Mykotoxine

Vorkommen:

Zu den gefährlichsten Pflanzengiften gehören die Pilzgifte. Bei der Geschichte der Pilzgifte fällt auf, daß bis zu Beginn des letzten Jahrhunderts in den Aufzählungen giftiger Pilze die Knollenblätterpilze fehlen. Es ist dies deshalb erstaunlich, weil die Römer den Grünen Knollenblätterpilz als Giftpilz sehr wohl kannten (siehe »Historischer Überblick«). Man kann nur mutmaßen, daß die lange Latenzzeit bis zum Auftreten ernster Symptome oder bis zum Eintritt des Todes dazu geführt hat, daß man die Folgen eines Knollenblätterpilzgenusses nicht mit dem Verzehr der Pilze in Verbindung brachte und daher diese besonders giftigen Pilze nicht erwähnt wurden. Eine weitere Pilzgruppe, deren Giftigkeit man erst in neuester Zeit entdeckt hat, und die als Mykotoxine im eigentlichen Sinne beschriebenen Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, wie z. B. die Aflatoxine.
Da es auf der Erde etwa 250 000 bis 300 000 Pilzarten gibt, von denen jährlich etwa 1 000 Arten neu beschrieben werden, ist anzunehmen, daß viele Giftpilze überhaupt noch nicht bekannt sind. Wichtige Pilzgifte sind folgende:
Lepiochlorin mit mindestens einem ungesättigten 5-Ring-Lacton mit Monochloressigsäure als Molekülbaustein.
Ochratoxin A mit einem chlorhaltigen Isocumarin als Grundgerüst. Die Ochratoxine werden aus verschiedenen Penicilliumarten gebildet, die auf Erdnüssen, Hülsenfrüchten oder Getreide gedeihen. Ochratoxin A verursacht schwere Nieren- und Leberschädigungen infolge von Störungen der phosphorylierenden Enzyme in den Mitochondrien.
Rubratoxine, Cyklononadifurantrione bzw. *-tetraone* aus Penicillium rubrum und anderen Aspergillaceen mit hepatoxischen und nephrotoxischen Eigenschaften.
Polyene wie *Citreoviridin A*, der Ursache der in Ostasien epidemieartig auftretenden »Cardiac Beriberi«. Dieses Pilzgift ist etwa so giftig wie die Aflatoxine und findet sich in verschimmeltem Reis, der von Penicilliumarten befallen ist.
Trichothecene sind Mykotoxine mit Sesquiterpenstruktur, die gleichzeitig toxisch und fungizid wirken.
Aflatoxine sind Phenylpropankörper mit stark hepatotoxischer Wirkung sowie carcinogenen, mutagenen, embryotoxischen und teratogenen Effekten. Da den Aflatoxinen eine besondere Bedeutung zukommt, ist ihr chromatografischer Nachweis im Kapitel III ausführlich dargestellt. Weiterhin gibt es eine Anzahl stickstoffhaltiger Toxine, wie die *Cytochalasane*, die die Zytoplasmabewegungen blockieren und heute in der experimentellen Zytologie eine wichtige Rolle spielen.
Altbekannt dagegen sind die *Mutterkornalkaloide*, die als Zyklopeptidalkaloide von Claviceps purpurea gebildet werden.
Der Grüne Knollenblätterpilz bildet *Amatoxine* (cyclische Oktapeptide), *Phallotoxine* (cyclische Heptapeptide) und *Phallolysine* (hochmolekulare Proteine) – letztere sind thermolabil. Sie hemmen die Nukleinsäuresynthese.
Die Speiselorchel, die in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, enthält das Toxin *Gyromitrin*, ein natürlich vorkommendes Hydrazon.
Manche Mykotoxine verändern die Psyche, so die Rauschpilze der Gattung Psilocybe, Stropharia und Conocybe.
Im Fliegenpilz ist das Isoxazolderivat *Muscimol* für seine toxische Wirkung verantwortlich (nicht das Muscarin). *Muscarin* kommt in den Rißpilzen und Trichterlingen vor und hat eine starke parasympathomimetische Wirkung.

