenn der Test positiv ist.
 - Nachweis aus dem Blutplasma, Serum oder Urin mit einem ELISA¹⁰.
 - mikroskopische Untersuchung roher oder erbrochener Pilzreste (meist fehlt eine Person mit der notwendigen Sachkenntnis).
 - Präsentation roher Pilze auf der Pilzberatungsstelle.
 - ▶ Therapie: Wegen der langen Latenzzeit zwischen der Pilzmahlzeit und dem Beginn der Symptome kommt eine Magenspülung in der Regel zu spät. Wenn bereits choleraähnlichen Durchfälle bestehen, genügen sie zur Entfernung der gegessenen Pilze aus dem Darm. Die Rückresorption der Amatoxine aus dem Darm kann unterbrochen werden durch Gabe von Aktivkohle, danach durch Absaugen der Galle über eine Duodenalsonde. Der Wasser-, Elektrolyt- und Glukosebestand muss nach den Regeln der allgemeinen Intensivtherapie normalisiert werden. Erst danach ist die Reduktion der tubulären Rückresorption durch Beschleunigung der Diurese zu erwägen. – Die Wirksamkeit einer Hämodialyse ist nicht gesichert. Die früher geübte Hämo-perfusion wird nicht mehr empfohlen, weil ihr Nutzen nicht erwiesen wurde und weil durch die gestörten Gerinnungsparameter erhebliche Probleme entstehen.
- "Antidote": Für N-Acetylcystein, Penicillin G in hohen Dosen und Silibinin wurde in der Zellkultur von Hepatocyten gezeigt, dass sie bei Voraugabe die Wirkung der Amatoxine reduzieren, aber in der kritischen klinischen Praxis ließ sich nur eine therapeutische Wirkung von Silibinin nachweisen. Silibinin konkurriert mit Amatoxinen um den Transporter OATP 1B3.

Silibinin

- ▶ Struktur:¹¹.
- ▶ Mechanismus: Hemmung der Aufnahme von Amatoxinen in Leberzellen durch Verdrängung vom Transporter OATP 1B3¹².
- ▶ Indikation: Therapie der Knollenblätterpilz-Vergiftung (d.h. der Vergiftung mit Amatoxinen nach Genuss Amatoxin-haltiger Pilze).
- ▶ Dosierung: Legalon SIL[®], die wasserlösliche Form von Silibinin, wird i.v. dauerinfundiert¹³. Kinetik:¹⁴.
- ▶ Sonstiges: Klinisch relevante Interaktionen wurden nicht publiziert. Cancerogene, embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen wurden in Zellkulturen und Tierexperimenten nicht beobachtet.

Pilze, die Gyromitrin enthalten

Literatur:¹⁵.

- ▶ Pilze
- Frühjahrslorchel, *Gyromitra esculenta*, Bilder:¹⁶. Es gibt mehr als 10 andere giftige Lorcheln, die aber selten vorkommen.
- ▶ Struktur:¹⁷.
- ▶ Kinetik: Gyromitrin ist wasserlöslich und wird leicht hydrolysiert zu den toxischen Folgeprodukten Monomethylhydrazin und N-methyl-N-formyl-hydrazin.
- ▶ Mechanismen: Monomethylhydrazin inaktiviert Vitamin B6 durch Hydrazonbildung, wodurch u. a. die Glutaminsäuredecarboxylase ihren Cofaktor verliert und deshalb weniger GABA bildet.
- ▶ Kinetik: N-methyl-N-formyl-hydrazin wird mit CYP-Enzymen oxidiert und weiter zu Nitrosamiden umgesetzt. Die Folgeprodukte methylieren die DNA und wirken cancerogen.
- ▶ Vergiftungsverlauf: Zu Beginn (6-12 Std. nach der Pilzmahlzeit) Schwindelgefühl, Bauchschmerzen und Durchfall. Die Frühsymptomatik ist nahezu gleich der bei Knollenblätterpilzvergiftung. Später Gelbsucht und mehr ZNS-Symptome als bei Amatoxin-Vergiftung, Krämpfe, Koma.
- ▶ Therapie: Die Pilzmahlzeit hat bei Beginn der Symptomatik den Magen bereits verlassen. Gabe von Aktivkohle und von Pyridoxal (Vitamin B6, Erwachsene 100 mg/Tag i.v.), Diazepam bei Krämpfen, allgemeine Intensivtherapie.

Pilze, die Orellanin enthalten

- ▶ Pilze:
- Orangefuchsiges Rauhkopf, *Cortinarius orellanus*, Bilder:¹⁸.
- Spitzgebuckelter Rauhkopf, *Cortinarius rubellus* oder *Cortinarius speciosissimus*, Bilder:¹⁹.
- ▶ Struktur:²⁰.
- ▶ Mechanismus: Orellanin kann ein Redoxsystem bilden, durch das freie Sauerstoffradikale gebildet werden. Sie erzeugen Zerstörungen an mehreren Orten, besonders aber an den Nierentubuli.
- ▶ Vergiftungssymptome: Nach einer langen Latenzzeit (3 Tage bis 3 Wochen) entwickelt sich unter dem Bild einer interstitiellen Nephritis

akutes Nierenversagen mit Durst, Rückgang der Urinproduktion, Kopfschmerzen und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen.

- ▶ Therapie: Zwar wurden Hämodialyse, Hämo-perfusion und Plasmapherese eingesetzt, aber ob diese Maßnahmen nach tage- oder wochenlanger Latenzzeit noch wesentliche Mengen Orellanin entfernten, steht dahin. Zudem ist das V_d des schlecht wasserlöslichen Orellanin unbekannt. Die Suppression der Entzündung mit Glucocorticoiden erscheint sinnvoll, aber erwiesen ist der Nutzen nicht. Die Nierenschäden bilden sich nicht zurück, und nicht wenige Patienten bleiben dialysepflichtig.
- ▶ Der Schöngelbe Klumpfuß, *Cortinarius splendens*, (Bild:²¹) erzeugt ebenfalls das "Orellanin-Syndrom", aber das verantwortliche Toxin ist unbekannt.

Pilze, die Coprin enthalten

- ▶ Pilze:
- Faltentintling, *Coprinopsis atramentarius*, Bilder:²².
- Netzstieliger Hexenröhrling, *Boletus luridus*, Bild:²³.
- Glimmertintling, *Coprinellus micaceus*, Bild:²⁴.
- ▶ Struktur:²⁵.
- ▶ Mechanismus: Coprin wird im sauren Magensaft unter Bildung von Aminocyclopropanol hydrolysiert. Aminocyclopropanol hemmt die Aldehyddehydrogenase und erzeugt dadurch die
- ▶ Wirkung: Antabus-Syndrom (s. Kap. 107).

Pilze, die Muscarin enthalten

- ▶ Pilze:
- Ziegelroter Rißpilz, *Inocybe erubescens*, Bilder:²⁶.
- Feldtrichterling, *Clitocybe dealbata*, Bild:²⁷.
- ▶ Struktur:²⁸.
- ▶ Mechanismus: Muscarin ist ein Agonist an M-Acetylcholinrezeptoren.
- ▶ Vergiftungssymptome: 15-60 min nach der Pilzmahlzeit beginnt die Symptomatik: Speichelfluss, Erbrechen, Darmkoliken, Durchfall, Tränenfluss, Miosis, Sehstörungen, Hypotonie, Bradykardie.
- ▶ Therapie: Atropin in hohen Dosen nach Wir-

kung (wie bei Cholinesterasehemmern, Kap. 63), Magenspülung nur innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion, Aktivkohle (nicht bei Erbrechen), wenn erforderlich allgemeine Intensivtherapie. Nach Ende der Resorption bilden sich die Symptome schnell zurück.

Pilze, die Muscimol und Ibotensäure enthalten

- ▶ Pilze:
 - Fliegenpilz, *Amanita muscaria*, Bild:²⁹.
 - Königsfliegenpilz, *Amanita regalis*, Bild:³⁰.
 - Pantherpilz, *Amanita pantherina*, Bild:³¹.
- ▶ Strukturen:³². Ibotensäure geht leicht (z. B. beim Kochen) in Muscimol über.
- ▶ Mechanismus: Muscimol und Ibotensäure (schwächer wirksam) sind GABA-Agonisten im ZNS.
- ▶ Vergiftungen: Zubereitungen aus diesen Pilzen dienen der Rauscherzeugung, aber die Resultate nach Applikation fallen sehr verschieden aus. Schon der Gehalt der Pilze an Ibotensäure und Muscimol schwankt erheblich, und die Art des Rausches ist — wie auch bei LSD — stark von der Eingangsstimmung des Individuums abhängig. Eine halbe Stunde nach Ingestion beginnt die unangenehme Anfangsphase mit Übelkeit, Schwindel und Muskelzittern. Während der anschließenden "psychedelischen" Phase bestehen Halluzinationen. Synästhesien kommen vor. Schwere Erregungszustände können auftreten. In der dritten Phase fällt der Patient in den Schlaf. In der Regel ist er nicht gefährdet. Magenspülung nur innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion, Aktivkohle p.o. nur, wenn der Patient die Suspension schlucken kann. Bei starker Erregung Diazepam i.v. Muscimol wird schnell renal eliminiert.

Der Kahle Krempling (*Paxillus involutus*)

Bilder:³³. Die toxischen Inhaltsstoffe sind ungenügend bekannt. Eine Pilzmahlzeit mit Kahlen Kremplingen kann eine lebensbedrohliche Gastroenteritis auslösen, wenn die Pilze nicht genügend lange gekocht wurden. Der kahle Krempling enthält außerdem ein Antigen, das resorbiert wird und bei wiederholten Mahlzei-

ten die Bildung von Antikörpern induziert. Eine Antigen-Antikörperreaktion kann nach mehrmaligem Genuss der Pilze ausgelöst werden und führt zur massiven lebensgefährlichen Hämolyse (Kap. 46), Mikrokoagulopathie, Niereninsuffizienz und respiratorische Insuffizienz.

Die Symptome beginnen 1-2 Std. nach der Pilzmahlzeit. Erbricht der Patient, so ist der Magen schon geleert. Die Gabe von Aktivkohle ist erst sinnvoll und ungefährlich, wenn die Suspension nicht mehr erbrochen wird. Über Erfolge mit mehrfacher Plasmapherese wurde berichtet³⁴. Die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes werden nach den Regeln der Intensivmedizin behandelt.

Der Grünling (*Tricholoma equestre*)

Bild:³⁵. Die Pilze enthalten als Wirkstoff wahrscheinlich Cyclopropan-2-en-säure³⁶. Symptome: Übelkeit ohne Erbrechen, Schweißausbruch, Muskelschwäche (seltener auch Rhabdomyolyse), akutes Nierenversagen.

Der wohlriechende Trichterling (*Clitocybe amoenolens*)

Bild:³⁷. Wirkstoff sind Acromelsäuren (Struktur:³⁸). Der Pilz hat in Frankreich und Italien zu Vergiftungen geführt. Ob er in Deutschland vorkommt, ist ungewiss. Das Vergiftungsbild (nach 6 Std. Latenzzeit) entspricht einer Acromelalgie (schmerzhafte Hautrötung). Es gibt keine spezifische Therapie.

Pilze, die Psilocybin enthalten

- ▶ Pilze: Der spitzkegeliger Kahlkopf, *Psilocybe semilanceata*, (Bilder:³⁹) ist der in Europa häufigste Vertreter, aber es gibt viele andere.
- ▶ Strukturen:⁴⁰.
- ▶ Kinetik: Der Inhaltsstoff Psilocybin ist "Prodrug" und wird zum wirksamen Psilocin dephosphoryliert. Psilocin wird durch oxidative Desaminierung mit Monoaminoxidase und durch Glucuronidierung schnell ausgeschieden. Der Metabolismus kann mit MAO-Hemmern verzögert und damit die Wirkung verlängert werden. Psilocin hat im Mittel 74 min HWZ. Die Wirkung setzt dosisabhängig nach 10-30 min ein,

dauert 2-6 Std. und geht dann schnell zurück. Tachyphylaxie kann sich entwickeln, nicht jedoch Abhängigkeit.

- ▶ Mechanismus: Psilocin ist Agonist an $5HT_{2A}$ -Rezeptoren, auch – aber weniger – an Rezeptoren $5HT_{1A}$, $5HT_{1D}$ und $5HT_{2C}$. Die ZNS-Wirkungen lassen sich mit $5HT_{2A}$ -Antagonisten (Ketanserin, Risperidon) aufheben.
- ▶ Wirkungen: Psilocin ist ein Halluzinogen. Ob die Halluzinationen erfreulich oder unerfreulich werden, hängt von der psychologischen Ausgangslage des Benutzers ab. Die akustische und optische Wahrnehmung ist verändert. Das Zeitgefühl wird erheblich gestört, Minuten werden zu Stunden.

Kapitel 113

Pathogene Pflanzen

Pathogene Pflanzen enthalten toxische Verbindungen oder starke Antigene.

Es gibt zur Zeit (2013) keine überregionale Beratungsstelle, an die man eine mit dem Mobiltelefon oder der Digitalkamera aufgenommene Bilderfolge von Pflanzen mit der Bitte um schnelle telefonische Antwort schicken könnte. Ein Gärtner in der Nähe kann in der Regel Pflanzen identifizieren. – In den folgenden Einzeldarstellungen sind für Bilder der Pflanzen Internetadressen angegeben. Diese Bilder haben Beispielcharakter und genügen nicht zur Bestimmung einer Pflanzenart. Zur Bestimmung eignen sich Bücher mit guten Abbildungen und ausführlicher Beschreibung der morphologischen Merkmale, der Bodenmerkmale, des regionalen und des jahreszeitlichen Vorkommens. Zu beachten ist, dass die Früchte (Beeren, Schoten) einer Pflanze ihr Aussehen mit der Jahreszeit verändern.

