



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„The last supper (Fallbeispiele für Intoxikationen über die  
Nahrungsaufnahme)“

Verfasserin

Angelika Hermine Beirer

Angestrebter akademischer Grad

Magistra rerum naturalium (Mag.<sup>a</sup> rer. nat)

Wien, im Dezember 2009

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A474

Matrikelnummer:

9804770

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuerin:

Univ.-Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Ich danke Frau Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die ausgezeichnete Betreuung meiner Diplomarbeit.

Meiner Schwiegermama Mag.<sup>a</sup> Elisabeth Beirer, meiner Mama Hermine Scherz und meiner Schwägerin M.A. Clara Beirer danke ich für all die geleisteten Babysitterstunden. Wer den kleinen (B)Engel kennt weiß, dass diese Stunden turbulent sein können.

Meinem Mann Dr. Sebastian Beirer, meiner Schwägerin M.A. Clara Beirer und meinem Schwager Mag. Clemens Beirer danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Herrn Dr. Martin Hahn danke ich für die Unterstützung bei der Übersetzung des Abstracts ins Englische.

*Meine Arbeit widme ich meinem Mann Sebastian*

*Du bist mein Ruhepol, in dem ich meinen Frieden finde.*

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>6</b>
<b><u>ALLGEMEINER TEIL</u></b>	<b>7</b>
<b><u>DIOXIN – 2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-PARA-DIOXIN – TCDD</u></b>	<b>19</b>
AUSWIRKUNGEN VON DIOXINEN AUF DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT	22
MÖGLICHKEITEN DER PERSÖNLICHEN RISIKOMINIMIERUNG	22
UNTERNEHMUNG DER WHO DAS DIOXIN-RISIKO ZU MINIMIEREN	23
ADI, LD UND MAK VON DIOXIN	25
GRENZWERTE AN DIOXIN IN LEBENSMITTELN IN DER EU	25
DIE VERGIFTUNG VON VICTOR YUSHCHENKO MIT 2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXIN	26
DIOXIN ALS KANZEROGEN	33
ENTWICKLUNG VON PROSTATAKARZINOMEN BEI AGENT-ORANGE-OPFERN	33
KREBSRISIKO DER OPFER VON SEVESO	34
<b><u>MELAMIN, 2,4,6-TRIAMINO-1,3,5-TRIAZIN</u></b>	<b>36</b>
VORKOMMEN VON MELAMIN	36
TOXIZITÄT VON MELAMIN	37
TOXIZITÄT DER CYANURSÄURE	39
TOXIZITÄT DER KOMBINATION VON MELAMIN UND CYANURSÄURE	39
STUDIE AN MELAMINEXPONIERTE KINDERN	40
MELAMINGEHALT VON MILCH EXPONIERTER WIEDERKÄUER	45
MÖGLICHKEITEN DER PERSÖNLICHEN RISIKOMINIMIERUNG	47
<b><u>VERGIFTUNGEN DURCH STRYCHNIN C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></u></b>	<b>48</b>
STRYCHNOS ICAJA LINNÉ	49
STRYCHNOS IGNATII BERG. (IGNATIA AMARA L.)	49
STRYCHNOS NUX-VOMICA L.	50
WIRKUNG VON STRYCHNIN	51
STRYCHNIN ALS ROTENDIZID	52
VERWENDUNG STRYCHNINHÄLTIGER PFLANZEN IM AYURVEDA	53
GESETZLICHES ZU STRYCHNIN	54
FALLBERICHTE VON STRYCHNINVERGIFTUNGEN	55
FALLBERICHT 1: FATALER AUSGANG EINER STRYCHNINVERGIFTUNG	55
2. FALLBERICHT: ÜBERLEBTE STRYCHNINVERGIFTUNG	56
3. FALLBERICHT: ÜBERLEBTE STRYCHNINVERGIFTUNG	57
ANTIDOT IN DER VOLKSMEDIZIN	57
EINSATZ VON DIAZEPAM BEI STRYCHNINVERGIFTUNGEN	58
<b><u>VERGIFTUNGEN DURCH DIE VERWECHSLUNG VON ALLIUM URSINUM L. MIT CONVALLARIA MAJALIS ODER COLCHICUM AUTUMNALE L.</u></b>	<b>61</b>
COLCHICUM AUTUMNALE L.	63
VERGIFTUNGEN DURCH COLCHICUM AUTUMNALE	64
COLCHICIN	65

DEMECOLCIN (DESACETYLMETHYLCOLCHICIN)	66
COLCHICUM AUTUMNALE IN DER MEDIZIN	67
Colchicum autumnale in der Homöopathie	67
Colchicin als pflanzliches Gichtmittel	68
Demecolcin in der Krebstherapie	69
<b>CONVALLARIA MAJALIS</b>	<b>71</b>
INTOXIKATIONEN DURCH DAS MAIGLÖCKCHEN	73
INHALTSSTOFFE DES MAIGLÖCKCHENS UND TOXIZITÄT	74
CONVALLARIA MAJALIS IN DER VOLKSMEDIZIN	74
CONVALLARIA MAJALIS IN DER MEDIZIN	75
Die Wirkung von Convallaria majalis auf das Herz	75
Convallaria majalis in der Homöopathie	76
<b><u>KNOLLENBLÄTTERPILZ</u></b>	<b><u>77</u></b>
<b>TOXINE UND TOXIZITÄT DES KNOLLENBLÄTTERPILZES</b>	<b>77</b>
<b>REPRÄSENTANTEN DER HAUPTGRUPPEN VON MAKROBESTANDTEILEN</b>	<b>78</b>
<b>TRANSPORT DER TOXINE IN DIE LEBER</b>	<b>79</b>
<b>PATHOMECHANISMUS DES LEBERVERSAGENS DURCH AMANITIN</b>	<b>80</b>
<b>FALLBERICHTE EINER KNOLLENBLÄTTERPILZVERGIFTUNG</b>	<b>80</b>
AUSWIRKUNGEN EINER VERGIFTUNG AUF DAS UNGEBORENE KIND	81
SELTENE KOMPLIKATION BEI DER KNOLLENBLÄTTERPILZVERGIFTUNG	81
<b>THERAPIE EINER KNOLLENBLÄTTERPILZINTOXIKATION</b>	<b>83</b>
ANTIDOT SILIBININ	83
<b><u>TOLLKIRSCHEN, ATROPA BELLADONNA L.</u></b>	<b><u>85</u></b>
<b>TOXINE UND TOXIZITÄT VON ATROPA BELLADONNA</b>	<b>86</b>
ATROPIN	87
SCOPOLAMIN	87
HYOSCYAMIN	88
<b>FALLBERICHTE VON VERGIFTUNGEN MIT ATROPA BELLADONNA</b>	<b>88</b>
VERGIFTUNG EINES KINDES MIT ATROPA BELLADONNA	88
TOLLKIRSCHENVERGIFTUNG MIT SUIZIDALER ABSICHT	89
<b>KONTAMINATION DURCH ATROPIN IN BEINWELLTEE</b>	<b>91</b>
<b>THERAPIEMAßNAHMEN IM VERGIFTUNGSFALL UND ANTIDOTTHERAPIE</b>	<b>92</b>
<b>ATROPIN IN DER MEDIZIN</b>	<b>92</b>
ATROPIN IN DER AUGENMEDIZIN	93
ATROPIN ALS ANTIDOT	94
<b><u>ABSTRACT</u></b>	<b><u>95</u></b>