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Aflatoxin B_1	Aspergillus flavus Aspergillus oryzae Aspergillus paraciticus	Erdnüsse Baumwollsamenmehl, Getreide, Mais	$C_{17}H_{12}O_6$ MG 312,3	0,3 mg/kg 10,2 mg/kg 9,0 mg/kg 1,7 mg/kg	Kaninchen Hamster Maus Ratte, oral	10 mg	hepatocancerogen, B_1 = stärkstes pflanzliches Cancerogen. Toxinwirkung bei Ratte wie Strychnin
Aflatoxin B_2			$C_{17}H_{14}O_6$ MG 314,3	84,8 µg/50 g	Ente 1 Tag alt, oral	10 mg	
Aflatoxin G_1			$C_{17}H_{12}O_7$ MG 328,3	39,2 µg/50 g	Ente 1 Tag alt, oral	10 mg	
Aflatoxin G_2			$C_{17}H_{14}O_7$ MG 330,3	172,5 µg/50 g	Ente 1 Tag alt, oral	10 mg	
Aflatoxin M_1	Aspergillus flavus		$C_{17}H_{12}O_7$ MG 328,3	16,6 µg Ente	Ente 1 Tag alt, oral	0,01 mg	
Aflatoxin M_2			$C_{17}H_{14}O_7$ MG 330,3	62 µg Ente	Ente 1 Tag alt, oral	0,01 mg	
Apertoxin	Aspergillus nidulans Aspergillus versicolor	Reis Getreide		0,7 µg/Ei	Ente		hepatocancerogen
Byssochlaminsäure	Paecilomyces varioti	Obstkonserven, Fruchtsäfte	$C_{18}H_{20}O_6$ MG 332				Zellgift
Cerulenin	Cephalosporum caerulens		$C_{12}H_{17}O_3$ MG 223,2 F 93–94°C			10 mg	

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Citreoviridin	Penicillium citreo-viride	Reis		3,6 mg/kg	Ratte s.c.		Japan "shoshin-kakke"
Citrinin	Aspergillus ochraceus Penicillium citrinum	Mais, Weizen	$C_{13}H_{14}O_5$ MG 250,2 F 178–179° C	35,67 mg/kg 43,0 mg/kg	Maus, Ratte Meerschweinchen	10 mg 50 mg	hepatotoxisch nephrotoxisch
Cyclochlorotin	Penicillium islandicum	Reis		0,47 mg/kg	Maus s.c.		verursacht Atmungs- u. Kreislauferkankungen
Cyclopiazonsäure	Penicillium cyclopium Aspergillus versicolor	Bohnen, Maismehl, Weizen	$C_{20}H_{20}N_2O_3$ MG 336 F 245–246° C	36,0 mg/kg 63,0 mg/kg	Ratte ♂ oral Ratte ♀ oral		neurotoxisch
Cytochalasin A	Helminthosporium dematioideum		$C_{29}H_{35}NO_5$ MG 477,6 F 182–185° C			5 mg	
Cytochalasin B	Helminthosporium dematioideum		$C_{29}H_{37}NO_5$ MG 479,6 F 218–221° C			5 mg	
Cytochalasin C	Metarrhizium anisopliae		$C_{30}H_{37}NO_6$ MG 507,6 F 260–264° C			1 mg	
Cytochalasin D	Zygosporium mansonii		$C_{30}H_{37}NO_6$ MG 507,6 F 267–271° C			1 mg	
Cytochalasin E	Aspergillus clacatus		$C_{28}H_{33}NO_7$ MG 495,6 F 206–209° C			5 mg	