Pflanzen, die Lectine enthalten

- ▶ Pflanzen:
 - Rizinus-Staude, *Ricinus communis*, die Bohnen (Bild:¹) enthalten Ricin. Ricin kann aus den bei der Ölgewinnung anfallenden Pressrückständen und aus den Bohnen leicht extrahiert und zu Pulver getrocknet werden. Die Extrakte sind hitzeempfindlich.
 - Paternostererbse, *Abrus precatorius*, die Schoten mit Erbsen (Bild:²) enthalten Abrin.
- ▶ Strukturen: Die Lectine Ricin und Abrin bestehen aus einer bindenden B-Kette und einer wirkenden A-Kette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Sie sind dem bakteriellen Shiga-Toxin in Bindung und Wirkungsmechanismus ähnlich.
- ▶ Kinetik: Die Lectine werden sowohl gastrointestinal als auch pulmonal resorbiert. Sie binden an Galaktose oder N-Galactosamin und werden in Endosomen aufgenommen. Über das Golgi-System gelangen sie in das endoplasmatische Retikulum. Dort wird die Disulfidbindung mit Proteindisulfid-Isomerase gelöst und die A-Kette in das Cytoplasma entlassen.

- ▶ Mechanismus: Die A-Kette entfernt enzymatisch das Adenin⁴³²⁴ in der 28S-rRNA der Ribosomen. Danach ist die Bildung des Elongationsfaktors nicht mehr möglich, die Proteinsynthese hört auf. Die Symptome erscheinen bei oraler Aufnahme nach 1-3 Tagen, bei pulmonaler Aufnahme nach 8 Std., bei parenteraler Applikation noch schneller.
- ▶ Bedeutung: Ricin wird als Mordgift angewandt. Der bulgarische Dissident und Schriftsteller Georgi Markov wurde getötet, indem ihm eine mit Ricin gefüllte und gelochte Platin/Iridium-Kugel mit einer als Regenschirm getarnten Waffe ins Bein geschossen wurde. Seither haben über 10 Terrorgruppen versucht, Ricin als Mordmittel gegen Personen und Personengruppen einzusetzen. Diese Aktivitäten dauern an. Gegen die Vergiftung gibt es kein Gegenmittel. Ricin fällt in Deutschland unter das Kriegswaffenkontrollgesetz.
- ▶ Vergiftungserscheinungen: Erbrechen, Kolik, Durchfall bei oraler Aufnahme, Lungenödem bei pulmonaler Aufnahme, Tachykardie, Tremor, starke Leukocytose, Tod durch Atemlähmung.

Pflanzen, die Tropan-Alkaloide enthalten

- ▶ Pflanzen:
 - Tollkirsche, *Atropa belladonna*, Bild:³.
 - Stechapfel, *Datura stramonium*, Bild:⁴.
 - Schwarzes Bilsenkraut, *Hyoscyamus niger*, Bild:⁵.
 - Engelstropfete (mehrere Arten der Gattung *Brugmansia*), Bilder:⁶.
 - Alraune, *Mandragora officinalis*, Bilder:⁷.
- ▶ Strukturen: S. Kap. 65, Struktur von Scopolamin und Atropin (Atropin ist das Razemat aus dem aktiven S- und dem D-Hyoscyamin). Diese Alkaloide sind in allen vorstehend genannten Pflanzen enthalten und machen die Wirkung aus.
- ▶ Sonstiges: s. Kap. 65

Pflanzen, die Herzglykoside enthalten

- ▶ Pflanzen:
 - Roter Fingerhut, *Digitalis purpurea*, Bild:⁸.
 - Wolliger Fingerhut, *Digitalis lanata*, Bild:⁹.
 - Oleander, *Nerium oleander*. Bild:¹⁰.
- Krainer Tollkraut, *Hyoscyamus scopolia*, Bild:¹¹.

- Maiglöckchen, *Convallaria majalis*
- Christrose, *Helleborus niger*, Bild:¹². Bestimmend für die Symptomatik ist jedoch ein weiterer Wirkstoff, das Protoanemonin (Struktur:¹³). Es erzeugt eine Gastroenteritis.
- ▶ Strukturen: Strukturen vollständiger Glykoside s. Kap. 57 und¹⁴.
- ▶ Vergiftung: s. Kap. 57. Die Injektion von Digitalisantikörpern ist bei allen Herzglykosid-Vergiftungen indiziert.

Pflanzen, die Saponine enthalten

Der Name wurde geprägt, weil die Verbindungen "wie Seife" wirken. Unter den Saponinen bilden die Glykoside von Steroiden – Solanin, Pennogenin – eine besondere Gruppe. Sie sind den Herzglykosiden chemisch ähnlich, wirken aber weniger auf das Herz und mehr auf Erythrocyten (Hämolyse), und sie erzeugen nur leichte Vergiftungen.

▶ Pflanzen:

- Kartoffeln (besonders unreife und keimende) enthalten Solanin (Struktur:¹⁵). Die modernen Sorten enthalten sehr wenig Solanin, zudem sinkt der Solaningehalt beim Erhitzen der Kartoffeln. Der Solaningehalt grüner Tomaten ist höher.
- Die Einbeere, *Paris quadrifolia*, (Bild:¹⁶) erregt die Aufmerksamkeit von Kindern. Sie enthält Pennogenin-Tetraglykosid (Struktur:¹⁷). Die "Beere" sieht aus wie eine Heidelbeere, schmeckt aber nicht gut, weshalb selten mehr als eine Beere gegessen wird. Symptome sind Übelkeit, starke Bauchschmerzen und Erbrechen. Die Behandlung ist symptomatisch.

Pflanzen, die Agonisten an Nn-Cholinoceptoren enthalten (siehe auch Kap. 62)

Coniin im Gefleckten Schierling

▶ Pflanzen:

- Gefleckter Schierling, *Conium maculatum* (Bild:¹⁸). Der Gefleckte Schierling hat einen Geruch ähnlich der Luft in einem Raum, in dem Mäuse hausen. Coniin kommt auch im Gefleckten Aronstab, *Arum maculatum*, vor (Bild:¹⁹), aber dessen Toxizität wird mehr von seinem Oxalsäuregehalt bestimmt.

- ▶ Strukturen:²⁰. Noch toxischer als das Coniin ist das ebenfalls im Gefleckten Schierling enthaltene γ -Conicein, das über den gleichen Mechanismus wirkt.
- ▶ Kinetik: Coniin und γ -Conicein werden mit einer Latenzzeit resorbiert, die von der "Zubereitungsform" abhängt und 0,5-5 Std. dauern kann. Sokrates wurde mit einem Extrakt aus frisch geriebenem Material vergiftet, und der Bericht über seinen Tod vermittelt den Eindruck, die Lähmung sei in weniger als einer Stunde eingetreten²¹.
- ▶ Mechanismus: Die Verbindungen sind Agonisten an postsynaptischen Nm- und Nn-Acetylcholin-Rezeptoren, wirken also sowohl an der Muskulatur als auch an den Ganglien.
- ▶ Vergiftungsverlauf: An der Muskulatur tritt – ähnlich wie durch Succinylcholin (Kap. 66) – eine Depolarisation ein, aber so langsam, dass die (nach Succinylcholin-Injektion deutliche) Kontraktionsphase nicht aufscheint und die motorischen Symptome mit der Lähmung anfangen. Sie beginnt in den Füßen und steigt auf (Beschreibung durch Platon²¹), die Lähmung der respiratorischen Muskulatur führt zum Tod. Die agonistische Wirkung an den Ganglien führt zu einer Mischung aus anfänglicher Erregung (Tachykardie, Hypertonie, Speichelfluss, Erbrechen, Tremor) und späterer Lähmung (Bradykardie, Hypotonie).
- ▶ Therapie: Magenspülung nur bis eine Stunde nach der Ingestion. Gabe von Kohle bei erhaltenem Schluckreflex, aber nicht bei Erbrechen. Allgemeine Intensivtherapie.

Cytisin im Goldregen

- ▶ Pflanzen: Goldregen, *Laburnum anagyroides*, Bilder:²².
- ▶ Struktur:²³.
- ▶ Kinetik: Cytisin wird aus den Blüten und Schoten schnell resorbiert, die Latenzzeit liegt unter 1 Std. Cytisin wird durch CYP-Oxidation eliminiert.
- ▶ Mechanismus: Cytisin ist wie Coniin Agonist an N-Acetylcholinrezeptoren, aber die Wirkung auf Nm-Rezeptoren (neuromuskuläre Synapsen) sind geringer, und die neuronalen Wirkungen (Nn-Rezeptoren) stehen im Vordergrund.

- ▶ Vergiftungsverlauf: Der Wechsel von der Erregungsphase (Tachykardie, Blutdruckanstieg, Speichelfluss, Schwitzen, Erbrechen, Darmkoliken, Tremor, Hyperpnoe) zur Lähmungsphase (Bradykardie, Hypotonie, flache Atmung) ist ausgeprägt. Die Vergiftung wird bei Kindern in der Regel nicht lebensgefährlich, weil die Samen (und Blüten) Brennen im Mund auslösen und frühzeitig Erbrechen eintritt. Nur bei massiver Ingestion sind auch aggressive Maßnahmen zu empfehlen.

Pflanzen mit starker Wirkung auf die Haut

Psoralene im Riesenbärenklau

- ▶ Pflanze:
 - Riesenbärenklau, *Heracleum mantegazzianum*, Bild:²⁴.
- ▶ Strukturen:²⁵.
- ▶ Klinik: Bei Berührung gibt die Pflanze Psoralen und das chemisch ähnliche Bergalen auf die Haut ab. Die Verbindungen reagieren mit Hautbestandteilen und bilden Addukte, besonders wenn die kontaminierte Fläche dem Sonnenlicht ausgesetzt wird. Es entwickelt sich eine Phytophotodermatitis in der Form einer schweren behandlungsbedürftigen bullösen Dermatitis mit starken Schmerzen und heftigem Juckreiz. Zusätzlich sind die Addukte starke Allergene, so dass eine hohe Empfindlichkeit der betroffenen Hautareale zurückbleibt. Dann können auch andere Gartenpflanzen die Dermatitis auslösen. Die bullöse Dermatitis wird wie eine Verbrennung 2. Grades behandelt. Eine Hyperpigmentierung der betroffenen Hautareale kann zurückbleiben.

Ätherische Öle

Ätherische Öle sind chemisch meist Terpene oder Sesquiterpen-Laktone. Sie werden von vielen Pflanzen gebildet, und sie werden als Aromastoffe z. B. in Kosmetika verwendet. Sie machen einen großen Anteil der Hauterkrankungen in der dermatologischen Ambulanz aus²⁶. Abhilfe schafft nur der Verzicht auf derartige Kosmetika. Schon die Berührung einer Pflanze mit hohem Gehalt an ätherischen Ölen (Beispiel: Thujabaum, *Thuja*

occidentalis) kann genug ätherisches Öl zur Auslösung einer Dermatitis übertragen.

Pflanzen, die Stoffe mit Wirkung auf Ionenkanäle enthalten

Cicutoxin im Wasserschierling

- ▶ Pflanze:
- Wasserschierling, *Cicuta virosa*, Bilder:²⁷.
- ▶ Struktur:²⁸.
- ▶ Mechanismus: Der Wirkstoff Cicutoxin ist ein nichtkompetitiver Antagonist an GABA_A-Rezeptoren, die Chloridkanäle steuern. Er verhindert die Öffnung von Chloridkanälen durch GABA (und damit die Stabilisierung des Membranpotentials). Dies erklärt seine krampferzeugende Wirkung.
- ▶ Klinik: Die Vergiftung ist ernst zu nehmen und intensiv zu behandeln²⁹. Nach einer kurzen Latenzzeit von 15-30 min beginnen Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, es folgen Mydriasis, Krämpfe, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen und respiratorisches Versagen. Der Tod tritt durch Atemlähmung ein. Eine Magenspülung in der ersten Stunde nach der Ingestion kann Pflanzenreste entfernen. Kohle wird gegeben, wenn keine Aspirationsgefahr durch Erbrechen besteht. Beatmung bei Ateminsuffizienz und Hämodialyse bei Nierenversagen sind indiziert. Die Prognose bei konsequenter Therapie ist gut.

Aconitin im blauen Eisenhut

- ▶ Pflanze
- Blauer Eisenhut, *Aconitum napellus*, Bild:³⁰.
- ▶ Struktur:³¹.
- ▶ Mechanismus: Aconitin bindet an die offenen Na⁺-Ionenkanäle auf Nerven, Muskulatur und Herzmuskulatur und hält die Kanäle offen. Die Zellen bleiben in dauernder Depolarisation.
- ▶ Klinik:³². Aconitin wird schon durch Essen der oberirdischen Teile des blauen Eisenhutes aufgenommen. Die Symptome erscheinen mit einer Latenzzeit von 10-90 min: Periorales und intraorales Taubheitsgefühl, Schwindel, Erbrechen, Muskelschwäche, Bradykardie und Herzrhythmusstörungen, Hypothermie, Krämpfe. Die Vergiftung kann lebensgefährlich

werden, besonders durch die Therapieresistenz der gestörten Erregungsbildung und -leitung und die Reduktion des Schlagvolumens. Klinisch erprobte Antidote sind nicht bekannt. Im Experiment verschließt Tetrodotoxin die geöffneten Na⁺-Kanäle. Eine Magenspülung ist angesichts der kurzen Latenzzeit zu erwägen, Kohle kann unter Aspirationsschutz über eine Sonde appliziert werden, Diazepam wirkt gegen die Krämpfe.