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ALLIUM URSINUM L.	62
ATROPA BELLADONNA L.	85
COLCHICUM AUTUMNALE L.	64
CONVALLARIA MAJALIS L.	73
FORMELBILD COLCHICIN	66
TABELLE ÄUßERE URSACHEN DER MORTALITÄT	10-14
TABELLE STATIONÄRE VERSORGTEN VERGIFTUNGSFÄLLE	17-18
TABELLE AN VERGIFTUNGEN VERSTORBENE	15-16
TABELLE TOXIZITÄTSVERGLEICH COLCHICIN UND DEMECOLCIN	67

## Einleitung

Für das Studium Ernährungswissenschaften habe ich mich entschieden, weil ich mich mit dem für jeden Menschen überlebenswichtigsten und oft beiläufigsten Thema auseinandersetzen wollte: Nahrungsmittel, Nahrungsaufnahme und das Verhältnis und die Beziehung dieser Begriffe untereinander und in Verbindung mit dem Individuum.

Essen und Trinken – Begriffe bei denen zuallererst ans Hunger- und Durststillen gedacht wird, haben viel weitreichendere Bedeutungen. Was jemand isst, wann und wo sagt viel über den Menschen selbst und seine Beziehung zu den Anderen, mit denen er seine Mahlzeit teilt oder nicht teilt, aus.

Die meisten Leute sind sich über den gesellschaftlichen Faktor von Mahlzeiten bewusst, doch bereits hier wird das Thema Nahrungsaufnahme komplexer. Politiker klagen, dass es für sie schwer ist das Gewicht zu halten weil sie so oft Einladungen zum Essen annehmen müssen, Erziehungsratgeber weisen darauf hin, dass Kinder die zu oft alleine essen, öfter Übergewicht entwickeln. Was man natürlich nicht außer Acht lassen sollte ist, dass gerade bei Essenseinladungen, Lebensmittel durchaus auch einen Prestigefaktor haben können. Hummer, Champagner, russischer Kaviar, Austern, Kugelfisch – die Liste an Nahrungsmittel, die auf Reichtum und Wohlstand schließen lassen, ist lang. Eine Person die sich fast ausschließlich von nachhaltigen Bioprodukten ernährt, lässt sich ebenso einer bestimmten Gesellschaftsschicht zuordnen, wie eine Person die sich überwiegend von Weißbrot, Fast food und Softdrinks ernährt.

Ernährung lässt sich aus vielen Blickwinkeln betrachten und ist immer auch abhängig von der jeweiligen Epoche: in Notzeiten wird für Lebensmittel getötet, Nahrungsentzug wird als Kriegsmittel eingesetzt, in Zeiten des Überflusses entwickelt sich das Phänomen Magersucht, Lebensmittel können geopfert werden, und die Umstände der Nahrungsaufnahme können als Ausdruck der psychischen und physischen Verfassung interpretiert werden. Historisch gesehen hatten Essen und Trinken von nutritiven und antinutritiven Substanzen aber immer, unabhängig vom momentanen Zeitalter, zwei wesentliche Faktoren: zu heilen oder zu töten entweder durch wissenschaftlich nachweislich wirksame Inhaltsstoffe oder durch Zauber, Hexerei, Segnung oder Fluch.

Die Begriffe Ernährungs- und Gesundheitscoaching beinhalten für mich nicht nur Beratung hinsichtlich Körpergewicht, Blutfettwerte, Diabetes und Fitness, sondern auch Aufklärung und Warnung in Bezug auf Toxine.

Im Rahmen meiner nun folgenden Diplomarbeit beschäftige ich mich deshalb mit der Problematik von Intoxikationen. Dabei nehme ich auf alte Quellen und neue, aktuelle Aspekte der modernen Wissenschaft Bezug. Weiters gehe ich auf den möglichen medizinischen Nutzen bekannter Toxine ein. Die Tollkirsche, den Knollenblätterpilz und die Verwechslung von Bärlauch mit dem Maiglöckchen und der Herbstzeitlosen habe ich ausgewählt, weil es in Österreich immer wieder zu Vergiftungen durch diese Pflanzen kommt. Aufgrund der Aktualität habe ich mich auch für die Auseinandersetzung mit den Toxinen Dioxin, Melamin und Strychnin entschieden.

## **Allgemeiner Teil**

Warum jemand ums Leben kommt oder erkrankt indem er/sie etwas isst oder trinkt, kann unter anderem folgende Ursachen haben:

- Kontaminationen (z.B. bakterielle, chemische)
- Verdorbenheit des Lebensmittels
- unsachgemäße Zubereitungsart
- Aufnahme eines ursprünglich enthaltenen Toxins
- Aufnahme eines später beigefügten Toxins
- Aufnahme toxischer Stoffe die aus der Verpackung oder dem Geschirr in das Gut diffundieren
- Aufnahme eines Stoffes mit suizidaler Absicht
- Aufnahme eines Stoffes in der Hoffnung auf bewusstseinsweiternde Erfahrungen

Die Ermittlungen der Begleitumstände lassen dann meist eine Schlussfolgerung auf Unfall, versuchter Mord, Mord, versuchter Selbstmord oder Selbstmord zu.

Die Daten der folgenden Tabellen habe ich der Todesursachenstatistik sowie der Statistik der stationär versorgten Erkrankungsfälle der Statistik Austria entnommen.

Beim Betrachten dieser Tabellen fällt sofort auf, dass es 2007 und 2008 keine Todesfälle aufgrund von bakteriellen Lebensmittelvergiftungen gab. Auch die Anzahl der stationär versorgten Erkrankungsfälle aufgrund von bakteriell bedingten Lebensmittelvergiftungen war von 2006 bis 2008 rückläufig. Im Vergleich der Jahre 2001 und 2002 sieht man, dass sich die Zahl der stationär aufgenommenen Erkrankungsfälle an bakteriell bedingten Infektionskrankheiten in der jeweiligen ICD-Klasse immer in etwa im selben Bereich bewegt. Dazwischen gibt es „Spitzenjahre“. 2009 und 2010 werden statistisch gesehen solche „Spitzenjahre“ bei den durch Listerien bedingten Infektionskrankheiten sein.