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Diacetoscirpenol	Fusarium sambucinum		$C_{19}H_{26}O_7$ MG 366,4			10 mg	cancerogen
Islanditoxin	Penicillium islandicum	Reis					
Luteoskyrin	Penicillinum islandicum	Reis	$C_{30}H_{22}O_{12}$ MG 574,5	145,0 mg/kg	Maus i.p.	5 mg	hepatotoxisch, cancerogen
Maltoryzin	Aspergillus oryzae	Malzkeime	$C_{11}H_{12}O_4$ MG 208	3,0 mg/kg	Maus i.p.		neuro- und hepatotoxisch
5-Methoxysterigmatocystin	Aspergillus versicolor		$C_{19}H_{14}O_7$ MG 354,3 F 223° C (dec.)			5 mg	
Moniliformin	Fusarium fusaroides, Fusarium moniliforme	Obst		29,1 mg/kg 20,9 mg/kg	Maus ♂ Maus ♀		gastroenteritisch
Ochratoxin A	Aspergillus ochraceus Penicillium viridicatum	Erdnüsse, Mais Weizen, Baumwollsamenmehl	$C_{26}H_{18}ClNO_6$ MG 403,5 F 169° C	20–22 mg//kg 0,15 mg/kg	Ratte oral Küken	5 mg 25 mg	nephrotoxisch, verursacht Nekrosen

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Patulin Syn.: Clavatin Clavacin Claviformin Leucopin	Penicillium claviforme Penicillium expansum Penicillium griseofulvum Penicillium leucopus Penicillium clavatus Penicillium giganteus Penicillium terreus	Apfelsaft Äpfel und andere Obstsorten	$C_7H_6O_4$ MG 154,1 F 110–111° C	20,0 mg/kg 170,0 mg/kg 30,5 mg/kg 4,5 mg/kg	Maus i.v. Küken oral Ratte ♂ oral Ratte ♂ i.v.	10 mg	hämorrhagisch, ödematös, cancerogen, durch Braunfäule in der ganzen Frucht
Penicillinsäure	Penicillium- und Aspergillus-Arten		$C_8H_{10}O_4$ MG 170,2	100 mg/kg	Maus s.c.	25 mg 100 mg	
PR-Toxin	Penicillinum roqueforti	Reismehl und anderen Nahrungsmittel	$C_{17}H_{20}O_6$ MG 320 F 155–157° C	7,0 mg/kg	Maus i.p.	5 mg	als Reifungskultur Blauschimmelkäse, tox. unbedenklich
Prymnesin	Prymnesium parvum					Ampulle 50000 HU	
Roquefortin	Penicillium roqueforti Penicillium commune	Reismehl u.a. Nahrungsmittel	$C_{22}H_{23}N_5O_2$ MG 389 F 195–200° C	18,0 mg/kg	Maus i.p.		neurotoxisch, s. auch PR-Toxin

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Roridin A	Myrothecium roridin		$C_{29}H_{40}O_9$ MG 532,6 F 198 – 204° C	< 10 mg/kg	Maus i.p.	5 mg	
Rubratoxin A	Penicillium rubrum	Getreide	$C_{26}H_{32}O_{11}$ MG 520,5	6,6 mg/kg	Maus i.p.		mutagen, teratogen hämorrhagisch
Rubratoxin B	Peniccilium rubrum	Getreide, Mais	$C_{26}H_{30}O_{11}$ MG 518,5	3,0 mg/kg	Maus i.p.	10 mg	hepatotoxisch
Sirodesmine (A, B, C, G)	Sirodesmium-Arten	Futtermittel Getreide					gastroenteritisch, USA: Blackpatch disease
Slaframin	Rizoctonia leguminicola	Rotklee	$C_{10}H_{18}N_2O_2$ MG 198				gastroenteritisch
Sporidesmin (Sporidesmine B.C.E.F.G.H.J)	Pithomyces chartarum	Getreide	$C_{18}H_{22}ClN_3O_6S_2$ MG 475,5	0,5 mg/kg	Schlaf		verursacht Facialekzeme bei Schafen, gastroenteritisch, z. Therapie Zinksulfat
Sterigmatocystin	Aspergillus nidulans Aspergillus versicolor	Reis, Getreide	$C_{18}H_{12}O_6$ MG 324,3	800 mg/kg 65,0 mg/kg	Maus ♂ oral Ratte i.p.	5 mg 25 mg	hepatocancerogen