Veratridin im Weißen Germer

- ▶ Pflanze:
- Weißer Germer, *Veratrum album*, Bilder:³³.
- ▶ Struktur:³⁴.
- ▶ Mechanismus: Veratridin hält Na⁺-Ionenkanäle offen.
- ▶ Vergiftung: Die Symptome entsprechen der Aconitinvergiftung, die kardialen Wirkungen stehen im Vordergrund. Die Störungen der Erregungsbildung und -leitung bilden sich nur langsam über Tage zurück.

Andromedotoxin in *Rhododendron ponticum*

- ▶ Pflanze: *Rhododendron ponticum*. Diese Rhododendron-Spezies wächst an der Schwarzmeerküste der Türkei, die Honigbienen bringen die Toxin-beladenen Pollen in die Bienenhäuser.
- ▶ Struktur:³⁵. Andromedotoxin, Grayanatoxin 1 und Acetyl-andromedol sind drei Namen für die gleiche Verbindung.
- ▶ Mechanismus: Andromedotoxin vermehrt die Zahl der während des Ruhepotentials offenen Na⁺-Kanäle, wodurch das Ruhepotential an das Schwellenpotential angehoben wird und die Zellen bereits auf kleine synaptische Depolarisationen Aktionspotentiale bilden.
- ▶ Klinik:³⁶. Vergiftungen werden in der Türkei und in Deutschland bei türkischen Männern beobachtet, die "Pontischen Honig" (gewonnen an der Schwarzmeerküste der Türkei) als Aphrodisiakum gegessen haben. Die Vergiftungen verlaufen meist undramatisch, Schwindel, Übelkeit, Bradykardie und Störungen der Erregungsbildung (Vorhofftachykardie) und Erregungsleitung (AV-Block, ventrikuläre Extrasystolie) stehen im Vordergrund.

Taxine in der Eibe

- ▶ Pflanze:
- Eibe, *Taxus baccata*, Bild:³⁷.
- ▶ Strukturen:³⁸.
- ▶ Mechanismus: Die Taxine verschießen Na^+ - und Ca^{++} -Kanäle, besonders am Erregungsleitungssystem und an den Cardiomyocyten.
- ▶ Klinik: Vergiftungen entstehen durch Kauen der Nadeln und der "Beeren" (die weiche Samenhülle ist nicht toxisch, der Kern aber sehr). Betroffen sind meist Kinder. Nach einer Latenzzeit von 30 min entwickelt sich eine Tachykardie, zu der später ein AV-Block hinzutritt, Mydriasis und Hypotonie. Die Wirkung auf das Herz ist für den Exitus maßgebend. Eine Magenspülung ist in der ersten Stunde nach Ingestion sinnvoll, Kohle soll unbedingt appliziert werden. Intensivtherapie ist erforderlich. Nach überstandener Vergiftung kann ein Leberschaden zurückbleiben.

Andere toxische Pflanzen

Mezerein im Seidelbast

- ▶ Pflanze:
- Seidelbast, *Daphne mezereum*, Bilder:³⁹.
- ▶ Struktur:⁴⁰.
- ▶ Mechanismen: Mezerein und das verwandte Daphnetoxin aktivieren die Proteinkinase C und induzieren die Bildung von Interleukin 1. Mezerein ist ein Tumor-Promotor.
- ▶ Klinik: Giftig sind vor allem die Samen. Werden sie gekaut, beginnt ein heftiges Brennen im Mund und Rachen, dann schwellen die Lippen und das Gesicht. Erbrechen und Durchfall folgen. Mit Verzögerung folgen weitere Symptome, eine Niereninsuffizienz kann entstehen.

Colchicin in der Herbstzeitlosen

s. Kap. 33. Bild:⁴¹.

Strychnin aus der Brechnuss, *Nux vomica*, hat in Deutschland nur noch historisches und wissenschaftliches Interesse. Struktur:⁴². Es hemmt Glycinrezeptoren im ZNS, besonders im Rückenmark, und führt dadurch zu Krämpfen.

Kapitel 114

Giftige Meerestiere

Übersicht¹. Wir stellen in diesem Kapitel nur Lebewesen vor, die in europäischen Gewässern (Atlantik, Mittelmeer, Nord- und Ostsee, Schwarzes Meer) vorkommen.

Toxine und Gifte

Die Bakterien, Dinoflagellaten und Pflanzen, die wir kennengelernt haben, enthielten in der Regel eine toxische Substanz, die die toxische Wirkung hervorbrachte. Wir haben für diese Einzelsubstanz immer das Wort "Toxin" und nie das Wort "Gift" benutzt.

- Wir bezeichnen als Toxine toxische, von Lebewesen produzierte Einzelsubstanzen.

Im Tierreich erweitert sich die Situation. Zwar gibt es immer noch Tiere, die durch nur ein Toxin giftig sind, wie z.B. der im Roten Meer vorkommende Fisch *Pardachirus marmoratus*, der allein mit dem Polypeptid Pardaxin die Haifische abwehrt, aber andere Tiere wie z.B. Kegelschnecken greifen mit mehreren Toxinen gleichzeitig an: α -Conotoxin hemmt N-Acetylcholinrezeptoren auf Neuronen und Myocyten, δ -Conotoxin hemmt die Inaktivierung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle auf Neuronen und hält sie offen, κ -Conotoxin hemmt K^+ -Kanäle auf Neuronen, μ -Conotoxin hemmt spannungsabhängige Na^+ -Kanäle auf den Myocyten, ω -Conotoxin hemmt spannungsabhängige Ca^{++} -Kanäle auf Neuronen (s. Kap. 58, Ziconotid).

- Wir bezeichnen als Gift eine Komposition aus mehreren Toxinen und Hilfssubstanzen (z.B. Enzyme zur Permeabilitäts-erhöhung von Geweben).

Aktiv und passiv giftige Tiere

Bakterien, Dinoflagellaten und Pflanzen geben ihre Toxine nicht nur ab, sondern produzieren sie auch. Sie sind aktiv giftige Lebewesen.

Aktiv giftige Tiere produzieren ihr Gift ebenfalls selbst, wie z.B. der Polyp *Physalia physalis* (Portugiesische Galeere), die Kegelschnecke

Conus geographicus, der Fisch *Trachinus draco* (Petermännchen, neuerdings *Echiitis draco*), die Honigbiene *Apis mellifera*, die Schlange *Vipera berus* (Kreuzotter).

Passiv giftige Tiere nehmen ihr Gift – in der Regel ein einzelnes Toxin – durch Verzehr anderer Lebewesen auf. Dies gilt z.B. für die Miesmuschel *Mytilus edulis* oder den Kugelfisch *Lagocephalus sceleratus*.

Meerestiere im europäischen Atlantik, im Mittelmeer und im Schwarzen Meer

Die Vorstellung der weltweit vorkommenden giftigen Meerestiere übersteigt den Rahmen dieses Buches. Hingegen bleibt die Darstellung übersichtlich, wenn wir uns auf Deutschland und die europäischen Urlaubsgebiete beschränken.

Prophylaxe:

- ▶ Wenn die Behörden warnen
- vor dem Baden wegen Quallengefahr,
- vor der unvorsichtigen Hakenlösung bei geangelteten Fischen,
- vor der Zubereitung geangelter Fische, dann sollte eine solche Warnung strikt befolgt werden.
- ▶ Wegen des Vorkommens des Petermännchens an allen europäischen, vor allem aber an mediterranen Küsten sind Badeschuhe immer "indiziert".
- ▶ Wer in außereuropäischen Gebieten einen Badeurlaub plant, sollte sich stets über die dort lebenden giftigen Wassertiere informieren. Bereits an der nordamerikanischen Atlantikküste leben Spezies, die in Europa nicht vorkommen.

Die Feuerqualle, *Cyanea capillata*

Bild:². (Mediterrane Quallen, Übersicht:³). Die Feuerqualle kann in allen europäischen Atlantik- und Mittelmeerküsten auftauchen, gelegentlich auch in der Ostsee. Sie hat bis zu einem Meter lange Tentakeln, an deren Enden Nesselkapseln sitzen. Bei Berührung "explodieren" die Nesselkapseln und injizieren mit einem für Quallen typischen Mechanismus das Nesselgift. Die

Struktur seiner Peptid- und Proteintoxine ist unbekannt. Das Gift erzeugt brennende Schmerzen, Lebensgefahr besteht nicht. Allergieerzeugung ist möglich.

- ▶ Therapie: *Nicht reiben!* Durch Reiben werden noch intakte Nesselkapseln auf der Haut zur Explosion gebracht. Mit feuchtem Ufersand bedecken und mit einer Plastikkarte, einem Plastikmesser oder einem Messerrücken abschieben (schieben, nicht drücken) auf eine Unterlage (Kartenfläche, Messerklinge), nicht auf die danebenliegende Haut.

Die Leuchtqualle, *Pelagia noctiluca*

Bild:⁴. Die Leuchtqualle kommt häufig im Mittelmeer vor, sehr selten auch im Atlantik. Sie hat 8 Tentakel. Das Gift ist ein Gemisch von Proteintoxinen mit > 50 000 MW⁵. Es kann kleine Hautnekrosen erzeugen und wirkt (lokal) hämolytisch. Die Therapie entspricht der bei der Feuerqualle. Allergieerzeugung ist möglich

Die Kompassqualle, *Chysaora hyoscella*,

Bild:⁶. Die Kompassqualle kommt im Mittelmeer, an der Atlantikküste und an der Küsten von Nord- und Ostsee vor. Sie hat 4 Tentakel. Die Beschwerden nach einer Vernesselung sind erträglich, treten aber großflächig auf.

Die Portugiesische Galeere, *Physalia physalis*,

Bild:⁷. Die Portugiesische Galeere ist die gefährlichste Qualle in unseren Breiten, und sie scheint sich auszubreiten. Über Todesfälle wurde berichtet. Sie sieht aus wie eine große Qualle, ist aber eine Polypenkolonie mit spezialisierten Individuen (Zooiden). Sie hat einen großen CO₂-gefüllten Gasraum, schwimmt deshalb an der Oberfläche und ist gut zu sehen. Ihre Tentakel sind im Mittel 1,5 m lang, können aber bis 50 m lang werden. Sie wurde vor den Kanarischen Inseln, vor Cadix und vor der Atlantikküste nordwärts bis zur Gironde, vor Mallorca, Formentera und Malta gesichtet. Der warme Golfstrom trägt sie bis vor die irische Küste. Bei ihrem Auftauchen muss jeder das Wasser schnell verlassen. Meist weisen Warnschilder auf eine akute Gefahr hin. Selbst

von gestrandeten toten Exemplaren geht größte Gefahr aus, solange die Nematocysten auf den Fangarmen noch funktionsfähig sind.

Das Gift befindet sich in den Nematocysten und ist ein Gemisch aus mehreren Toxinen, unter denen Physaliatoxin (MW 240 000) die größte Bedeutung hat. Physaliatoxin öffnet in der Membran aller Zellen Poren, die besonders für Ca^{++} durchlässig sind⁸. Das einströmende Calcium setzt auch Histamin und Cytokine frei. Die Porenbildung ist weiterhin Ursache für die lebensgefährdende cardiotoxische und hämolytische Wirkung.

► Klinik: Nach Kontakt mit den Fangarmen der Portugiesischen Galeere – meist ist der Kontakt lang und erfolgt mit mehreren Tieren gleichzeitig – entstehen stärkste Schmerzen, die den Patienten in den Schock treiben. Wasser-Retter dürfen den Selbstschutz nicht vergessen. Auf dem Land werden alle Nematocysten, Fangarmreste usw. von der Haut entfernt (Instrumente, Handschuhe, nicht die bloßen Hände nehmen), befallene Extremitäten des Patienten werden in heißes Wasser getaucht (45°C). Die Weiterbehandlung im Hospital ist unbedingt erforderlich. Die unerträglichen Schmerzen erfordern den Einsatz von Opiaten. Es entwickeln sich lokal Gefäßspasmen, Ödeme und Mikrothrombosen, die ein Kompartmentsyndrom und Nekrosen verursachen können. Eine ausgeprägte Allergie kann zurückbleiben.

Die Wachsrose (Seeanemone),

Anemonia sulcata, Bild:⁹.

Die Wachsrose gehört zu den Polypen. Sie haftet auf felsigem Meeresgrund, meist in Symbiose mit anderen Lebewesen. Ihr führendes Toxin hält Na^+ -Kanäle offen. Wenn man auf eine Seeanemone tritt, entsteht ein brennendes Gefühl, das sich aber bald zurückbildet. Besteht aber durch einen früheren Kontakt eine Allergie, kann ein anaphylaktischer Schock ausgelöst werden.

Das Petermännchen, *Trachinus draco*,

Bild:¹⁰. Das Petermännchen kommt an allen europäischen Küsten vor. Die Familie Trachinus

enthält außer *Trachinus draco* noch andere Spezies, die sich aber alle auf gleiche Weise mit Gift gegen Angreifer verteidigen. Zum Laichen gräbt sich *Trachinus* in den Sand ein. Wenn sich ein Badender nähert, flieht der Fisch nicht, sondern richtet seine Rückenflossen auf. Die Strahlen der vorderen Rückenflosse sind mit Drüsenpaketen, die den Giftvorrat bilden und speichern, und mit Führungsrinnen für das Gift bewehrt. Tritt der Badende auf den Fisch, wird das Gift in seinen Fuß injiziert. Augenblicklich entsteht ein "höllischer" Schmerz, denn ein schnell wirkendes Toxin hat alle umgebenden Zellen, darunter die afferenten Neurone depolarisiert. Ein Ödem folgt nach, Blasen können sich bilden.

► Therapie¹¹: Abgebrochene Stacheln, die in der Wunde stecken, müssen entfernt werden. Wegen der großen Schmerzen wurden Opiate gegeben (Kasuistiken). Gegen Tetanus muss aktiv immunisiert bzw. ein bestehender Schutz aufgefrischt werden. Eine Allergie kann zurückbleiben.