Im Allgemeinen sticht auch hervor, dass die Anzahl der stationär versorgten Erkrankungsfälle, verglichen mit der Anzahl der Todesfälle, hoch ist. Daraus könnte man auf eine sehr professionelle und gute Erst- und Weiterversorgung der Vergiftungsfälle in österreichischen Spitälern schließen oder aber die letale Dosis wird selten erreicht. Besonders hoch sind die Zahlen der stationär versorgten Fälle der Vergiftungen mit Herzglykosiden. Diese Zahl kann sich theoretisch aus der Zahl der Fälle mit Maiglöckchenvergiftung und der Zahl der Fälle der Vergiftungen mit herzglykosidhaltigen Medikamenten zusammensetzen, weil es dem Arzt obliegt mit welchem ICD-Code er den Fall erfasst. An und für sich sind Vergiftungen mit Maiglöckchen aber unter dem Code T62.2 – Toxische Wirkung verzehrter Pflanzen und Teile davon – zu finden. Strychnin und dessen Salze wird in der Todesursachenstatistik mit dem Code 65.1 gekennzeichnet. In den letzten neun Jahren haben sich drei Menschen damit vergiftet bzw. wurden vergiftet, wobei keiner verstorben ist. Mit gesammelten, verzehrten Pilzen (T62.0) vergiften sich im Durchschnitt jährlich ungefähr 42 Menschen, wobei 2002 und 2003 jeweils eine und 2006 zwei Personen daran verstorben sind. Die Aufnahme der Toxine Atropin und Scopolamin kann aus verschiedenen Gründen erfolgen. Ebenso unterschiedlich können die daraus resultierenden Symptome sein. Durchschnittlich vergiften sich 5 Menschen pro Jahr mit Beeren und 11 mit verzehrten Pflanzen und Teilen davon (Statistik Austria). Scopolamin und Atropin sind Halluzinogene und können somit in der Statistik unter den Codes F16.0 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogen, Akute Intoxikation, durchschnittlich 11 Fälle/Jahr), F16.1 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogen, Schädlicher Gebrauch, durchschnittlich 4 Fälle/Jahr) und eventuell F16.5 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, psychotische Störung durchschnittlich 9

Fälle pro Jahr) aufscheinen. Aufgrund der toxischen Wirkung einer aufgenommenen Chemikalie ist in Österreich 2008 eine Person verstorben. Die Gefahr sich mit Chemikalien zu vergiften ist, auf 2008 bezogen, somit genauso hoch wie die Gefahr sich mit Alkohol zu Tode zu trinken.

## Äußere Ursachen der Mortalität 2008 in Österreich aus der Ursachenstatistik der STATISTIK AUSTRIA

Äußere Ursachen von Mortalität	Vergiftungen	Fälle Männer	Altersklasse	Fälle Frauen	Altersklasse
<b>Akzidentelle Vergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Alkohol (X45)	Toxische Wirkung von <b>Alkohol</b> (T51)	1	20-24		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>1</b>			
<b>Vergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Alkohol, Umstände unbestimmt (Y15)	Toxische Wirkung <b>von Alkohol</b> (T51)	1	15-19	1	55-59
		1	45-49		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>2</b>		<b>1</b>	
<b>Akzidentelle Vergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) und nicht näher bezeichnete(n) Chemikalien und schädlichen Substanzen (X49)	Toxische Wirkung sonstiger <b>Schädlicher Substanzen</b> , die mit <b>der Nahrung</b> aufgenommen wurden (T62)	1	50-54		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>1</b>			
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) oder nicht näher bezeichnete(n) Chemikalien und schädlichen Substanzen (X69)	Toxische Wirkung <b>sonstiger</b> und <b>nicht näher bezeichneter Substanzen</b> (T65)			1	50-54
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>				<b>1</b>	
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) Arzneimittel(n), Drogen und biologisch aktiven Substanzen (X64)	Vergiftung durch primär auf Haut und Schleimhäute wirkende und <b>in der Augen-, der HNO und der Zahnheilkunde angewendete Mittel</b> zur topischen Anwendung (T49)	1	40-44		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>1</b>			

## Äußere Ursachen der Mortalität 2008 in Österreich aus der Ursachenstatistik der STATISTIK AUSTRIA

Äußere Ursachen von Mortalität	Vergiftungen	Fälle Männer	Altersklasse	Fälle Frauen	Altersklasse
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) Arzneimittel(n), Drogen und biologisch aktiven Substanzen (X64)	Vergiftung durch <b>Diuretika</b> und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, <b>Drogen</b> und <b>biologisch aktive Substanzen</b> (T50)	1	15-19	3	20-24
		2	20-24	2	25-29
		2	25-29	1	30-34
		4	30-34	3	35-39
		2	35-39	4	40-44
		2	40-44	4	44-49
		7	45-49	7	50-54
		2	50-54	3	55-59
		3	55-59	4	60-64
		2	60-64	1	65-69
		1	65-69	2	70-74
		2	75-79	2	80-84
		1	80-84	2	85 und älter
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>31</b>		<b>38</b>	
<b>Akzidentelle Vergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) nicht näher bezeichnete(n) Arzneimittel(n), Drogen und biologisch aktiven Substanzen (X44)	Vergiftung durch <b>Diuretika</b> und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, <b>Drogen</b> und <b>biologisch aktive Substanzen</b> (T50)	1	15-19		
		1	55-59		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>2</b>			
Sonstige und nicht näher bezeichnete <b>Arzneimittel</b> oder <b>Drogen</b> (Y57)	Vergiftung durch <b>Diuretika</b> und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, <b>Drogen</b> und <b>biologisch aktive Substanzen</b> (T50)	1	70-74		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>1</b>			

## Äußere Ursachen der Mortalität 2008 in Österreich aus der Ursachenstatistik der STATISTIK AUSTRIA

Äußere Ursachen von Mortalität	Vergiftungen	Fälle Männer	Altersklasse	Fälle Frauen	Altersklasse
Vergiftung durch und Exposition gegenüber sonstige(n) und nicht näher bezeichnete(n) Arzneimittel(n), Drogen und biologisch aktive(n) Substanzen, Umstände unbestimmt (Y14)	Vergiftung durch <b>Diuretika</b> und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, <b>Drogen</b> und <b>biologisch aktive Substanzen</b> (T50)	2	15-19	2	20-24
		3	20-24	3	25-29
		2	25-29	1	30-34
		3	30-34	1	40-44
		2	35-39	4	45-49
		4	40-44	1	50-54
		1	45-49	3	55-59
		3	50-54	3	65-69
		1	55-59	1	80-84
		1	60-64		
		1	65-69		
		1	75-79		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>24</b>		<b>19</b>	
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber sonstige(n) Arzneimittel(n), Drogen und biologisch aktiven Substanzen (X64)	Vergiftung durch <b>Hormone</b> und deren synthetische Ersatzstoffe und Antagonisten, anderenorts nicht klassifiziert (T38)	2	40-44	1	45-49
		1	50-54		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>3</b>		<b>1</b>	
Vergiftung durch und Exposition gegenüber sonstigen und nicht näher bezeichneten Arzneimitteln, Drogen und biologisch aktiven Substanzen, Umstände unbestimmt (Y14)	Vergiftung durch <b>Hormone</b> und deren synthetische Ersatzstoffe und Antagonisten, anderenorts nicht klassifiziert (T38)			1	30-34
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>				<b>1</b>	