Pilzgift	Pilzart	Vorkommen	chem. Daten (Formel, Molekulargewicht, Schmelzpunkt)	LD_{50}	Tierart (Verabreichung)	Handels-Pack.	Giftwirkung, Bemerkungen
Trichothecene: Trichotecin Fusarenon Roseotoxin Stachybotyrotoxin T-2-Toxin	Fusarium-Arten Trichothecium-Arten	Getreide, Hirse					1. Stadium: Schleimhautbrennen 2. Stadium: Abnahme Leukozyten 3. Stadium: Petechiale Blutung Leukopenie (Krankhafte Leukozytenverminderung), auch: hämorrhagisch, neurotoxisch Enzootisch. Sehr ernste u. in vielen Fällen tödl. Vergift. bei Mensch und Tier. Bezeichnungen: akakabibo troxicosis: alimentary toxic aleucia: Stachybotyrotoxicosis; Fusariotoxicosis u. a. (nach Liebenow)
Verticillin A (Verticilline B, C)	Verticillium-Arten	Futtermittel	$C_{30}H_{28}N_6O_6S_4$ MG 696 F 202 – 217° C				gastroenteritisch
Verrucarin A (Muconomycin A)	Myrothecium-Arten		$C_{27}H_{34}O_9$ MG 503	1,5 mg/kg 0,87 mg/kg 0,54 mg/kg	Maus Ratte Kaninchen	5 mg	
Virginiamycin M_1 (Staphylomycin)	Streptomyces mitakaensis		$C_{28}H_{35}N_3O_7$ MG 525,6			1 mg	
Zearalenon (F-2-Toxin)	Fusarium graminearium u.a.	Mais, Gerste	$C_{18}H_{22}O_5$ MG 318,4 F ~ 165° C			25 mg	makrocyclisches Lacton, östrogen, Unfruchtbarkeit b. Küken etc.

Therapie:

B 1 Frischluft
Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung
Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund- zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatmungsluft des Vergifteten.
Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15–10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute.
Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!
Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.
In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z. B. mit PEEP durchgeführt.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung
Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:
a) plötzlicher Bewußtlosigkeit
b) weiten, lichtstarren Pupillen
c) Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
d) Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.
Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:
a) tastbarer Puls
b) Reagieren der Pupillen auf Licht
c) Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 2 Schock
Zeichen des Schocks:
a) aschgraue, kalte Arme und Beine
b) kaum tastbarer, schneller Puls (über 100 Schläge pro Minute)
c) Schlecht meßbarer Blutdruck (unter 100 mm/Hg)
d) oberflächliche, schnelle Atmung
e) Ausbleiben einer ausreichenden Urinproduktion (unter 20 ml pro Std.)

Der Vergiftete kann im Schock sterben, daher stets dem Schock vorbeugen durch Laienmaßnahmen:
a) Ruhe
b) Wärme (Unterlage, Zudecke)
c) flache Lagerung (Beine hoch, Kopf tief = Körpereigene »Bluttransfusion«)
d) warme Getränke (Tee, Kaffee) bei Ansprechbaren

Schocktherapie (Arzt):
a) Als Therapievoraussetzung wird vom Arzt meist ein zentraler Zugang z.B. über eine Subclavia-Anonyma-Punktion gelegt.
b) Beim *hypovolämischen*, dem häufigsten Schock bei Vergiftungen, erfolgen sofortige Infusionen ausreichender Mengen von Gelatine- oder HES- Lösungen (Plasmaexpander). Bei Vergiftungen wird wegen Urineindickung möglichst wenig Dextran infundiert. Keine peripheren Kreislaufmittel, die die Nierendurchblutung drosseln wie Adrenalin- oder Noradrenalinderivate, sondern anschließend Infusion von Dopamin (G19).

c) Beim *kardiogenen* Schock kann Dopamin (G 19) im Dauertropf gegeben werden (Dosierung: 4 gamma/kg/min, d. h. 50 mg in 500 ml Laevulose.
d) Es folgt die Bekämpfung der *Azidose* mit Bikarbonatdosen entsprechend wiederholten arteriellen Blutgasanalysen oder im Notfall vorübergehend dem Urin pH (über 7) (s. G 35).
e) Bei Spastik im Bronchialtrakt Theophyllin (G 20) oder Orciprenalin (G 2).