Kapitel 115

Giftige Landtiere

Bienen, Wespen, Hornissen

In Europa heimisch und mit Toxinen bewehrt sind

- die Honigbiene, *Apis mellifera*,
- die *Vespula vulgaris* und *Vespa germanica* sowie
- die Hornisse, *Vespa crabo*.
- ▶ Strukturen:¹. Am besten untersucht ist das Bienengift. Es enthält die drei Peptide Melittin, Apamin und MCD-Peptid, ferner eine Phospholipase und Histamin. Die Gifte der Wespen und Hornissen sind ähnlich zusammengesetzt.
- ▶ Mechanismen:
 - *Melittin* ist eine amphiphile (seifenähnliche) Verbindung: Seine lipophilen Aminosäuren vermitteln seine Insertion in die Plasmamembranen, dort bilden vier Melittin-Moleküle (Tetramer) Poren, deren Innenwand durch die hydrophilen Aminosäuren gebildet werden. Die Poren sind unspezifisch durchgängig für kleine Ionen.
 - *Apamin* blockiert Ca^{++} -abhängige K^+ -Kanäle recht spezifisch.
 - Das *MCD-Peptid* degranuliert Mastzellen und entleert aus ihnen u. a. Histamin.
 - ▶ Allergie: Die Bestandteile des Bienengiftes sind starke Allergene und sensibilisieren für eine allergische Reaktion vom Typ Coombs I².
 - ▶ Wirkungen: Bienen lassen beim Stich den Stachel in der Wunde, Wespen und Hornissen nicht. Allgemein bekannt sind die sofort einsetzenden Schmerzen, die Schwellung und die Rötung. Wespen und Hornissen scheiden beim Stich ein Pheromon aus, mit dem andere Tiere aus dem gleichen Volk angelockt und zum Stechen veranlasst werden. Der Stich eines *einzelnen* Insektes wird nur in zwei Fällen gefährlich:
 - Der Stich erfolgt in den Mund oder Rachen, wonach die Schwellung die Atemwege verengt.
 - Ein anaphylaktischer Schock wird ausgelöst.
 - ▶ Therapie: Nach einem Angriff durch einen Wespen- oder Hornissenschwarm kann stationäre Behandlung erforderlich werden³. Bei nur ei-

nem Stich, der nicht in der Mundhöhle oder im Rachen erfolgt ist, genügt die Entfernung des Stachels (Biene), Kühlung der Stichstelle (und Beruhigung eines gestochenen Kindes).

- Nach einem Stich in der Mundhöhle oder im Rachenraum muss durch Schlucken/Lutschen von Eis gekühlt und auf einer Intensivstation weiterbehandelt werden, denn die (rechtzeitige!) Intubation kann erforderlich werden⁴.
- Häufiger ist die Auslösung eines anaphylaktischen Schocks, die auch verzögert erfolgen kann⁵. Therapie: s. Kap. 45.

Spinnen

In Europa gibt es nur eine Spezies einer giftigen Spinne, die

- Schwarze Witwe, *Latrodectus tredecimguttatus*. Sie kommt in Südeuropa vor und wurde häufig an der kroatischen Küste gesichtet. In Kroatien wird ein Antiserum gegen das Spinnengift vorrätig gehalten.
- ▶ Struktur: Im Spinnengift befinden sich mehrere Latrotoxine⁶, unter denen das α -Latrotoxin⁷ führend ist. Seine Struktur ist aufgeklärt: Es ist ein Protein von 131,5 kDa und hat nur periphere Wirkungen.
- ▶ Mechanismus: α -Latrotoxin wirkt auf zwei Wegen:
 - Erstens bindet es an ein Membranprotein (Latrodectin), bildet ein Kanal-Tetramer und öffnet so Ca^{++} -Kanäle auf präsynaptischen Terminalen motorischer Nerven und endokriner Zellen. Das führt zu einem massiven Einstrom von Ca^{++} -Ionen.
 - Zweitens bindet es an Rezeptoren (Neurexin und Latrophilin). Diese Rezeptoren sind an ein $\text{G}\alpha_{q/11}$ -Protein gekoppelt, ihre Stimulation führt über eine Signalstrecke zur Freisetzung von Ca^{++} aus intrazellulären Speichern. Die Erhöhung der Calciumkonzentration auf zwei Wegen führt zuerst zur starken Ausschüttung aus den Transmitterspeichern bis zu deren Entleerung.
 - ▶ Klinik:⁸. Die Patienten bekommen sehr starke Bauchschmerzen, in der Umgebung der Bissstelle wird Schweiß gebildet und die Haare richten sich auf, der Blutdruck und die Herzfrequenz steigen erheblich. Über die Schwere

des Krankheitsbildes gibt es unterschiedliche Berichte. In den Hospitälern der kroatischen Adriaküste gilt die Vergiftung als erheblich. Sie wird dort mit einem Antiserum behandelt.

Skorpione

- *Euscorpis italicus* ist ein 5 cm langer Skorpion, der südlich der Alpen und im ganzen Mittelmeerraum vorkommt. Er sieht bedrohlich aus und sticht den Unvorsichtigen, ist aber nur schwach giftig.
- *Buthus occitanus*, der Feldskorpion (Bild:⁹) lebt in Südfrankreich, Spanien, südlich der Alpen bis Israel und in Nordafrika dort, wo das Gelände trocken ist. Er ist giftiger als *Euscorpis*. Das Gift enthält eine ungewöhnlich große Zahl von Peptiden¹⁰, die alle auf Ionenkanäle wirken. Für das klinische Vergiftungsbild bestimmend sind die Peptide, die den Na⁺-Kanal erregbarer Membranen offen halten.
- Klinik: Besonders bei Kindern können die kardiovaskulären Symptome bedrohlich sein. Antiserum wird vorgehalten in (Urlaubs-)Ländern, in denen Vergiftungen durch *Buthus occitanus* häufig sind.

Frösche und Kröten

- *Bufo vulgaris* und nicht-europäische Kröten. In Nordeuropa ist nur die Erdkröte *Bufo vulgaris* giftig. Kröten produzieren ein Hautsekret, das Tryptamin-Derivate (z. B. Bufotenin) und digitalis-ähnliche Steroid-Derivate (z. B. Bufotoxin) enthält. Strukturen:¹¹.
Nach Kontakt mit der unverletzten Haut werden die Verbindungen nicht wesentlich resorbiert. – Indes enthält das Aphrodisiakum "Love Stone" (Herkunft: Karibik) und das "alternative Herzmittel" Chan Su (Herkunft: Ostasien) getrockneten Krötenextrakt. Die Vergiftungen imponieren als z. T. schwere Digitalis-Vergiftungen und werden auch so behandelt. Digitalis-Antikörper sind wirksam¹².
- *Phyllobates terribilis* und verwandte Spezies ("Pfeilgift-Frösche").
In ihrer Heimat (Nicaragua, Kolumbien) produzieren diese Frösche aus regionaler Nahrung das sehr toxische Batrachotoxin (Struktur:¹³). Die Ureinwohner verwenden das Hautsekret

zur Herstellung von Pfeilgiften. In Europa werden die schönen Frösche in Terrarien gehalten (Gefahr durch illegale Importe!). Wenn sie lange genug außerhalb ihrer Heimat gehalten und anders ernährt wurden, ist Batrachotoxin aus ihrem Hautsekret verschwunden.

- Mechanismus: Batrachotoxin bindet an die geöffneten spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle erregbarer Membranen und hält sie offen.

Schlangen in Europa

In Europa kommen mindestens neun Spezies giftiger Schlangen vor, aber nur drei Spezies sind häufig:

- Die Kreuzotter, *Vipera berus*, kommt in ganz Europa bis in den hohen Norden und auch außerhalb Europas vor.
- Die Aspispiper, *Vipera aspis*, kommt nur in Europa vor und bevorzugt die steinig und trockenen Hänge und Hochflächen in südlichen Lagen (Spanien, Südfrankreich, Schwarzwald, Italien, auch weiter östlich).
- Die Hornvipere, *Vipera ammodytes*, ist die giftigste der drei Arten. Sie lebt in der Steiermark, in Kärnten, Norditalien, in allen Balkanstaaten, in der Türkei und noch weiter östlich.

Die Gemeinsamkeiten der drei Spezies sind so zahlreich, dass wir sie gemeinsam diskutieren können.

- Vipern: Vipern greifen Menschen nicht an, sondern neigen zur Flucht. Werden sie bedroht, nehmen sie eine S-förmige Haltung an oder rollen sich auf. Aus dieser Position kann der Angriff erfolgen. Vipern entleeren beim Biss ihr Gift durch Röhren in den Fangzähnen (Oberkiefer). Nicht immer wird der gesamte Giftvorrat injiziert.
- Identifikation: Der Laie, der eine Schlange wahrnimmt, wird in der Regel nicht erkennen können, welcher Spezies sie angehört. Die Unterarten können sehr unterschiedlich gefärbt sein, und um das "Horn" auf der Nase von *Vipera ammodytes* sicher zu erkennen, müsste er sich der Schlange gefährlich nähern. "Aufgeringelte" Schlangen können ca. 60 cm weit springen.
- Prophylaxe:

- Festes Schuhwerk und lange, nichtanliegende Hosen tragen.
- Darauf achten, wohin man beim Wandern die Füße setzt, worauf man sich zur Rast setzt, wohin man beim Klettern oder Beerenpflücken greift, und ob auf dem besonnten Wanderweg oder Kletterpfad eine Schlange liegt. Bedenke, dass Kinder und Hunde immer neugierig werden, wenn da etwas raschelt.
- Vor einer Schlange in Angriffsstellung keine schnellen Bewegungen ausführen.
- ▶ Inhaltsstoffe: Die Viperngifte enthalten mehrere unterschiedliche Neurotoxine und Enzyme. Die Enzyme sind "hämatotoxisch", d.h. sie zerstören Blutzellen und lokale Gewebezellen. Gerinnungsaktive Stoffe enthalten sie kaum. Erst in neuester Zeit sind die analytischen Methoden soweit entwickelt, dass die Identifizierung und Strukturaufklärung der einzelnen Komponenten realistisch ist.
- ▶ Verlauf der Vergiftung: Wenn beim Biss Gift übertragen wurde (was nicht immer geschieht), entsteht eine Schwellung, und zwar umso schneller, je größer die injizierte Giftmenge ist. Nach einem Biss in einen Finger oder Zeh kann die Schwellung sich in den nächsten Stunden bis zum Nabel ausbreiten. Nach einem Biss in die Extremitäten wird eine Lymphangitis deutlich, die regionalen Lymphknoten schwellen an. Die Bissstelle schmerzt und verfärbt sich rot-bläulich. Übelkeit, Erbrechen, heftige Bauchschmerzen, Tachykardie, wiederholte hypertone Phasen, Schock, in schweren Fällen auch Dyspnoe stellen sich ein. In Ausnahmefällen kann ein Kompartmentsyndrom entstehen.
- ▶ Therapie: Wenn der gebissene Patient richtig behandelt wird, sind Bisse europäischer Schlangen nur in extremen Ausnahmefällen tödlich. Nach Auswertung der Erfolge der früher empfohlenen zum Teil aggressiven Maßnahmen der Ersten Hilfe (mit negativen Ergebnissen) gilt heute:
- Was der Laienhelfer unterlassen soll: Jegliche mechanische Manipulation an der Bisswunde nach dem Biss ist falsch. Das gilt auch für das Ausaugen und für das Wickeln von Extremitäten mit einer elastischen Binde. Kein Antiserum außerhalb einer Klinik injizieren. Nicht

wärmen oder kühlen. Nichts trinken oder essen lassen.

- Was der Laienhelfer tun soll: Die gebissene Extremität wird ruhig gestellt, der Gebissene wird beruhigt und in den Schatten gelegt. Wegen der zu erwartenden Schwellung werden Ringe und Schmuck entfernt, Schuhe oder Stiefel ausgezogen. Der Transport in ein Krankenhaus (zwingend und umgehend notwendig) wird durch Anruf mit dem Mobiltelefon¹⁴ bei der Polizei, Rettungsleitstelle, im Gebirge auch bei der Bergrettung eingeleitet. Im Hospital wird der Patient nach den Regeln der modernen Intensivmedizin symptomatisch behandelt.

- ▶ Antiserum: Nur in Ausnahmefällen ist die Injektion von Antiserum indiziert – stets i.v., weil nach Injektion i.m. die Resorption im Schock zu langsam wäre, stets in genügend hoher Dosis, und stets in Bereitschaft, eine anaphylaktische Reaktion zu beherrschen.

Indikationen sind (Stockholmer Kriterien):

- therapieresistente Hypotonie und Kreislaufchock,
- protrahierte schwere gastrointestinale Symptome,
- Ödem mit Gefahr der bronchialen Obstruktion,
- rasche Ödemausbreitung auf die ganze Extremität und den Stamm,
- ZNS-Depression, periphere und zentrale Paresen,
- metabolische Acidose,
- Hämolyse, Gerinnungsstörungen,
- EKG-Veränderungen.

Präparate sind

- Viperab Tab[®] – Fab-Fragmente vom Pferd,
- Viperfav[®] – F(ab')₂-Fragmente vom Pferd. Die Präparate werden in besonderen Zentren vorgehalten (Auskunft bei den Giftinformationsstellen) und mit einer Anwendungsanweisung ausgeliefert.

Außereuropäische Giftschlangen

Anders als Vergiftungen durch europäische Giftschlangen haben solche durch außereuropäische Giftschlangen eine teilweise *hohe Mortalität*. Außer neurotoxischen Schäden verursachen sie z.T. schwerste Gerinnungsstörungen und tiefe

Nekrosen. Fernurlaubern sei dringend geraten, sich vor Reiseantritt hinreichend zu informieren und gegebenenfalls Antiserum mitzuführen, das bei Bissen durch giftige Schlangen schon im Nahen Osten (hier zum Beispiel durch die Gemeine Sandrasselotter, *Echis carinatus*) und in Afrika, Südasien, Australien (!), Südamerika und den USA unbedingt indiziert ist.