## Äußere Ursachen der Mortalität 2008 in Österreich aus der Ursachenstatistik der STATISTIK AUSTRIA

Äußere Ursachen von Mortalität	Vergiftungen	Fälle Männer	Altersklasse	Fälle Frauen	Altersklasse
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Schädlingsbekämpfungsmittel(n) [(Pestizide(n))] (X48)	Toxische Wirkung von <b>Schädlingsbekämpfungsmitteln</b> (Pestizide) (T60)	1	80-84		
		1	85 und älter		
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>2</b>			
<b>Analgetika, Antipyretika und Anxiolytika</b> (Y45)	Vergiftung durch nicht <b>opioide Analgetika, Antipyretika und Anxiolytika</b> (T39)			1	60-64
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>				<b>1</b>	
<b>Folgezustände</b> nach vorsätzlicher Selbstbeschädigung, tötlichem Angriff oder einem Ereignis, dessen nähere Umstände unbestimmt sind (Y87)	Folgen einer Vergiftung durch <b>Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen</b> (T96)			1	60-64
	Vergiftung durch <b>Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmittel</b> (T42)	1	45-49	1	75-79
		1	85 und älter	1	85 und älter
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>2</b>		<b>3</b>	
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Betäubungsmittel(n) und Psychodysleptika [Halluzinogene(n)], anderenorts nicht klassifiziert (X62)	Vergiftung durch Betäubungsmittel und Psychodysleptika [ <b>Halluzinogene</b> ] (T40)	1	35-39	1	20-24
		1	45-49	1	80-84
<b>Vergiftungsfälle gesamt</b>		<b>2</b>		<b>2</b>	

### Äußere Ursachen der Mortalität 2008 in Österreich aus der Ursachenstatistik der STATISTIK AUSTRIA

Äußere Ursachen von Mortalität	Vergiftungen	Fälle Männer	Altersklasse	Fälle Frauen	Altersklasse
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Antiepileptika, Hypnotika, Antiparkinsonmittel(n) und psychotrope(n) Substanzen, anderenorts nicht klassifiziert (X61)	Vergiftung durch <b>psychotrope Substanzen</b> , anderenorts nicht klassifiziert (T43)	2	35-39	1	65-69
		1	65-69		
Vergiftungsfälle gesamt		<b>3</b>		<b>1</b>	
<b>Vorsätzliche Selbstvergiftung</b> durch und Exposition gegenüber Antiepileptika, Hypnotika, Antiparkinsonmitteln und psychotrope(n) Substanzen, andernorts nicht klassifiziert (X64)	Vergiftung durch <b>Anästhetika</b> und <b>therapeutische Gase</b> (T41)	1	40-44		
		2	45-49		
Vergiftungsfälle gesamt		<b>3</b>			

Quelle: Äußere Ursachen der Mortalität; Statistik 2008 der STATISTIK AUSTRIA

## An Vergiftungen von 2002 bis 2008 Verstorbene

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Lebensmittelvergiftung Staphylokokken <A050>	0	0	0	0	0	0	0
Botulismus <A051>	0	0	0	0	0	0	0
Lebensmittelvergiftung Clostridium perfringens <A052>	0	0	1	0	1	0	0
Lebensmittelvergiftung Vibrio parahaemolyticus <A053>	0	0	0	0	0	0	0
Lebensmittelvergiftung Bacillus cereus <A054>	0	0	0	0	0	0	0
sonst näher bezeichnete bakteriell bedingte Lebensmittelvergiftung <A058>	0	0	0	0	0	0	0
Bakteriell bedingte Lebensmittelvergiftung <A059>	0	0	0	0	0	0	0
Kutane Listeriose <A320>	0	0	0	0	0	0	0
Meningitis und Meningoenzephalitis durch Listerien <A321>	0	1	0	0	1	0	0
Listeriensepsis <A327>	0	0	0	0	0	0	0
sonstige Formen der Listeriose <A328>	0	0	0	0	0	0	0
Listeriose, nicht näher bezeichnet <A329>	0	0	0	1	0	0	0
Psychische u Verhaltensstörungen durch Halluzinogene: Akute Intoxikation <F160>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Schädlicher Gebrauch <F161>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Abhängigkeitssyndrom <F162>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Entzugssyndrom <F163>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Abhängigkeitssyndrom mit Delir <F164>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Psychotische Störung <F165>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Amnestische Störung <F166>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung <F167>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: sonstige psychische und Verhaltensstörungen <F168>	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörung durch Halluzinogene: nicht näher bezeichnet <F169>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Kontaktdermatitis Lösungsmittel <L242>	0	0	0	0	0	0	0

Quelle: Daten entnommen aus der Todesursachenstatistik 2002-2008 der Statistik Austria

### An Vergiftungen von 2002 bis 2008 Verstorbene

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Vergiftung: Opium <T400>	1	1	1	0	0	0	0
Vergiftung: Heroin <T401>	0	0	0	1	0	0	0
Vergiftung: sonst Opioide <T402>	2	0	3	1	9	5	1
Vergiftung: Methadon <T403>	1	0	0	2	0	0	0
Vergiftung: sonstige synthetische Betäubungsmittel <T404>	0	0	0	0	0	0	0
Vergiftung: Kokain <T405>	1	0	0	0	0	1	2
Vergiftung: sonstige und nicht näher bezeichnete Betäubungsmittel <T406>	0	0	0	0	0	1	1
Vergiftung: Cannabis (-Derivate) <T407>	0	0	0	0	0	0	0
Vergiftung: Lysergid [LSD] <T408>	0	0	0	0	0	0	0
Vergiftung: sonstige und nicht näher bezeichnete Psychodysleptika <T409>	0	0	0	0	0	0	0
Vergiftung: Herzglykoside und Arzneimittel mit ähnlicher Wirkung <T460>	0	0	3	1	3	2	0
Vergiftung: Oxytozin [Ocytocin] und ähnliches <T480>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung: sonstige halogenierte aromatische Wasserstoffe <T537>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung: Verzehrte Pilze <T620>	1	1	0	0	2	0	0
Toxische Wirkung: Verzehrte Beeren <T621>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung: sonst verzehrte Pflanzen und Teile davon <T622>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung: sonst näher bezeichnete schädliche Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen werden <T628>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung: Schädliche Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen wurden, nicht näher bezeichnet <T629>	0	0	2	0	0	0	1
Toxische Wirkung: Strychnin und dessen Salze <T651>	0	0	0	0	0	0	0
Toxische Wirkung einer nicht näher bezeichneten Substanz <T659>	4	1	2	0	2	1	1

