

Teuscher · Lindequist

Biogene Gifte

Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie

3. Auflage



WVVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anschriften der Autoren

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

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

Hinweise

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

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

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

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

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

3., bearbeitete und erweiterte Auflage

ISBN 978-3-8047-2438-9

© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: Mitterweger & Partner, Plankstadt

Druck und Bindung: Druck Partner Rübelmann, Hemsbach

Umschlagabbildung: Mauritius Images

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort zur 3. Auflage

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Triebes und Greifswald, Juli 2009

Eberhard Teuscher
Ulrike Lindequist

Abkürzungsverzeichnis

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort V

Abkürzungsverzeichnis VII

1 Biogene Gifte

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

2 Aliphatische Säuren und ihre Lactone als Giftstoffe

- 2.1 Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren 21
 - 2.1.1 Monofluoressigsäure als Giftstoff von Pflanzen 21
 - 2.1.2 Oxalsäure als Giftstoff von Pflanzen 22
 - 2.1.3 Aliphatische Säuren als Giftstoffe von Insekten (Hexapoda) 28
- 2.2 Lactone aliphatischer Säuren 31
 - 2.2.1 Protoanemonin als Giftstoff der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae) 31
 - 2.2.2 Parasorbinsäure als Giftstoff der Ebereschen (Sorbus-Arten) 32
 - 2.2.3 Butan-4-olide als Allergene der Lilienartigen (Liliales) 33
- 2.3 Literatur 36

3 Polyine

- 3.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 39
- 3.2 Pharmakologie, Toxikologie 40
- 3.3 Cicutoxin als Giftstoff des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*) 41
- 3.4 Oenanthotoxin als Giftstoff der Rebdolde (*Oenanthe crocata*) 43
- 3.5 Polyine als mögliche Giftstoffe anderer Doldengewächse (Apiaceae) 44
- 3.6 Polyine als mögliche Allergene der Araliengewächse (Araliaceae) 45