In Ländern mit einem guten Hospitalsystem und den zugehörigen Transportmitteln – etwa in den USA, Israel oder Australien – halten die Hospitäler in der Regel Antiseren vorrätig.

Personen, die in Europa mit solchen Schlangen umgehen (Personal in zoologischen Gärten, viele private Liebhaber) müssen das entsprechende Serum (das ein Verfallsdatum hat und teuer ist!) vorrätig halten.

Kapitel 116

Anwendung von toxischen Stoffen durch Menschen gegen Menschen und Wirbeltiere

Strukturen der in diesem Kapitel vorgestellten Verbindungen

- ▶ Militärisch, paramilitärisch und polizeilich gebrauchte Mittel: Strukturen¹.
Tränengas (CS 1), Capsaicin (OC), Clark 1 (DA), Clark 2 (DC), Adamsit (DM), Lewisit 1 (L-1), Schwefel-Lost, Senfgas (H), Stickstoff-Lost (HN1), Sarin (GB), Tabun (GA), Soman (GD), VX, Chlorgas, Phosgen (CG), Cyanwasserstoff (AC), Chinuclidinylbenzilat (BZ). Die Großbuchstaben sind die international gebräuchlichen Kurzbezeichnungen.
- ▶ Gegen Tiere gebrauchte Mittel: Strukturen².
Xylazin + Ketamin (zur Betäubung von Tieren aus der Ferne, "Narkosegewehr")
Picrotoxin, Rotenon (zum Töten von Fischen).

Übersicht

Absichten und geeignete Stoffe

Absichten können sein:

- Autoaggression: Suizidversuche z.B. mit überdosierten Arzneimitteln, mit Gartenchemikalien, Industriechemikalien (NaCN), Kohlenmonoxid (in Autoabgasen).
- Abwehr von Angreifern (Menschen, Hunde, Bären ...) z.B. mit CS-Tränengas oder Capsaicin (im Oleoresin capsicum).
- Vertreibung von Menschen von Plätzen und die Auflösung von Menschenansammlungen z.B. mit CS-Tränengas oder Capsaicin.
- Erzeugung von Handlungsunfähigkeit bei Tieren ohne Tötungsabsicht z.B. mit Xylazin + Ketamin ("Narkosegewehr").
- Erzeugung von Handlungsunfähigkeit bei Menschen ohne Tötungsabsicht z.B. mit dem Kampfstoff BZ = 3-Chinuclidinylbenzilat.
- Vorsätzliche Tötung einzelner Landtiere, z.B. mit Batrachotoxin oder Curare im Pfeilgift.
- Vorsätzliche Tötung einzelner Menschen (mit Arsentrioxid³, mit Amatoxinen in einem Pilzgericht⁴, mit Thallium, Organophosphaten oder

Tumorinitiatoren in Speisen oder Getränken, mit Ricin durch Inhalation oder Injektion, mit Thiopental + KCl durch Injektion bei Hinrichtungen. "Giftmorde" sind – nicht zuletzt wegen der sehr guten Nachweisbarkeit – selten geworden.

- Vorsätzliche Tötung mehrerer Fische, z. B. mit Picrotoxin, Rotenon.
- Vorsätzliche Tötung mehrerer Landtiere, z. B. von Nagern mit Gerinnungshemmern im Fraßköder.
- Vorsätzliche Tötung mehrerer Menschen. Beispiele: Massenmord von Menschen in geschlossenen Räumen der NS-Konzentrationslager mit HCN, oder in LKW-Containern mit CO aus Autoabgasen, Tötung von Menschen in japanischen U-Bahnhöfen mit Sarin, Tötung von Menschen im offenen Gelände durch Kampfgase und Kampfaerosole.

Aktuelle Bedrohungen

- Militär: Es gibt zwar seit 1997 das internationale Chemiewaffenabkommen über den Nichtgebrauch und die Vernichtung chemischer Kampfstoffe, aber einige militärisch bedeutsame Staaten haben nicht unterzeichnet oder nicht ratifiziert. Kampfstoffe wurden und werden militärisch eingesetzt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die organischen Phosphorsäureester Sarin und VX, Senfgas, Lewisit und Adamsit bevorzugt werden.
- Polizei: Von den Augenreizstoffen sind nur CS-Gas und Capsaicin-haltige Aerosole in Gebrauch. Der Gebrauch von CS nimmt ab.
- "Terroristen". Diese Bezeichnung greift zu kurz. Terroristen wollen Schrecken verbreiten, um die sie ablehnende Bevölkerungsmehrheit zu verunsichern, sie wollen die Ohnmacht der Staatsorgane hinsichtlich der Prävention demonstrieren und auf diesem Hintergrund die Erfüllung von Forderungen gegen den Mehrheitswillen erzwingen. Es gibt aber auch Gruppen (wohl immer ideologisch motiviert), die die "Andersgläubigen" nicht zu etwas zwingen, sondern töten wollen. Sie stellen vor oder nach der Tat keine Forderungen. Beispiel: Die Aum-Sekte verübte 1997 in Japan mit Sarin einen Anschlag (vornehmlich aus ei-

ner Weltuntergangs-Ideologie heraus) auf fünf U-Bahn-Züge in Tokio.

Terroristen müssen Angriffsstoffe anders ausbringen als Militärs. Artillerie und Flugzeuge können sie in der Regel nicht einsetzen, aber dafür können sie zum Beispiel Abfallbehälter, die Trinkwasserversorgung, Gemeinschaftsküchen und Klimaanlage instrumentalisieren, und sie können anders als das Militär in geschlossenen Räumen angreifen und dort auch Stoffe einsetzen, die im offenen Gelände zu flüchtig wären. Die finanziellen, chemotechnischen und biotechnischen Fähigkeiten der Terroristen nehmen zu. Nach bisherigen Erkenntnissen aus vollendeten oder geplanten Angriffen richtet sich ihr Augenmerk auf Sarin, Phosgen, Cyanwasserstoff, Senfgas, Ricin per Inhalationem, und auf Botulinumtoxin, Saxitoxin und Staphylokokkentoxin per os.

Einzelne Stoffe

Ohne weiteren Kommentar bleiben die bereits vorgestellten Verbindungen **Amatoxine** (Kap. 112), **Batrachotoxin** (Kap. 115), **Chlorgas** (Kap. 106), **Ketamin** (Kap. 88), **Kohlenmonoxid** (Kap. 106), **Thallium** (Kap. 109), **Vitamin K-Antagonisten** (Kap. 35).

Mit zusätzlichem Kommentar:

Cyanwasserstoff (Blausäure)

wurde in Kap. 106 vorgestellt. Es kann wegen seiner Flüchtigkeit nur in geschlossenen Räumen eingesetzt werden. Es kann freigesetzt werden durch Einwirkung einer starken Säure auf ein Cyanid (NaCN technisch, KCN) oder durch Ausgasen aus Zellstoff-Trägern (Zyklon B). An solche Träger gebundener Cyanwasserstoff wird noch heute als Insektizid hergestellt und von professionellen Schädlingsbekämpfern zur Raumentwesung eingesetzt. Das im KZ Auschwitz zur massenhaften Ermordung von Menschen eingesetzte Produkt enthielt nicht den sonst zugesetzten Geruchswarnstoff.

Phosgen

wurde mit seinem Wirkungsmechanismus in Kap. 106 vorgestellt. Es muss als Aggressions-

stoff nicht wie andere flüssige Kampfstoffe versprüht oder in ein Aerosol gebracht werden, sondern wird als Gas, das schwerer als Luft ist und vom Wind über das Gelände getrieben wird, ausgebracht. Es riecht nach faulem Heu. Wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit wird es bis in die Alveolen eingeatmet, reagiert dort mit Proteinen der Alveolarwände und dringt ins Interstitium ein. Ein Lungenödem bildet sich mit einer Latenzzeit, die von der Konzentration der eingeatmeten Gases abhängt. Die Therapie ist die allgemeine Therapie eines Lungenödems. Phosgen hat im 1. Weltkrieg mehr Tote erzeugt als jedes andere Kampfgas.

Organophosphate

wurden in Kap. 63 vorgestellt. Für militärischen Einsatz waren sie die vorrangig entwickelten Mittel. Die V-Produkte (z.B. VX) haben eine sehr hohe Toxizität und führen schnell zu schwerster Vergiftung. Andere Verbindungen werden nach Bindung an die Acetylcholinesterase schnell am Phosphoratom metabolisch dealkyliert ("schnelle Alterung"), wonach ein Reaktivator wie Obidoxim (Kap. 63) das Enzym nicht mehr reaktivieren kann. – Organophosphate wurden militärisch nach 1945 mehrfach, u. a. im Nahen Osten, zur Vernichtung von gegnerischem Militär, von paramilitärischen Einheiten und von Zivilisten in Ortschaften eingesetzt. Terroristen haben Sarin verwendet (s. o.). Sarin lässt sich schon in einem kleineren Geheimlabor mit einem Einstufen-Verfahren herstellen, hat den höchsten Dampfdruck aller Organophosphate und erreicht deshalb nach seiner Ausbringung schnell hohe Konzentrationen in der Luft.

Ricin

wurde in Kap. 113 vorgestellt. Das Protein wurde bereits bei einem politischen Mord mit einer in einem Regenschirm verborgenen Vorrichtung injiziert. Im Zeitraum 2010/2011 wurden im Nahen und Mittleren Osten organisiert und umfangreich die Bohnen aus *Ricinus communis* aufgekauft. Aus den Bohnen lässt sich Ricin leicht extrahieren. Ricin wird p. o. nur sehr wenig, aber nach Inhalation eines Staubes oder Aerosols gut resorbiert. Es gibt kein Antidot gegen Ricin.

d-Tubocurarin

(Struktur:⁵) ist ein polarisierendes Muskelrelaxans wie z.B. Pancuronium (Kap. 66). Es ist Bestandteil südamerikanischer Pfeilgifte. Es dringt nicht in das ZNS ein.

Noch nicht vorgestellte Verbindungen:

CS-Gas und Capsaicin⁶

Diese Verbindungen sind Bestandteile von "Tränengas". Für Capsaicin wurde gezeigt, dass es Agonist am Vanilloidrezeptor TRPV1 ist. Dieser Kanalrezeptor kommt auf sensorischen Terminalen vor, sein Kanal öffnet sich bei Stimulation für den Einstrom von Ca^{++} . Viele Reaktionswege werden dadurch aktiviert, weshalb nicht nur mit "lokalen" vorübergehenden Schmerzwirkungen am Auge zu rechnen ist: Nach Inhalation höherer Konzentrationen kann ein Lungenödem entstehen. Beim Einsatz im offenen Gelände ist dies unwahrscheinlich, wohl aber bei der Ausbringung in geschlossenen Räumen.

Die Augenreizstoffe werden nicht nur gegen Menschen, sondern auch zur Abwehr angreifender Hunde, Bären oder anderer Tiere eingesetzt.

Arsentrioxid

Arsentrioxid ("Arsenik") As_2O_3 war über ein Jahrtausend das meistgebrauchte Mordgift. Es ist geschmacklos und wird nach Zufuhr p.o. zu 80 % resorbiert und in den intrazellulären Raum transloziert. Dort binden Arsenionen kovalent an Thiol-Gruppen, und dadurch werden mehrere metabolische Wege und Signalwege gestört (Einzelheiten:⁷).

► Klinik: Die akute Arsenvergiftung beginnt mit Übelkeit und schreitet fort über Erbrechen, schwere Koliken mit blutiger Diarrhoe, Niereninsuffizienz, Krämpfe zum Exitus innerhalb von 24 Stunden. – Die chronische Arsenvergiftung wurde in Kap. 109 beschrieben.

Arsen-Antidote

Als Antidote stehen zur Verfügung DMPS (Dimaval[®], Natrium-dithiolpropansulfonat), DMSA (USA: Chemet[®], 2,3-Dimercaptobernsteinsäure) und BAL (Dithiolpropanol). Strukturen:⁸, Lite-

ratur:⁹. Nur DMPS ist in Deutschland zugelassen, aber nicht für die akute Arsenvergiftung. – Die drei Substanzen binden Arsen mit ihren Thiol-Gruppen und beschleunigen die renale Elimination der so gebildeten Arsenkomplexe. DMPS und DMSA sind bei physiologischen pH stark ionisiert, deshalb gut wasserlöslich und können i.v. injiziert werden, binden aber nur extrazelluläres Arsen und passieren nicht die Blut-Hirn-Schranke. BAL ist wenig wasserlöslich, muss deshalb in ölgiger Lösung i.m. injiziert werden, wird in den intrazellulären Raum und das ZNS transloziert, kann dadurch aber mehr Schaden als Nutzen bringen: Es kann wahrscheinlich extrazelluläres Arsen binden und in das ZNS translozieren.

Lewisit und Adamsit

Beide Stoffe sind organische Arsenverbindungen. Die vorstehend für Arsentrioxid genannten Antidote sind auch gegen Lewisit und Adamsit wirksam. BAL (British Anti-Lewisit) wurde sogar speziell als Antidot gegen Lewisit entwickelt.

Adamsit und Lewisit haben einen niedrigen Dampfdruck und müssen versprüht oder als Aerosol ausgebracht werden. Zwar bindet das Arsen beider Stoffe wie das des Arsentrioxid an SH-Gruppen der Enzyme, aber das kann nicht alle Wirkungen erklären.