Quelle: Daten entnommen aus der Todesursachenstatistik 2002-2008 der Statistik Austria

**Von 2001-2008 Stationär versorgte Vergiftungsfälle mit Wohnsitz in Österreich aus der Statistik stationär Versorgter der Statistik Austria**

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Lebensmittelvergiftung durch Staphylokokken <A05.0>	7	12	4	6	6	40	2	11
Botulismus, Klassische Lebensmittelvergiftung <A05.1>	3	1	1	5	2	8	0	2
Lebensmittelvergiftung durch Clostridium perfringens <A05.2>	2	4	5	3	2	1	3	6
Lebensmittelvergiftung durch Vibrio parahaemolyticus <A05.3>	0	0	0	0	1	0	0	1
Lebensmittelvergiftung durch Bacillus cereus <A05.4>	2	0	0	1	3	1	0	0
Sonstige näher bezeichnete bakteriell bedingte Lebensmittelvergiftung <A05.8>	1	2	4	5	2	6	4	4
Bakteriell bedingte Lebensmittelvergiftung <A05.9>	95	65	108	76	71	103	77	49
Kutane Listeriose <A32.0>	0	0	0	0	0	1	0	0
Meningitis und Meningoenzephalitis durch Listerien <A32.1>	3	5	2	5	4	6	8	8
Listeriensepsis <A32.7>	3	4	2	3	3	2	2	9
Sonstige Formen der Listeriose <A32.8>	0	1	0	1	0	0	0	0
Listeriose, nicht näher bezeichnet <A32.9>	3	3	2	3	2	1	5	3
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Akute Intoxikation <F16.0>	20	25	9	7	15	12	14	14
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Schädlicher Gebrauch <F16.1>	6	3	4	7	6	3	2	1
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Abhängigkeitssyndrom <F16.2>	5	10	4	5	1	6	2	0
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Entzugssyndrom <F16.3>	1	3	0	0	0	0	1	1
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Abhängigkeitssyndrom mit Delir <F16.4>	3	1	1	2	0	0	1	0
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Psychotische Störung <F16.5>	22	13	7	8	9	4	6	4
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Amnestische Störung <F16.6>	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung <F16.7>	1	0	0	1	3	3	1	1
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, sonstige psychische und Verhaltensstörungen <F16.8>	0	0	0	0	0	1	0	0
Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene, nicht näher bezeichnet <F16.9>	6	5	3	1	2	1	0	1
Toxische Kontaktdermatitis durch Lösungsmittel <L24.2>	1	0	2	1	1	0	2	2
Vergiftung durch Opium <T40.0>	22	14	17	18	9	5	18	19
Vergiftung durch Heroin <T40.1>	43	42	46	57	43	20	27	24
Vergiftung durch sonstige Opioide <T40.2>	43	46	47	74	55	64	73	97
Vergiftung durch Methadon <T40.3>	13	4	11	12	8	8	8	8

Quelle: Daten aus der Statistik stationär versorgter Österreicher der STATISTIK AUSTRIA

**Von 2001-2008 Stationär versorgte Vergiftungsfälle mit Wohnsitz in Österreich aus der Statistik stationär Versorgter der Statistik Austria**

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Vergiftung durch sonstige synthetische Betäubungsmittel <T40.4>	1	1	1	2	0	1	3	1
Vergiftung durch Kokain <T40.5>	9	19	8	11	9	4	9	8
Vergiftung durch sonstige und nicht näher bezeichnete Betäubungsmittel <T40.6>	11	3	2	3	5	4	18	17
Vergiftung durch Cannabis (-Derivate)<T40.7>	3	9	12	10	6	3	14	5
Vergiftung durch Lysergid [LSD] <T40.8>	0	1	0	0	0	0	1	1
Vergiftung durch sonstige und nicht näher bezeichnete Psychodysleptika <T40.9>	12	30	24	28	26	8	11	2
Vergiftung durch Herzglykoside <T46.0>	389	259	242	255	193	161	190	161
Vergiftung durch Oxytozin [Ocytocin] <T48.0>	4	6	2	2	4	1	11	0
Toxische Wirkung von sonstigen halogenierte aromatische Wasserstoffe <T53.7>	0	0	0	0	0	2	0	0
Toxische Wirkung: Verzehrte Pilze <T62.0>	45	64	27	44	24	34	55	42
Toxische Wirkung: Verzehrte Beeren <T62.1>	13	4	5	6	4	4	3	3
Toxische Wirkung: Sonstige verzehrte Pflanzen und Teile davon <T62.2>	18	18	11	14	10	8	6	6
Toxische Wirkung: Sonstige näher bezeichnete schädliche Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen wurden <T62.8>	2	4	0	3	0	1	2	8
Toxische Wirkung: Schädliche Substanz, die mit der Nahrung aufgenommen wurde, nicht näher bezeichnet <T62.9>	18	32	10	24	12	23	23	25
Toxische Wirkung: Strychnin und dessen Salze <T65.1>	0	1	0	1	0	0	0	0
Toxische Wirkung einer nicht näher bezeichneten Substanz <T65.9>	247	284	309	313	314	332	368	308

Quelle: Daten aus der Statistik stationär versorgter Österreicher der STATISTIK AUSTRIA

## **Dioxin – 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin – TCDD**

Dioxine sind eine Gruppe chemisch verwandter Verbindungen und persistente Umweltschadstoffe. Sie sind weltweit in der Umwelt anzutreffen und akkumulieren sich in der Nahrungskette, hauptsächlich im Fettgewebe von Tieren. Ihr Vorhandensein in Lebensmitteln, vor allem in Fisch, Fleisch, Milchprodukten und Schalentieren stellt 90% der Exposition des Menschen dar. Viele Staaten haben deshalb Programme entwickelt, um die Nahrungsmittelversorgung diesbezüglich zu überwachen (bmu.de, umweltbundesamt.at). Dioxine sind hochtoxisch und können reproduktive Schäden, Entwicklungsstörungen, Störungen des Immunsystems und Krebs verursachen. Darüber hinaus besitzen sie das Potential mit Hormonen zu interferieren. Aufgrund der Allgegenwärtigkeit von Dioxinen, sind alle Menschen von einer Grundexposition betroffen, von der man aber nicht ausgeht, dass sie einen Effekt auf die menschliche Gesundheit ausübt (WHO 2010). Trotzdem ist es wichtig, dass, aufgrund der hohen Gefahren die von Dioxinen ausgehen, Anstrengungen unternommen werden, die momentane Grundbelastung zu reduzieren. Präventive Maßnahmen oder eine Reduktion der menschlichen Grundbelastung können am besten durch ursprungsgerichtete Maßnahmen erreicht werden. Das bedeutet, möglichst viele und strenge Kontrollen von industriellen Prozessen zur Reduktion der Dioxinbildung (meriresearch.org).