C 7 Leberschädigung
Frühzeichen sind die Erhöhung der Gamma-GT, der GPT, des Bilirubins, Absinken des Quickwertes und der Gerinnungsfaktoren (AT III). Prophylaktisch hochprozentige Lactulose (Lactulose, G 27) als Abführmittel und zur Verhinderung des Wachstums ammoniakbildender (und damit lebertoxischer) Bakterien (2 Eßl. zweistündlich in zeitlichem Abstand von 2 Std. zur Kohle) geben.
Frühest mögliche Gabe von Paromonycin (G 62), Substitution von AT III G 66) und Heparinisierung. Kurzfristige Kontrolle der Leberwerte und Gerinnungsfaktoren.

C 8 Nierenschäden
Neben einer schockbedingten kann eine toxische Nierenschädigung eintreten. Diagnostik durch Eiweiß im Urin, Azidose, Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Absinken des Phosphats.
Therapie durch kontinuierlichen Abgleich des Säure-Basen-Haushalts, da die Alkalisierung nierenprotektiv wirkt, Ausgleich eines Elektrolyt- und Wasserdefizits, Furosemidgabe (G 30).

E 1 Haut
Sofort unter die lauwarme Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 (G 33) verwandt werden. In keinem Fall Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.
Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen (G 31). Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie, s. H 14) einwikkeln und wie unter C 2 (Schocktherapie) angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol G 42 oder, nur durch den Arzt, Morphin (G 18) gegeben werden.

E 2 Augen
Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritzflasche, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) spülen.
Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain- Tropfen (G 13) tropfen und anschließend zur Pufferung mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

E 4 Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle
Bei jeder Vergiftung durch geschluckte Gifte sollte – auch im Anschluß an ein Erbrechen oder eine Magenspülung – ein Fertigbecher Kohle-Pulvis (G 25) in Wasser aufgelöst getrunken werden. Kohle bindet das Gift, und es kann dann evtl. nach Gabe eines Abführmittels (Natriumsulfat; G 27) den Darm verlassen.

E 8 Magenspülung (Arzt)
Die sicherste und schonendste Art der Giftentfernung ist die Magenspülung. Da ein Arzt nur mit Unterstützung von 1–2 Helfern eine Magenspülung durchführen kann, ist wichtig, daß diese vorher wissen, wie diese durchgeführt wird.
Angezeigt ist die Magenspülung bei allen lebensgefährlichen Giftmengen, auch nach vorausgegangenem Erbrechen sowie bei allen Bewußtlosen (nach Intubation) ohne Zeitgrenze.
Bei *Krämpfen* sollte vorher als krampflösendes Medikament 1 Amp. Diazepam i.v. (s. G 60) injiziert wer-

den. Bewußtlose können vorher intubiert werden. Eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz sollte vorher behandelt werden (C 1, 3).
Vor jeder Magenspülung unbedingt Atropin (0,001 g i.v. oder i.m., s. G 6) injizieren zur Vermeidung eines vagalen Reflexes (Herz-, Atemstillstand). Bei Hypotonie vorherige Infusion eines Plasma(ersatz)präparates (G 39), bei Azidose Infusion von Natriumbikarbonat (G 35). Asservierung der ersten Spülportion. Ca. 30 Liter Leitungswasser als Spülmittel. Instillation von Medizinalkohle (G 25) und Abführmittel (G 37).

F 5 Spätschäden
Nachkontrolle der Leberwerte (Cholinesterase, Gamma GT, GPT, Quickwert, Blutgerinnungsfaktoren), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Phosphor), des Blutbildes, der Lungenfunktion, des Röntgenbildes und des EEG's bei ZNS-Schäden drei bzw. 10 Tage nach einer Vergiftung, die zu möglichen Spätschäden führen kann.

Literatur:

ROTH, L., DAUNDERER, M., KORMANN, K.: Giftpflanzen, Pflanzengifte, Ecomed, 1987