- ▶ Klinik: Auf der Haut entsteht schnell eine schmerzhafte Rötung, bei Kontakt mit flüssiger Substanz gefolgt von Blasenbildung nach ca. 12 Std. mit z. T. tiefen Nekrosen. Die schmerzhafte Reizung der Augen kann, wenn die Augenspülung unterbleibt, ebenfalls von Nekrosen gefolgt sein. Die Inhalation erzeugt ein Lungenödem. Die metabolischen Veränderungen, das Lungenödem und die Infektion der Nekrosen führen zum Exitus.
- ▶ Therapie: Injektion von DMPS, Wechsel der Bekleidung (aufschneiden und abklappen, nicht über die gesunde Haut ziehen), sofortige ausgiebige Spülung aller kontaminierten Hautflächen.

S-Lost

Der Stoff muss in Form von Tröpfchen oder als Aerosol ausgebracht werden. S-Lost durchdringt

Mauern, Kunststoffe, Gummi, Leder und andere Bekleidungsmaterialien und wird wegen seiner guten Lipidlöslichkeit auch schnell durch die Haut resorbiert. Ist ein Viertel der Hautoberfläche benetzt, dann ist eine Art "Letale Fläche 50" für die Resorption erreicht.

- ▶ Mechanismus: S-Lost verbraucht zuerst den Glutathion-Vorrat des Organismus. S-Lost wirkt wie die chemisch verwandten Antineoplastika (Kap. 102, Cyclophosphamid und andere Alkylantien) durch Alkylierung der Nucleobase Guanin, was die lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt plausibel macht.
- ▶ Klinik: Frühsymptome erscheinen an den Augen etwa 1 Std. nach der Einwirkung (Lichtscheu, Konjunktivitis, Ödeme). Anders als bei Lewisit dauert es bis zum Erscheinen der Hauptsymptome mehrere Stunden. Auf der Haut bilden sich große Blasen, in der Lunge entsteht bei schwerer Vergiftung ein tödliches Ödem. Die Vergiftung dauert Wochen. Die Patienten leiden wie bei einer Verbrennung zweiten oder dritten Grades unter sehr großen Schmerzen.
- ▶ Die Therapie gleicht der bei Verbrennungen. Die Dekontamination der Haut vor der schmerzhaften Blasenbildung ist mit Natriumhypochlorit möglich.

3-Chinuclidinylbenzylat (BZ)

Bz ist der erste "Psychokampfstoff", der für den militärischen Einsatz vorbereitet und an Personen erprobt wurde. Sein militärischer Einsatz ist durch die Chemiewaffenkonvention verboten.

- ▶ Kinetik: Der Einsatz von BZ wurde in Form eines Aerosols konzipiert, es wird aber auch oral und perkutan gut resorbiert. BZ wird metabolisiert und renal ausgeschieden, aber es wirkt tagelang.
- ▶ Mechanismus: BZ ist Antagonist an peripheren (M_1 , M_3) und zentralen (M_1 , M_4) Acetylcholinrezeptoren¹⁰.
- ▶ Klinik: Das Vergiftungsbild hat qualitativ Ähnlichkeit mit einer Atropinvergiftung (Kap. 65). Die zentralen Wirkungen sind aber weit stärker ausgeprägt, denn BZ ist bei physiologischem pH kaum ionisiert und passiert gut die

Blut-Hirn-Schranke. Über anfängliche Unruhe und Konfusion führt die Vergiftung zur Agitation und zu Halluzinationen, die die Zielpersonen kampfunfähig machen. Hinzu kommt der Verlust der Akkomodation, der die Bedienung von Waffensystemen erschwert.

- Die Therapie ist symptomatisch. Auf folgende Symptome ist besonders zu achten: Urinretention, Wärmestau, Tachykardie, Glaukom, Lungenödem, aggressive Handlungen.

Xylazalin + Ketamin

Xylazalin ist Agonist an α_2 -Rezeptoren im ZNS. In Kap. 70 haben wir erfahren, dass solche Agonisten eine sedierende Wirkung haben. Die Zulassung von Dexmedetomidin zur Sedation beruhte auf dieser Wirkung. Auch Xylazalin ist ein gutes Sedativum, wird aber nicht in der Humanmedizin, sondern in der Veterinärmedizin in Kombination mit Ketamin (Kap. 88) zur starken Sedierung eingesetzt. Mit "Narkosegewehren" werden Injektionsvorrichtungen verschossen, die die Kombination als "Hellabrunner Mischung" enthalten.

Fischgifte: Rotenon, Picrotoxin

- Rotenon ist ein Naturprodukt aus den Wurzeln von Pflanzen (Leguminosen), die in Südamerika und auf den südlichen Inseln des Pazifik vorkommen. Es blockiert an der Innenseite der Mitochondrien die Synthese von ATP. Die indigenen Einwohner fischen damit. In den USA wird es zur Tötung des gesamten Fischbestandes in einem geschlossenen Gewässer verwendet, wenn eine neue Fischpopulation angesiedelt werden soll.
- Picrotoxin ist ebenfalls ein Naturprodukt. Es ist in den Früchten der Scheinmyrte enthalten (*Anamyrta cocculus*, von Indien bis in die südpazifischen Inseln verbreitet). Die indigenen Bewohner verwenden es zum Fischfang. Picrotoxin ist ein Gemisch aus zwei Verbindungen, von denen Picrotoxinin der wirksame Bestandteil ist. Picrotoxinin ist nichtkompetitiver Antagonist an GABA_A-Rezeptoren. Durch Aufhebung der GABA-Inhibition erzeugt es Krämpfe.

Kapitel 117

Antidote

Wegweiser: Von der Vergiftung zum Antidot

In der Praxis führt der Weg von der Diagnose der Vergiftung zur Auswahl des Antidot. Der folgende Wegweiser zeigt deshalb für verschiedene Intoxikationen ein oder mehrere Antidote.

- Der Nutzen mehrerer Verbindungen als Antidot ist klinisch schwach belegt.
- Mehrere aus dem Ausland importierte Antidote haben in Deutschland keine offizielle Zulassung. Das begründet noch keinen Zweifel an ihrer Wirkung. Anträge auf Zulassung werden u. a. dann nicht gestellt, wenn der seltene Einsatz eines Mittels die Kosten der nationalen Zulassungsprozedur nicht rechtfertigt.
- *Niemals genügt für die Therapie einer Vergiftung allein die Gabe von Antidot.*

Antidote können die allgemeine Intensivtherapie von Vergiftungen ergänzen.

- Auch Antidote haben UAW. Chelatbildner beschleunigen z. B. nicht nur die Ausscheidung toxischer Metalle, sondern können auch die Konzentration lebensnotwendiger Metalle in pathologische Bereiche senken. Deshalb ist bei jedem Patienten zu überlegen, ob der erhoffte Nutzen eines Antidots größer ist als der mögliche Schaden.

Für alle Antidote aber gilt:

- Nach Gabe eines Antidots ist zu prüfen, ob es kritische Laborwerte verbessert hat, und ob es darüber hinaus einen klinischen Nutzen erbracht hat. Wenn ein Antidot ohne therapeutische Wirkung geblieben ist, müssen zwingende Gründe vorliegen, seine Gabe zu wiederholen.

Vergiftungen und Antidote

Toxisches Agens	Antidote
Acetaldehyd	Ascorbinsäure
Acrolein	Mesna

Tabelle 117.1. Vergiftungen und zugehörige Antidote.

Acrylnitril	zuerst 4-DMAP 3-4 mg/kg KG (noch modern?) danach Natriumthiosulfat 100 mg/kg KG danach Acetylcystein nach Dosierungsschema
Aluminium	Deferoxamin
Amatoxine	Silibinin
Anticholinerges Syndrom	Physostigmin
Antimon	DMPS
Arsen	DMPS, Penicillamin
Atropin	Physostigmin
Betablocker	Glucagon
Blausäure s. Cyanid	
Blei	DMPS, NaCa-EDTA, Penicillamin
Botulismus	Botulinus-Antitoxin Behring
Cadmium	NaCa-EDTA, Thiopronin
Cäsium	Eisen(III)-Hexacyanoferrat(II)
Carbamat-Insektizide	Atropin
Chloroquin	Diazepam
Chrom(6+)	Ascorbinsäure
Curareartige	Neostigmin
Cyanid	(4-DMAP, veraltet), Hydroxocobalamin, Natriumthiosulfat (Ethanol, veraltet), Flumazenil
Digitalisglykoside	Colestyramin, Digitalis-Antitoxin
Eisen ⁺⁺⁺	Deferasirox, Deferipron, Tiopronin
Eisenverbindungen, akut	Deferoxamin

Ethylenglykol	(Ethanol, veraltet), Flumazenil; bei Hypocalcämie Calciumgluconat
Fluorwasserstoff (=Flusssäure)	Calciumgluconat
Gold	Penicillamin
Hautresorbierte Gifte	Macrogol 400
Heparin	Protamin
Isonicotinsäurehydrazid	Pyridoxin
Jod 131	Kaliumjodid
Kobalt	NaCaEDTA
Kupfer	Penicillamin, NaCa-EDTA, Thiopronin
LOST (S-LOST)	Tosylchloramid-Natrium
Lungenreizgase	Beclomethasondipropionat, Adrenalin-Aerosol
Mangan	NaCaEDTA
Maligne Hyperthermie	Dantrolen
Methämoglobin	Erwachsene: Toloniumchlorid Kinder: Ascorbinsäure
Methanol	(Ethanol, veraltet), Flumazenil
Methotrexat	Folinsäure
Methylbromid	Acetylcystein
Neuroleptika-Parkinsonoid	Biperiden (Trihexyphenidyl und andere zentrale Anticholinergika sind für die gleiche Indikation zugelassen, können aber nicht injiziert werden.)
Opioide	Naloxon
Organophosphate	Atropin, Obidoxim
Paracetamol	N-Acetylcystein

Phenprocoumon und Verwandte im Rattengift	Colestyramin p.o., Phytomenadion parenteral
Plutonium	NaCaEDTA
Plutonium	Detripentat = DTPA, Zink-Trinatriumpentetat = Zn-DPTA
Quecksilber	DMPS, Penicillamin
Scopolamin	Physostigmin
Schaumbildner	Simeticon
Schlangengifte, außereuropäisch	(Giftnotruf München) Tel. 089/19240
Schlangengifte, europäisch	Anti-Fab vom Schaf, Anti-F(ab) ₂ vom Pferd
Skorpiongifte	(Giftnotruf München) Tel. 089/19240
Spinnengifte	(Giftnotruf München) Tel. 089/19240
Tricyclische Antidepressiva	Physostigmin (?)
Thallium	Eisen(III)-Hexacyanoferrat(II)
Zink	Penicillamin

Antidote¹

Acetylcystein

zur intravenösen Injektion (siehe Kap. 42). Zugelassen für Vergiftungen mit Paracetamol, Acrylnitril, Methacrylnitril, Methylbromid.

- ▶ Fertigpräparat Flumucil® Antidot 20% Injektionslösung. Verfügbar in allen Krankenhäusern.

Ascorbinsäure

zur intravenösen Injektion. Zugelassen für Methämoglobinämie im Kindesalter: Einmalig 500-1000 mg langsam i.v., maximal 100 mg/kg KG.

- ▶ Fertigpräparate: Mehrere Anbieter. Verfügbar in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung:
 - Empfohlen bei akuten Chrom⁽⁶⁺⁾-Vergiftungen: 125 mg/kg in der ersten Stunde nach der Chrom-Aufnahme langsam i.v.
 - ▶ Empfohlen bei Acetaldehyd-Vergiftung: 1000-2000 mg langsam i.v.

Atropinsulfat

zur intravenösen Injektion (siehe Kap. 63 und 65). Zugelassen für Vergiftungen mit Organophosphaten oder Carbamaten, bei Bradykardie durch Überdosierung von Betablockern, bei Vergiftungen durch Parasympathomimetika.

- ▶ Fertigpräparate: „Atropin B. Braun 0,5 mg/ml“, „Atropinum sulfuricum 0,25 mg/0,5 mg/1mg Eifelfango“. Vorrätig im Notarztwagen, in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung bei Organophosphatvergiftung (siehe auch Kap. 63!): Erwachsene initial 2-5 mg i.v., danach bis zum Erfolg 5-10 mg im Abstand

	Erste Dosis: 1 Std. Infusion i.v.	Zweite Dosis: 4 Std. Infusion i.v.	Dritte Dosis: 16 Std. Infusion i.v.
> 40kg KG	150 mg/kg KG in 200 ml Lösung	50 mg/kg KG in 500 ml Lösung	100 mg/kg KG in 1000 ml Lösung
20-40 kg KG	150 mg/kg KG in 100 ml Lösung	50 mg/kg KG in 250 ml Lösung	100 mg/kg KG in 500 ml Lösung
< 20 kg KG	150 mg/kg KG plus 3ml/kg KG Lösung	50 mg/kg KG plus 7 ml/kg KG Lösung	100 mg/kg KG plus 14 mg/kg KG Lösung

Lösungsmittel: Bedarfsgerechte Mischung aus 5 % Glukose und isotonischer Elektrolytlösung.

Tab. 117.2: Dosierungen von Acetylcystein bei Paracetamolvergiftung

von 10 min, Dosierungsanpassung so, dass die erhöhte Bronchialsekretion aufhört. Kinder 0,1 mg/kg KG i.v., Wiederholung mit gleicher Dosis im Abstand von 10 min (maximal 5 mg). Erhaltung mit Einzelinjektionen von 0,02 mg/kg KG i.v., oder Infusion von maximal 2 mg/Std.

Beclomethasondipropionat

zur Inhalation. Zugelassen für Vergiftungen durch Inhalation pulmotoxischer Gase (Reizgase).

- ▶ Fertigpräparate: Mehrere Hersteller. Vorrätig im Notarztwagen und in allen Krankenhäusern.