Aufgrund der Umweltgefährdung haben diese persistenten, organischen Schadstoffe die zweifelhafte Auszeichnung „dirty dozen“, also das dreckige Dutzend bekommen (isotope.com). Anlass zur Sorge geben Dioxine aufgrund ihres Potentials Organe und Systeme zu beeinträchtigen. Haben sie erst einmal ihren Weg in den Körper gefunden, bleiben sie dort auch eine ganze Weile aufgrund ihrer chemischen Stabilität und ihrer Eigenschaft sich im Fettgewebe anzureichern (Zylka-Menhorn 2004). Von der WHO wird angenommen, dass Dioxine eine Halbwertszeit von bis zu elf Jahre im menschlichen Körper haben können. In der Umwelt haben Dioxine die Tendenz sich in der Nahrungskette zu akkumulieren und je höher ein Tier in der Nahrungskette steht, desto höher ist dessen Konzentration an Dioxinen (WHO 2010).

Chemisch gesehen handelt es sich bei Dioxin um die Verbindung 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, abgekürzt TCDD. Der Name Dioxin wird aber auch oft

für die chemisch und strukturell verwandten Verbindungen der Familie der polychlorierten Dibenzoparadioxine (PCDDs) und polychlorierten Dibenzofurane (PCDFs) verwendet. Bestimmte dioxinähnliche polychlorierte Biphenyle (PCBs) mit ähnlichen toxischen Fähigkeiten finden sich auch unter dem Begriff „Dioxine“. Einige der 419 dioxinverwandten Komponenten wurden identifiziert aber nur 30 scheinen signifikant giftig zu sein, wobei TCDD das größte Gefahrenpotential besitzt (WHO 2010).

Dioxine sind hauptsächlich Produkte industrieller Erzeugung, können aber auch bei natürlichen Prozessen entstehen, wie zum Beispiel bei einem Vulkanausbruch oder bei Waldbränden. Als unerwünschte Produkte entstehen Dioxine bei vielen Fertigungsprozessen wie der Verhüttung, der Papierbleichung oder der Erzeugung von Herbiziden und Pestiziden. Die größten Probleme entstehen aber meist aufgrund unkontrollierter Verbrennungsanlagen, in denen fester Müll und Krankenhausabfälle verbrannt werden, sowie bei unvollständiger Verbrennung (Gautam et al. 2010). Die Technologie, durch die es möglich ist, Abfall kontrolliert verbrennen zu lassen um dadurch niedrige Emissionswerte zu erreichen, gibt es (Thriene 2004).

Obwohl die Dioxinbildung ein lokales Problem darstellt, ist die Verteilung in der Umwelt ein globales Problem, denn es reichert sich im Boden und Sedimenten an (Daughter 1999).

Umfangreiche Industrieölabfälle, die polychlorierte Biphenyle enthalten, gibt es weltweit. Langzeitlagerungen und unsachgemäße Entsorgung vieler Materialien kann dazu führen, dass Dioxin in die Umwelt gelangt und es zur Verunreinigung von Nahrungsgrundlagen und Nahrungsmitteln für Mensch und Tier kommt (Grunert 2009). Es ist kaum möglich, polychlorierte Biphenyle zu entsorgen ohne die Umwelt zu belasten, daher ist es notwendig gewisse Materialien als Gefahrenstoffe zu behandeln und durch hochtemperierte Verbrennung zu vernichten.

Da viele Staaten seit längerer Zeit an Überwachung der Dioxinkonzentration in der Nahrungskette interessiert sind und diese auch durchführen, werden viele Verunreinigungen früh genug entdeckt und größere Schäden verhindert.

Als 2004 in den Niederlanden höhere Dioxinwerte in der Milch festgestellt wurden, konnte durch Nachverfolgung festgestellt werden, dass diese durch einen Teilschritt in der Tierfutterproduktion zustande gekommen waren (bfr.bund.de). 2006 wurden wiederum in den Niederlanden erhöhte Dioxinwerte festgestellt - und zwar im Tierfutter selbst. 3500 Tiere wurden damals notgeschlachtet (focus.de).

Ende 2008 zog Irland viele Tonnen Schweinefleisch und Schweineprodukte wieder ein, als Dioxinwerte festgestellt wurden, die die Sicherheitsgrenze 200fach überstiegen. Diese Entdeckung führte zur größten Lebensmittelrückholaktion aufgrund chemischer Kontamination. Die Verunreinigung war durch verschmutztes Futter zustande gekommen (zeit.de).

In Guarkernmehl, einem Verdickungsmittel das in niedrigen Konzentrationen in Fleisch, Milchprodukten, Deserts und Delikatessen vorkommen kann, wurden im Juli 2007 erhöhte Dioxinwerte festgestellt, woraufhin eine Warnung von der Europäischen Kommission an die Mitgliedsstaaten erging. Das kontaminierte Guarkernmehl stammte aus Indien. Als Kontaminationsquelle konnte Pentachlorophenol (PCP) ausfindig gemacht werden, ein Pestizid das eigentlich nicht mehr eingesetzt wird, eben weil es unter anderem Dioxin enthält (ages.at).

In Eiern und Hühnern aus Belgien wurden 1999 erhöhte Dioxinwerte gemessen, welche durch die Verschmutzung von Tierfutter durch die illegale Entsorgung von PCB-hältigen Industrieölen entstanden war (focus.de). Erhöhte Dioxingehalte in Eiern aus Deutschland und den Niederlanden wurden im Mai 2010 gemeldet. Die Waren wurden daher als nicht verkehrsfähig deklariert. Der Verzehr von zwei bis drei Eiern hätte eine Aufnahme von 3,95 pg WHO-PCDD/F-PCB-TEQ/kg KG bedeutet. Die erhöhten Dioxinwerte in den Eiern wurden nicht auf eine Kontamination aus der Hintergrundbelastung zurückgeführt (pop-dioxinb.de).

Im März 1988 wurde ein erhöhter Level an Dioxin in der Milch, welche in Deutschland verkauft worden war, entdeckt. Schuld daran waren aus Brasilien importierte Zitrusstücke, die als Futter für Tiere verwendet worden waren (who.int).

In den USA kam es 1997 zu einer Verunreinigung bei der Produktion von Tierfuttermittel, wodurch in Hühnern, Eiern und Welsen der Grenzwert für Dioxin

überschritten wurde. Nachforschungen ergaben, dass Bentonit-Lehm verwendet worden war. Dieser stammte aus einer Mine bei der erhöhte Dioxinwerte gemessen wurden, welche man auf einen prähistorischen Waldbrand zurückführte (berlinonline.de).