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

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

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

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

15 Naphthalen- und Anthracenderivate

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

16 Aminosäuren

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

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

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

28 Chinazolinalkaloide

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

29 Imidazolalkaloide

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

30 Pyrrolizidinalkaloide

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

31 Tropanalkaloide

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

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

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

31.5 Homotropanalkaloide als Giftstoffe von Cyanobakterien 612

31.6 Literatur 613

32 Pyridinalkaloide und verwandte Verbindungen

32.1 Chemie, Biogenese, Verbreitung 618

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 37.2.4 Steroidalkaloide des Schwarzen Nachtschattens (*Solanum nigrum*) 716
- 37.2.5 Steroidalkaloide der Kartoffel (*Solanum tuberosum*) 716
- 37.2.6 Steroidalkaloide des Beißbeer-Nachtschattens (*Solanum capsicastrum*) und des Korallenstrauchs (*Solanum pseudocapsicum*) 721
- 37.2.7 Steroidalkaloide der Tomate (*Lycopersicon esculentum*) 721
- 37.3 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Gerners (Veratrum-Arten) 721
- 37.4 Steroidalkaloide als Giftstoffe der Jochlilie (Zigadenus-Arten) 725
- 37.5 Steroidalkaloide als Giftstoffe von Schachblume und Kaiserkrone (Fritillaria-Arten) 725
- 37.6 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Buchsbaums (Buxus-Arten) 726
- 37.7 Steroidalkaloide als Giftstoffe des Japanischen Ysanders (*Pachysandra terminalis*) 728
- 37.8 Steroidalkaloide als Giftstoffe von Pfeilgiftfröschen (Phyllobates-Arten) 729
- 37.9 Steroidalkaloide als Giftstoffe der Salamander (Salamandra-Arten) 730
- 37.10 Steroidalkaloide als Giftstoffe von *Cephalodiscus gilchristi* und *Ritterella tokioka* 731
- 37.11 Literatur 732
- 38 Peptide und Proteine 738**
- 39 Peptid- und Proteotoxine als Gifte von Mikroorganismen**
- 39.1 Peptid- und Proteotoxine der Bakterien 741
 - 39.1.1 Allgemeines 741
 - 39.1.2 Bakterielle Endotoxine 741
 - 39.1.3 Bakterielle Exotoxine 743
- 39.2 Peptidtoxine der Cyanobakterien (Cyanophyceae) 750
 - 39.2.1 Allgemeines 750
 - 39.2.2 Microcystine 751
 - 39.2.3 Peptidtoxine von *Nodularia spumigena* 755
 - 39.2.4 Peptidtoxine von Lyngbya-Arten 756
 - 39.2.5 Weitere Peptide aus Cyanobakterien 757
- 39.3 Peptide als Mykotoxine 759
- 39.4 Literatur 760
- 40 Peptide als Giftstoffe höherer Pilze**
- 40.1 Peptidtoxine als Giftstoffe der Knollenblätterpilze (Amanita-Arten) 763
 - 40.1.1 Vorkommen 763
 - 40.1.2 Chemie 764
 - 40.1.3 Pharmakologie 766
 - 40.1.4 Vergiftungsfälle, Vergiftungssymptome und Behandlung von Vergiftungen 767
- 40.2 Literatur 768
- 41 Lectine**
- 41.1 Definition, Bindungseigenschaften, Chemie 770
- 41.2 Verbreitung, physiologische Funktion, Lectine als Ribosomen inaktivierende Proteine 773
- 41.3 Anwendung von Lectinen 774
- 41.4 Lectine als Giftstoffe der Schmetterlingsblütengewächse (Fabaceae) 774
 - 41.4.1 Lectine aus zur Ernährung verwendeten Schmetterlingsblütengewächsen 774
 - 41.4.2 Lectine weiterer Schmetterlingsblütengewächse 775
- 41.5 Stark toxische Lectine 776
 - 41.5.1 Vorkommen, Chemie, Wirkmechanismus 776
 - 41.5.2 Toxikologie 777
- 41.6 Lectine als Wirkstoffe der Mistel (Viscum-Arten) 779
- 41.7 Ribosomen inaktivierende Proteine vom Typ 1 (1-RIP) 780
- 41.8 Literatur 780
- 42 Peptide und Proteine als Giftstoffe von Tieren**
- 42.1 Toxikologie 783
- 42.2 Verbreitung tierischer Peptid- und Proteotoxine 784
- 43 Peptide als Giftstoffe der Schwämme (Porifera)**
- 43.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 785
- 43.2 Literatur 786
- 44 Peptid- und Proteotoxine der Nesseltiere (Cnidaria)**
- 44.1 Nesseltiere als Gifttiere 787
- 44.2 Gifte der Nesselkapseln 790
- 44.3 Literatur 794

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

55 Peptid- und Proteotoxine der Kriechtiere (Reptilia)

- 55.1 Kriechtiere als Gifttiere 862
- 55.2 Proteotoxine der Krustenechsen (Heloderma-Arten) 862
 - 55.2.1 Krustenechsen als Gifttiere 862
 - 55.2.2 Gifte der Krustenechsen 863
- 55.3 Peptid- und Proteotoxine der Schlangen (Serpentes) 863
 - 55.3.1 Giftschlangen 863
 - 55.3.2 Giftapparat und Biss der Schlangen 864
 - 55.3.3 Schlangengifttoxine 868
 - 55.3.4 Wirkungen der Schlangengifte 874
- 55.4 Literatur 881

56 Peptide als Gifte von Säugtieren

- 56.1 Chemie, Verbreitung, Wirkungen 883
- 56.2 Literatur 883

57 Enzyme als Bestandteile von Tiergiften

- 57.1 Aufgaben, Verbreitung, Wirkungen 884
- 57.2 Literatur 885

58 Kapitelüberschreitende Literatur 886

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

Verzeichnis der Bildautoren 891

Sachverzeichnis 892

1 Biogene Gifte

1.1 Was sind biogene Gifte?

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2 Chemie und Biologie biogener Gifte

1.2.1 Zur Geschichte biogener Gifte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Methoden der Genom- und Proteomanalyse verbunden.

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

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

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

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

1.2.2 Lebende Organismen als Quellen biogener Gifte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.3 Struktur und Wirkung biogener Gifte

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.4 Giftige Lebewesen und biogene Gifte als Gefahrenquelle für den Menschen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.5 Rolle biogener Gifte in biologischen Systemen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2.6 Wirkstoffe von Giftpflanzen und Gifttieren als Arzneistoffe

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

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

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

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

1.3 Allgemeine Toxikologie biogener Gifte

1.3.1 Toxikologische Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

1.3.2 Toxikokinetik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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