Biperiden

zur intravenösen Injektion (s. Kap. 74). Zugelassen zur Dämpfung extrapyramidaler Symptome, die durch Neuroleptika und einige andere Pharmaka ausgelöst werden.

- ▶ Fertigpräparate: Akineton® 5mg/ml Injektionslösung, Biperiden-neuraxpharm® Injektionslösung. Vorrätig im Notarztwagen und in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung: Erwachsene 2,5-5 mg i.m. oder langsam i.v., einmalige Wiederholung nach 30 min möglich. Kinder (Vorsicht! Im Ausland teilweise weit niedrigere Dosen): bis zu 1 Jahr 1 mg, 1-6 Jahren 2 mg, bis zu 10 Jahren 3 mg.

Botulismus-Antitoxin

F(ab')₂-Fragmente vom Pferd zur intravenösen Injektion. Zugelassen zur Therapie des Botulismus durch Toxine aus Clostridium botulinum Typen A, B und E. Das Antitoxin neutralisiert NICHT das bereits durch Endocytose aufgenommene Toxin!

- ▶ Fertigpräparat „Botulismus-Antitoxin Behring“. Vorrätig in Notfalldepots.
- ▶ Dosierung: Startdosis für Erwachsene 250 ml langsam i.v., danach 250 ml als Infusion. Wiederholung nach 4-6 Std. möglich. Kinder: Gleiche Dosierung oder wenigstens so hoch wie möglich. – Allergische Reaktionen möglich.

Calciumgluconat

zur intravenösen Injektion und zur lokalen Injektion. Empfohlen, aber nicht zugelassen zur Therapie

von systemischen oder lokalen Vergiftungen mit Flusssäure und zur Therapie der Hypocalcämie durch Oxalatbildung bei Ethylenglykolvergiftung.

- ▶ Fertigpräparat „Calciumgluconat 10% B. Braun Injektionslösung“. Vorrätig in Klinikapotheken.
- ▶ Dosierungen:
 - Bei Hypocalcämie (Personen über 12 Jahre) 10 ml der 10%igen Lösung langsam i.v. Die Injektion kann bis zum Erreichen physiologischer Calciumkonzentrationen wiederholt werden.
 - Bei lokalen Verätzungen mit Flusssäure lokale Unterspritzung und, wenn dies anatomisch möglich ist (Extremitäten), intraarterielle Injektion von 10-20 ml der Lösung.

Calcium-trinatrium-pentetat

zur intravenösen Injektion/Infusion. Zugelassen für die Therapie von Vergiftungen mit radioaktiven Schwermetallnukliden (Plutonium, Americium, Berkelium, Curium, Californium). Die gebildeten Chelate werden renal eliminiert.

- ▶ Fertigpräparat: Ditridentat-Heyl®.
- ▶ Dosierung in Spezialkliniken.

Colestyramin

zur Gabe per os. Empfohlen als Anionenaustauscher und Adsorbens zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs biliär und enteral ausgeschiedener Stoffe, z. B. von Digitoxin.

- ▶ Fertigpräparate von mehreren Herstellern.
- ▶ Dosierung: Startdosis 8 g p.o., danach 4 g im Abstand von 6 Std.

Dantrolen

zur zügigen Injektion i.v. (s. Kap. 82).. Zugelassen zur Therapie der malignen Hyperthermie. Dantrolen hemmt in der quergestreiften Muskulatur die stimulierte Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum.

- ▶ Fertigpräparat: „Dantrolen i.v.“. Vorrätig in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Startdosis bei Erwachsenen 2,5 mg/kg KG so zügig infundieren, wie der Patient es verträgt, Gesamtdosis nicht über 40 mg/kg KG pro Tag.

Deferasirox

zur Gabe per os (siehe Kap. 38). Zugelassen für chronische Eisenvergiftung z.B. durch Transfusion. Deferasirox bindet Eisen mit höherer Spezifität als andere Chelatbildner. Deshalb senkt es die Konzentration essentieller Metalle weniger.

- ▶ Fertigpräparat Exjade®. Vorrätig in Klinikapotheken.
- ▶ Dosierung: Start mit 20 mg/kg KG pro Tag.

Deferipron

zur Gabe per os. Zugelassen für Eisenüberladung bei Thalassaemia major, wenn Deferoxamin kontraindiziert ist. Deferipron ist nur wenig Eisen-spezifisch und senkt auch die Zink-Konzentration.

- ▶ Fertigpräparat Ferriprox®, Beschaffung und Lagerung in der vom Patienten bevorzugten Apotheke.
- ▶ Dosis 25 mg/kg KG 3 x täglich p.o.

Deferoxamin

zur i.v. Infusion (s. Kap. 38). Zugelassen für akute und chronische Eisenvergiftung.

- ▶ Fertigpräparate: Desferal®, „Deferoxaminmesilat Hospira“. Vorrätig in Krankenhäusern mit Intensivstation.
- ▶ Dosierung bei akuter Eisenvergiftung: Lösen von 2 g Deferoxamin in 20 ml Glukose (Lösung 10%), 15 mg/kg KG pro Stunde, nicht mehr als 80 mg/kg KG pro Tag. Nach Milderung der Symptome 5 mg/kg KG pro Stunde. Die Therapie muss bis zur Normalisierung der Eisenkonzentrationen und Beseitigung aller Symptome (auch der Laborwerte) einer Eisenvergiftung durchgeführt werden. 100 mg Deferoxaminmesilat binden nur 8,5 mg Eisen. Der Deferoxamin-Eisenkomplex wird renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz muss er durch Dialyse entfernt werden.

Diazepam

zur intravenösen Injektion und Infusion (s. Kap. 81). Empfohlen, aber nicht zugelassen für Vergiftungen mit Chloroquin. Diazepam verdrängt

Chloroquin unspezifisch aus seiner Bindung an cardiale Strukturen. Zusätzlich wirkt Diazepam gegen die Krämpfe durch Chloroquin.

- ▶ Fertigpräparate: Ampullen mit 10 mg in 2 ml bieten mehrere Hersteller an. Vorrätig auf dem Notarztwagen und in Krankenhäusern mit Intensivstation.
- ▶ Dosierung Erwachsene: Start mit 10 mg in 10 min i.v., Wiederholung mit gleicher oder halber Dosis nach Bedarf.

Digitalis-Antitoxin

zur Injektion i.v. (s. Kap. 57). Wirksamer Bestandteil sind neutralisierende Fab-Fragmente von IgG aus Schafen. Sie sind gegen den Cardenolid-Kern von Digitoxin und Digoxin gerichtet. Sie wirken gegen freies und gebundenes Glykosid.

- ▶ Fertigpräparat: DigiFab™. Vorrätig in Krankenhäusern mit kardiologischer Intensivstation bzw. in Krankenhäusern der Maximalversorgung. Das Präparat wird aus den USA importiert und ist in Deutschland nicht zugelassen. Seine Wirkung ist erwiesen bei Vergiftungen mit Digoxin und Digitoxin, sehr wahrscheinlich bei Vergiftungen mit Methylidigoxin, sie wird vermutet bei Vergiftungen mit Glykosiden aus Oleander, Meerzwiebel, Maiglöckchen und aus „alternativer Medizin“ (Präparate aus Krötenhaut-Sekret).
- ▶ Dosierung: Der Einsatz sollte in Krankenhäusern mit kardiologischen Intensivstationen und mit einem Labor erfolgen, in dem die Konzentration der Glykoside bestimmt werden kann. Die Dosis wird nach dem Ergebnis der Glykosidbestimmung berechnet. Abschätzungen siehe Kap. 57.

4-Dimethylaminophenol

zur langsamen intravenösen Injektion (s. Kap. 106). Zugelassen für die Therapie der Vergiftung mit Blausäure und mit Cyaniden. Das gebildete Methämoglobin bindet Cyanidionen mit hoher Affinität. Empfohlen bei Vergiftungen mit Acrylnitril. 4-DMAP als Antidot ist veraltet (siehe Kap. 106).

- ▶ Fertigpräparat: "4-DMAP"
- ▶ Dosis: Erwachsene 3-5 mg/kg KG i.v. Kinder 3 mg/kg KG i.v.
- ▶ Kontraindikation: G6PD-Mangel (häufiger bei Migranten aus ehemaligen und gegenwärtigen Malariagebieten).

DMPS (Dimercaptopropansulfonat)

zur intravenösen Injektion (siehe Kap. 109). Zugelassen für die Therapie von akuten Quecksilbervergiftungen. Empfohlen per os bei akuten Vergiftungen mit Antimon, Arsen und Chrom, bei chronischen Vergiftungen mit Blei.

- ▶ Fertigpräparat: Dimaval®. Vorrätig an Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung bei Erwachsenen: 6-8 x 250 mg i.v. an Tag 1, 4-6 x 250 mg i.v. an Tag 2, 3-4 x 250 mg i.v. an Tag 3, 2-3 x 250 mg i.v. an Tag 4, danach per os fortsetzen, wenn erforderlich. DMPS ist nur mäßig spezifisch und senkt auch die Konzentration essentieller Metalle.

Eisen(III)-Hexacyanoferrat(II)

zur Anwendung per os (s. Kap. 109). Zugelassen für die Therapie von Thalliumvergiftungen (Fertigpräparat: Antidotum Thallii Heyl®) und von Vergiftungen mit radioaktiven Cäsium-Isotopen (Fertigpräparat: Radiogardase® -Cs). Vorrätig in Notfall-Depots.

- ▶ Dosierung bei Tl- und Cs-Vergiftungen: Erwachsene initial 6 x 500 mg p.o., danach stündlich 500 mg p.o. Die engmaschige Anwendung soll die Rückresorption der biliär ausgeschiedenen Metalle verhindern.

Ethanol

zur intravenösen Infusion (s. Kap. 107). Für die Therapie von Vergiftungen mit Methanol und Ethylenglykol ist Ethanol nicht mehr zugelassen, kann aber infundiert werden, wenn Fomepizol nicht schnell genug verfügbar ist.

- ▶ Fertigpräparat: Alkoholkonzentrat 95 % Braun. Vorrätig im Notarztwagen und in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung: Verdünne 50 ml des Fertigpräpara-

tes mit 500 ml 5% Glukose, infundiere von der Verdünnung 7,5 ml/kg KG pro Std.

Flumazenil

zur intravenösen Injektion (s. Kap. 83, 105). Zugelassen als Antagonist bei Vergiftungen mit Benzodiazepinen. Wirksam auch bei Vergiftungen mit Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon.

- ▶ Fertigpräparate von mehreren Herstellern. Vorrätig im Notarztwagen und in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung: Erwachsene 0,2 mg in 15 sec i.v., bei Bedarf im Abstand von 1 min weitere 0,1 mg i.v. bis zu einer Gesamtdosis von 1 mg. Kinder > 1 Jahr 0,01 mg/kg KG, maximal 0,2 mg.

Folinsäure

zur intravenösen Injektion. Zugelassen zur Senkung der Toxizität von Methotrexat. Vorrätig in Krankenhäusern mit onkologischen Stationen.

- ▶ Fertigpräparate als Calciumfolinat von mehreren Herstellern.
- ▶ Dosierungshinweis (Anpassung erforderlich): 6-12 mg/m² im Abstand von 6 Stunden über drei Tage.

Fomepizol

zur intravenösen Injektion (s. Kap. 107). Zugelassen zur Therapie von Vergiftungen mit Ethylenglykol. Empfohlen bei Vergiftungen mit Methanol.

- ▶ Fertigpräparat: "FOMEPIZOLE EUSA Pharma 5 mg/ml". Vorrätig in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: Sofort 15 mg/kg KG verdünnen mit 150 ml 5% Glukose oder 0,9% NaCl, infundieren i.v. in 30-45 min, danach in gleicher Verdünnung jeweils im Abstand von 12 Std. 10 mg/kg KG, 10 mg/kg KG, 10 mg/kg KG, 7,5 mg/kg KG, 5 mg/kg KG. Anpassen bei Niereninsuffizienz.

Glucagon

zur intravenösen Injektion/Infusion. Empfohlen, aber nicht zugelassen zur Therapie von Vergiftungen mit Betablockern.

- ▶ Fertigpräparat: Glucagen®. Vorrätig in Krankenhäusern mit Intensivstation bzw. der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: Die Injektion/Infusion i.v. ist zur Therapie nicht zugelassen, die zugelassenen Anwendungen i.m. und s.c. haben jedoch bei Vergiftungen eine unübersichtliche Resorptionsgeschwindigkeit. Intravenös bei Erwachsenen 3-10 mg in 3-10 min (überwachen!), danach 5 mg pro Std.

Hydroxocobalamin

zur intravenösen Infusion (s. Kap. 106). Zugelassen zur Therapie von Vergiftungen mit Blausäure und Cyaniden. Hydroxocobalamin bindet Cyanid mit hoher Affinität. Empfohlen bei Vergiftungen mit Acrylnitril.

- ▶ Fertigpräparat: „Cyanokit 5 g“. Vorrätig im Notarztwagen und in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: 5 g Pulver in 200 ml 0,9% NaCl lösen durch Schwenken, nicht durch Schütteln. Erwachsene: 200 ml in 15 min i.v., Kinder 70 mg/kg KG in 15 min i.v. Wiederholung der Infusion mit halber oder noch geringerer Infusionsgeschwindigkeit ist möglich.

Kaliumjodid

zur Anwendung per os (s. Kap. 50). In Deutschland als Antidot nicht zugelassen, aber in Notfall-Depots vorrätig, Ausgabe durch Behörden im Fall einer Freisetzung von radioaktivem Jod aus kerntechnischen Anlagen. Importarzneimittel aus Österreich, Dosierungen:².

Kohle (Medizinalkohle, Carbo medicinalis, Aktivkohle)

zur Anwendung per os (siehe Kap. 105). Zugelassen zur Adsorption vieler Substanzen mit dem Ziel, deren Resorption und Rückresorption zu verhindern.