Eine der größten Chemieunfälle mit verheerenden Folgen war das Unglück 1976 von Seveso. Eine Wolke chemischer Toxine, darunter 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin verunreinigte damals eine Fläche von 15 km<sup>2</sup> in der zu diesem Zeitpunkt 37 000 Menschen lebten. Erschreckende Bilder eilten daraufhin um die Welt.

Bis heute leiden die Menschen, die diese Katastrophe überlebt haben, und deren Nachkommen an den Folgen (WHO, 2010).

### ***Auswirkungen von Dioxinen auf die menschliche Gesundheit***

Kurze Zeit einer hohen Konzentration an Dioxinen ausgesetzt zu sein, hat für den Menschen Hautläsionen wie Chlorakne und dunkle Flecken zur Folge. Ebenso ist mit einer veränderten Leberfunktion zu rechnen. Eine Langzeitexposition resultiert in Beeinträchtigungen des Immun-, Nerven-, Endokrin- und Fortpflanzungssystems. Chronische Exposition führt bei Tieren zu verschiedenen Krebsformen. Auf der Basis von Daten aus der Tierforschung und epidemiologischen Daten hat die IARC (International Agency for Research on Cancer) 1997 TCDD als bekanntes Kanzerogen klassifiziert. TCDD beeinflusst nicht genetisches Material (IARC).

Am gefährlichsten ist eine Dioxinbelastung für den Fötus. Neugeborene, deren Organsystem sehr schnell wächst, können schwere Entwicklungsstörungen im Falle einer Exposition erleiden. Einige Bevölkerungsgruppen könnten einer höheren Exposition ausgesetzt sein, aufgrund ihrer speziellen Ernährungsform bzw. einer möglichen Belastung am Arbeitsplatz (WHO, 2010).

### ***Möglichkeiten der persönlichen Risikominimierung***

Dioxine und PCB zählen zur Gruppe der unerwünschten Stoffe im Futtermittel. Sobald die laut den Richtlinien 2002/32/EG und 2006/13/EG vorgeschriebenen

Höchstwerte überschritten werden, ist es verboten die betroffenen Futtermittel in Verkehr zu bringen oder zu verwenden. Werden die Auslösewerte (diese liegen unter den Höchstwerten) überschritten, wird eine Ursachenforschung gemacht (AGES). Generell kann man davon ausgehen, dass der Dioxingehalt in tierischen Produkten höher ist, als in fettarmen Obst- und Gemüsesorten, da Dioxin lipophil ist. Um einer Exposition in Lebensmitteln gänzlich zu entgehen, müsste man Fleisch, tierische Produkte, Fisch, tierische Fette und Milchprodukte aus dem täglichen Menüplan streichen, da Dioxin durch sein Vorkommen in Böden und Sedimenten, Gewässern ubiquitär vorkommen kann. Das ist aber schwer umzusetzen und auch aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht empfehlenswert. Auf Fisch zu verzichten bedeutet auch gleichzeitig eine wichtige Quelle an  $\omega$ -3-Fettsäuren und Vitamin D zu verlieren, der Verzicht auf Milchprodukte und auf laktosefrei Milchprodukte ist gleichzeitig auch ein Verlust einer Kalzium- und Vit. D-Quelle. Sinnvoller ist es, tierisches Fett weitgehendst zu meiden. Das bedeutet auf Schmalz und Fettränder zu verzichten, tierisches Fett durch pflanzliches Fett mit Bio-Auszeichnung zu ersetzen und Milch- und Milchprodukte biologischen Ursprungs zu bevorzugen. Stillende Mütter sollen eine zu rasche und extensive Gewichtsreduktion vermeiden, da im Körperfett gespeichertes Dioxin so vermehrt frei wird und in die Muttermilch übergehen kann.

### ***Unternehmung der WHO das Dioxin-Risiko zu minimieren***

Um Empfehlungen für tolerable Grenzwerte geben zu können, hat die WHO in der Vergangenheit mehrere Expertenkomitees einberufen. Das letzte dieser Treffen, das „Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives“ fand 2001 statt. Dabei wurde die Risikobewertung der PCDDs, PCDFs und dioxinähnlichen PCBs umfassend aktualisiert. Die Experten stellten fest, dass eine akzeptable Aufnahmemenge für Dioxine festgelegt werden könnte (tolerable intake). Dies geschah auf Basis der Annahme, dass es eine Schwelle gibt, ab der alle Auswirkungen einer Exposition zum Tragen kommen. Die langen Halbwertszeiten der PCDDs, PCDFs und dioxinähnlichen PCBs bedeuten, dass jede tägliche Aufnahme einen kleinen, jedoch vernachlässigbaren Effekt auf die Gesamtaufnahme hat. Die Experten legten eine vorläufige tolerable monatliche Aufnahmemenge (Provisional tolerable monthly

intake, PTMI) von 70 Picogramm pro kg KG pro Monat fest. Diese Dioxinmenge kann lebenslang aufgenommen werden, ohne dass Folgeschäden daraus entstehen.

In Zusammenarbeit mit der FAO wurde von der WHO der „Code of Practice for the Prevention and Reduction of Dioxin and Dioxin-like PCB Contamination in Food and Feed“ eingeführt. Dieses Dokument beinhaltet eine Anleitung für die Durchführung von Präventivmaßnahmen. Dieses Dokument ist unter [Codexalimentarius.net](http://Codexalimentarius.net) frei zugänglich und es finden sich darin unter anderem Empfehlungen zu Messkontrollen von Luft, Boden, Wasser, Lebensmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs und Tierfuttermitteln. An der Schaffung eines Codex mit Leitlinien für Dioxine in Lebensmitteln wird aktuell gearbeitet. Seit 1987 führt die WHO in regelmäßigen Abständen Studien durch, um Dioxinwerte in der Muttermilch zu beurteilen. Diese Untersuchungen werden hauptsächlich in Europa durchgeführt. Durch sie ist es möglich, die Humanexposition die durch die Gesamtheit der Dioxinquellen entsteht, zu beurteilen. Neuere Daten zeigen, dass die in einigen Staaten eingeführten Dioxinwertmessungen in den letzten beiden Jahrzehnten zu einer wesentlichen Reduktion der Exposition geführt haben. Im Moment arbeitet die WHO mit dem UNEP (United Nations Environmental Programme) an der Implementierung der „Stockholm Convention“. Dies ist ein internationales Übereinkommen zur Emissionsreduktion von bestimmten persistenten organischen Schadstoffen. Entwickelt wurde nun ein Protokoll für eine globale Studie, in der Humanmilch auf den Gehalt an POPs untersucht werden soll. Das soll den Staaten helfen repräsentative Proben zu sammeln und zu analysieren um den aktuellen Status der Grundexposition zu beurteilen und zukünftig die Effektivität gesetzter Maßnahmen bewerten zu können.