NICHT indiziert u.a. bei Vergiftungen mit Salzen (Cyaniden, Eisen, Lithium, Thallium), Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglykol), Lösemitteln.

- ▶ Fertigpräparate: Kohle-Compretten®, Ultracarbon®. Vorrätig im Notarztwagen (nur für Vergiftungen, bei denen Kohle so schnell wie möglich gegeben werden muss), und in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung: Die trockene Kohle wird in Wasser aufgeschwemmt (1 g Kohle plus 1,5-2 ml Wasser) und in einer Dosis von 1 g/kg KG per os gegeben. Die Zufuhr über eine dünne Magensonde ist möglich, wenn der Schluckreflex gestört oder der Patient bewusstlos ist. Wenn die Peristaltik erhalten ist, sollte die Gabe nach Intervallen von 2-4 Std. besonders dann wiederholt werden, wenn ein enterohepatischer Kreislauf unterbrochen werden soll.

2-Mercaptoethanolsulfonat-Natrium (MESNA)

zur Anwendung per os. Zugelassen zum Schutz der Harnwege bei Therapie mit Cyclophosphamid und ähnlichen Stoffen (Oxazophosphorine). Die SH-Gruppe von Mesna reagiert mit Acrolein, das beim Metabolismus der Oxazophosphorine entsteht.

- ▶ Fertigpräparate: Uromitexan®, MESNA-cell®

Naloxon

zur intravenösen Injektion/Infusion (s. Kap. 86). Zugelassen als Antagonist bei Vergiftung mit Opioiden.

- ▶ Fertigpräparate von mehreren Herstellern. Vorrätig im Notarztwagen (kann helfen, die Beatmung während des Transportes zu vermeiden), in allen Krankenhäusern.
- ▶ Dosierung: Erwachsene 0,1-0,2 mg i.v., Wiederholung mit 0,1 mg im Abstand von 2 min, wenn dadurch die Spontanatmung ausreichend verbessert werden kann. Mehrere Opiode wirken länger als Naloxon, weshalb die Injektionen wiederholt werden müssen. Kinder 0,01-0,02 mg/kg KG i.v., Neugeborene (die Opiode diaplazentar aufgenommen haben) 0,01 mg/kg KG i.v.

Natrium-Calcium-EDTA

zur intravenösen Injektion. In Deutschland nicht mehr zugelassen, Import aus Frankreich. Zur Komplexbildung mit Blei, empfohlen auch bei Cadmium, Kobalt, Kupfer (nicht erste Wahl), Mangan, Plutonium. Die Komplexe werden renal eliminiert. Essentielle Metalle werden ebenfalls komplexiert. Die Verbindung ist tubulär nephrotoxisch und deshalb bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

- ▶ Fertigpräparat: CALCIUM EDETATE DE SODIUM SERB (Frankreich). Vorrätig in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: Die 10 ml-Ampullen (500 mg) werden verdünnt mit 250 ml 0,9% NaCl oder 5% Glukose pro Ampulle, Infusion i.v. über 2 Std., Dosis 15-20 mg/kg KG. Danach eine Woche Pause, danach Wiederholung.

Natriumhydrogencarbonat

zur Milderung der QRS-Verbreiterung durch tricyclische Antidepressiva und zur Acidose-Therapie (s. Kap. 28)

- ▶ Fertigpräparat z. B. "Natriumhydrogencarbonat 4,2 % Braun[®]".
- ▶ Dosierung: Maximal 3 ml der 4,2 %-Lösung pro kg KG und Stunde.

Natriumthiosulfat

zur intravenösen Injektion (s. Kap. 106). Zugelassen zur Therapie bei Vergiftungen mit Blausäure, Cyaniden, Acrylnitril und anderen Nitrilen, N-Lost, S-Lost. Prophylaktisch bei längerer Infusion von Nitroprussid-Natrium (Cyanidbildung).

- ▶ Fertigpräparat: „Natriumthiosulfat 10 % Infusionslösung“ oder „... 25 % Infusionslösung“. Vorrätig im Notarztwagen und in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: Bei Cyanidvergiftung Injektion i.v. (wenn noch DMAP verwendet wird, erst NACH der Injektion von DMAP), 50-100 mg/kg KG. Bei LOST-Vergiftungen bis zu 500 mg/kg i.v.

Obidoxim

zur intravenösen Injektion (s. Kap. 63). Zulassung zur adjuvanten Therapie von Vergiftungen

mit Organophosphaten. Die Reaktivierung der Acetylcholinesterase durch Obidoxim gelingt umso weniger, je stärker das Organophosphat gealtert ist. Gegen eine Soman-Vergiftung bleibt Obidoxim ohne Wirkung.

- ▶ Fertigpräparat: Toxogonin[®]. Vorrätig im Notarztwagen und in Krankenhäusern der Maximalversorgung.
- ▶ Dosierung: Erst NACH der Injektion der hohen Atropindosis bei Erwachsenen Obidoxim 250 mg, bei Kindern 4-8 mg/kg KG langsam i.v., danach Infusion von Obidoxim 10 mg/kg KG pro Std.

Penicillamin

zur Anwendung per os (siehe Kap. 39). Zugelassen zur Therapie von Vergiftungen mit Kupfer (Mittel erster Wahl), Blei, Quecksilber und Zink, empfohlen bei Gold und Arsen. Penicillamin bildet Komplexe, die renal ausgeschieden werden.

- ▶ Fertigpräparat: Metalcaptase[®]. Vorrätig in den meisten Krankenhäusern (für andere Indikationen).
- ▶ Dosierung: Erwachsene anfangs 4 x 25 mg/kg KG (maximal 1050 mg), später weniger. Eine Dauertherapie ist nur bei M. Wilson zu rechtfertigen.

Physostigminsalicylat

zur intravenösen Injektion (siehe Kap. 63). Physostigmin ist zur Therapie von Vergiftungen nicht zugelassen. Es ist zugelassen zur Therapie des *postoperativen* anticholinergen Syndroms, aber es steht dahin, ob Physostigmin ein gutes Antidot bei jedem durch Wirkstoffe (Tropa-Alkaloide, Antiparkinson-Mittel, anticholinerg wirkende Antihistaminika, Antidepressiva und Neuroleptika) erzeugten anticholinergen Syndrom ist. Es kann bei zu schneller Injektion Krämpfe auslösen und eine Bradykardie gefährlich verstärken. Das wäre besonders vor einer Injektion im Notarztwagen sehr zu bedenken.

- ▶ Fertigpräparat: Anticholium[®]. Vorrätig in Kliniken mit internistischer/pädiatrischer Intensivstation.
- ▶ Dosierung bei Erwachsenen: 2 mg (verdünnt)

i.v. in wenigstens 2 min. Im Fall des Erfolges kann die Injektion nach 20 min wiederholt werden. Kinder 0,02-0,06 mg/kg KG.

Phytomenadion

(s. Kap. 35). Vitamin K und seine Derivate sind Antagonisten bei mäßiger Überdosierung von Phenprocoumon. Bei starker Überdosierung müssen die fehlenden Gerinnungsfaktoren durch Infusion/Injektion ersetzt werden.

Protamin

zur intravenösen Injektion. Zugelassen als Antagonist bei Heparin-Überdosierung. Die Dosis muss für Heparin und einige Heparinoide nach Tabellen berechnet werden. Die Bestimmung von Gerinnungsparametern ist dazu erforderlich.

- ▶ Fertigpräparate: „Protamin ME“ und „Protaminsulfat LEO Pharma“. Vorrätig in Krankenhäusern.

Pyridoxin

zur Injektion i.v. oder i.m. und zur Anwendung per os. Zugelassen zur Therapie von Vergiftungen z. B. durch Isonikotinsäurehydrazid. Empfohlen bei Vergiftungen mit Gyromitrin (Frühjahrslorchel), Hydrazin, Penicillamin.

- ▶ Fertigpräparat zur Injektion: Vitamin B₆-ratio-pharm[®] 50 mg/ml Injektionslösung.
- ▶ Fertigpräparat zur oralen Anwendung: B₆-Vicotrat[®].
- ▶ Dosierung initial bei Erwachsenen bis zu 250 mg pro Tag i.v., bei Kindern bis zu 200 mg pro Tag i.v., nur bei schweren Vergiftungssymptomen auch höher. Orale Therapie bei Erwachsenen mit 200-300 mg pro Tag für 1 Woche, danach 20-40 mg pro Tag.

Salbutamol

zur Inhalation (s. Kap. 72). Zugelassen zur Bronchodilatation. Anwendung bei Bronchokonstriktion durch Lungenreizgase. Zur Selbstbehandlung bei Massenvergiftungen geeignet.

Schlangengift-Antisera, europäische Schlangen

zur intravenösen Injektion. Die Antisera werden importiert und haben keine deutsche Zulassung. Sie sollen nur infundiert werden, wenn mit einem schweren Verlauf zu rechnen ist (z. B. bei Kindern, weil deren Körpergewicht noch gering ist). Zum Gewichtsvergleich: Kreuzotterbisse bei Schafen können letal sein.

▶ Fertigpräparate:

(1) Viper Tab[®] vom Schaf, Fab-Fragmente, Import aus USA/Großbritannien. Dieses Antiserum wirkt gut spezifisch bei Bissen von *Vipera berus*, *Vipera aspis* und *Vipera ammodytes*. Es ist sehr gering immunogen. Das ist wichtig für Personen, die in einer „schlangenreichen“ Gegend wohnen oder berufsbedingt stärker gefährdet sind.

(2) „European viper venom antiserum“, F(ab')₂-Fragmente vom Pferd, Import aus Kroatien. Das kroatische Serum hat ein breiteres Spektrum, es wirkt auch bei Bissen von Vipern, die überwiegend südlich der Alpen und in der Türkei vorkommen: *Macrovipera lebetina*, *Vipera ursinii*, *Vipera xanthia*. Es ist damit zu rechnen, dass es stärker immunogen wirkt als das amerikanische. – Vorräte: Die Antisera werden in mehreren deutschsprachigen Städten vorrätig gehalten. Zentrale Auskunftsstelle über Depots von Antisera gegen Gifte von europäischen und außereuropäischen Schlangen, Skorpionen, Spinnen und anderen Gifttieren ist der Giftnotruf München, Tel. 089-19240.

- ▶ Dosierung (Erwachsene und Kinder): 200 mg Protein in 100 ml 0,9% NaCl lösen, in 30 min i.v. infundieren. Diese Dosis darf ein Mal wiederholt werden.

Schlangengift-Antisera, außereuropäische Schlangen

Zentrale Auskunftsstelle über Depots von Antisera gegen Gifte von europäischen und außereuropäischen Schlangen, Skorpionen, Spinnen und anderen Gifttieren ist der Giftnotruf München, Tel. 089-19240.

Silibinin

zur intravenösen Infusion (s. Kap. 112). Zugelassen zur Therapie der Vergiftung mit Knollenblätterpilzen. Empfohlen für alle Vergiftungen mit Amatoxinen. Silibinin hemmt die Aufnahme von Amatoxinen in die Hepatocyten.

- ▶ Fertigpräparat: „Legalon SIL“. Vorrätig in Kliniken mit einem Einzugsbereich, in dem Knollenblätterpilz-Vergiftungen vorkommen.
- ▶ Dosierung: 5 mg/kg KG gelöst in 0,9% NaCl, Infusionsdauer 2 Std., Infusionsbeginn jeweils zur Stunde 0, 6, 12, 18, danach Infusionspause bis zum Ende der Stunde 24. Wiederholung an den Folgetagen, bis die Vergiftungssymptome zurückgegangen sind.

Simeticon

zur Anwendung per os. Simeticon ist ein Entschäumer. Er wird eingenommen, wenn schaubildende Stoffe verschluckt wurden. Die Entschäumung verhindert die Inhalation von Schaum und die dadurch bedingte Vernichtung der Funktion des Surfactant in der Lunge.

- ▶ Fertigpräparate von mehreren Herstellern. Vorrätig in Apotheken und gastroenterologischen Behandlungseinrichtungen.

Skorpiongift-Antisera

Zentrale Auskunftsstelle über Depots von Antisera gegen Gifte von europäischen und außereuropäischen Schlangen, Skorpionen, Spinnen und anderen Gifttieren ist der Giftnotruf München, Tel. 089-19240.

Spinnengift-Antisera

Zentrale Auskunftsstelle über Depots von Antisera gegen Gifte von europäischen und außereuropäischen Schlangen, Skorpionen, Spinnen und anderen Gifttieren ist der Giftnotruf München, Tel. 089-19240.

Tiopronin

zur Anwendung per os. Zugelassen zur Therapie bei Vergiftungen mit Quecksilber, Kupfer und Eisen. Empfohlen bei Zink, Polonium, Cad-

mium. Tiopronin bindet mit seiner SH-Gruppe Schwermetalle. Die positiven Erfahrungen sind spärlich.

- ▶ Fertigpräparat: Captimer®.

Toloniumchlorid

zur intravenösen Injektion. Zugelassen als Antidot bei Methämoglobinbildung durch Nitrate, Nitrite, organische Amine (besonders auch durch überdosiertes Dimethylaminophenol). Toloniumchlorid reduziert Methämoglobin zu Hämoglobin.

- ▶ Fertigpräparat: „Toluidinblau Injektionslösung“.
- ▶ Dosierung: 2-4 mg/kg KG genau i.v., Wiederholung nach 30 min möglich.

Tosylchloramid-Natrium

zur örtlichen Anwendung auf der Haut. Tosylchloramid in 10%iger Lösung hydrolysiert auf der Haut noch nicht gebundenes S-Lost. Es wird in Notfalldepots vorrätig gehalten.

Zink-Trinatrium-pentetat

zur intravenösen Injektion/Infusion. Zulassung wie Calcium-trinatrium-pentetat.