Dioxine kommen in der Umwelt immer in einer Mischung vor. Um das Pauschalrisiko der gesamten Mischung einzuschätzen, wurde ein Konzept einer toxischen Äquivalenz für diese Gruppe von Kontaminanten entwickelt. TCDD wird dabei, als das toxischste Mitglied der Familie, als Referenzkomponente herangezogen. Alle anderen Dioxine bekommen, basierend auf experimentellen Studien, einen Giftigkeitswert zugewiesen, der relativ zu TCDD ist (WHO, 2010).

### ***ADI, LD und MAK von Dioxin***

ADI (Acceptable Daily Intake):	10 pg/(kg d)
LD <sub>50</sub> Meerschweinchen	0,0006 mg/kg (= 0,0006 mg / kg KG)
MAK	0,01 ng*m <sup>-3</sup>

(dr-merz.com; science.jrank.org)

### ***Grenzwerte an Dioxin in Lebensmitteln in der EU***

Die EU gibt in der Konsumenteninformation vom 20. Juli 2001 Folgendes zum Thema Dioxin in Futtermitteln und Lebensmitteln bekannt:

„Jedes Congener aus der Gruppe der Dioxine oder der dioxinähnlichen PCB hat ein eigenes Toxizitätsniveau. Um die Toxizität dieser unterschiedlichen Verbindungen aufsummieren zu können, wurde der Begriff Toxizitätsäquivalenzfaktoren (TEF) eingeführt; so werden Risikobewertungen und Kontrollen erleichtert“ (ec.europa.eu). „TCDD dient als toxikologisches Bezugssystem, auf das die Toxizität der anderen Verbindungen dieser Klasse über sogenannte Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren (TEF oder TEQ) bezogen wird (1 bedeutet gleiche Toxizität wie TCDD, 0,1 nur 10% und 0,01 nur 1% der Toxizität des TCDD)“ (Oehlmann und Markert 1997).

Der SCF (Scientific Committee for Food) hat eine zulässige wöchentliche Aufnahme (Tolerable Weekly Intake, TWI) von 14 Picogramm Toxizitätsäquivalenten (TEQ) pro kg Körpergewicht für Dioxine und dioxinähnliche PCB (Polychlorierte Biphenyle) festgelegt (ec.europa.eu). Dieser TWI-Wert entspricht dem vorläufigen Wert der zulässigen monatlichen Aufnahme (provisional tolerable monthly intake, PTMI) von 70 pg/kg Körpergewicht/Monat, den das gemeinsame FAO/WHO-Expertenkomitee für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) auf seiner 57. Sitzung (Rom, 5.-14. Juni 2001) festgelegt hat, und dem unteren Ende der Spannweite für die zulässige tägliche Aufnahme (TDI) von 1-4 pg WHO-TEQ/kg, die von der Weltgesundheitsorganisation 1998 im Rahmen einer Konsultation festgelegt wurde (WHO).

Der SCF (Mai 2001) legte für die Aufnahme einen Höchstwert von 2 pg/kg Körpergewicht/Tag fest, JECFA (Juni 2001) einen Höchstwert von 2,3 pg/kg Körpergewicht/Tag und die WHO in ihrer Konsultation (Mai 1998) eine Spannweite von 1 bis 3 pg/kg Körpergewicht/Tag (ec.europa.eu).

## **Die Vergiftung von Victor Yushchenko mit 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin**

„Wenn kein Gift da ist, kann es keine Vergiftung geben und es gab keine Spur von was auch immer“. Dieses Statement zeigte den vorherrschenden geopolitischen und juristischen Kontext, der die wissenschaftliche Forschung beeinträchtigt hatte um herauszufinden, ob Victor Yushchenko, ein Kandidat bei der ukrainischen Präsidentschaftswahl 2004, vergiftet worden war oder nicht. Während er für seine Wahl warb, erkrankte er plötzlich ernsthaft aufgrund einer Vergiftung während eines Dinners in Kiev am 5. Sept. 2004 (Holt 2004; Rosenthal 2009).

Im Dezember 2004 kam Victor Yushchenko mit der Vermutung, dass er mit Dioxin vergiftet wurde, ins Schweizer Zentrum für angewandte Humantoxikologie der Dermatologischen Stiftung der Universität Genf (University of Geneva Dermatology Fund and Swiss Centre for Applied Human Toxicology). Ohne einem etablierten spezifischen Behandlungsprotokoll für solch eine schwere und schmerzhaftes Erkrankung waren die zwei möglichen Behandlungsmethoden, nur kontinuierlich das Gift zu beobachten, seine Form, Verteilung und Ausscheidung und nach medizinischen molekular-basierten Lösungen für die durch das Toxin geschädigten Organe zu suchen.

Es war Viktor Yushchenkos ausdrücklicher Wunsch, den er auch schriftlich festgehalten hat, dass sein Fall der Forschung dienen und das wissenschaftliche Wissen über die Toxizität vergrößern solle. Sorg et al. führten daraufhin die Studie, mit dem Hauptziel die Metaboliten vom 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin zu identifizieren und zu messen, durch (Sorg et al. 2009).

Die Identifikation des Giftes – reines Dioxin (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin) - jedoch verzögerte sich vom 5. September 2004 bis Ende Dezember 2004. Der Grund dafür war, dass die Anwesenheit von TCDD bei einem Patienten mit akuten Vergiftungserscheinungen in der medizinischen Praxis nicht routinemäßig untersucht wird.

TCDD ist die potenteste Verbindung in der Gruppe der polyhalogenierten aromatischen Hydrocarbone, welche polychlorierte Dibenzodioxine (PCDDs), polychlorierte Dibenzofurane (PCDFs) und polychlorierte Biphenyle enthält (Poland

und Knutson 1982; Van den Berg 1994). Diese lipophilen Komponenten können frei durch Zellmembranen diffundieren und üben ihre pleiotropisch biologischen Effekte durch Bindung an den intrazellulären aromatischen Kohlenwasserstoff-Rezeptor aus (Denison und Nagy 2003; Mimura und Fujii-Kuriyama 2003). Ihre toxischen Wirkungen, besonders die von TCDD, werden verursacht durch die hohe Affinität für diesen Rezeptor und durch ihre lange Ausscheidungshalbwzeit. Da polyhalogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe lipophil sind, akkumulieren sie im Fettgewebe auf einer physiologischen Basis durch einfache Anlagerung. Dieser Prozess ist verantwortlich für die langsame Ausscheidung im Fäzes. Nur 17 (inklusive TCDD) von 210 möglichen PCDDs und PCDFs haben Chlorsubstituenten in lateraler Position. Die Kohlenstoffe 2,3,7 und 8 verhindern oder verlangsamen daher die Biokonversion zu polaren Metaboliten während der Oxidation durch Phase I und Phase II Enzyme. Eine effiziente Biokonversion durch enzymatische Oxidation kann stattfinden, wenn zwei benachbarte Wasserstoffatome verfügbar sind, was nicht der Fall ist wenn die lateralen Positionen Chlorsubstituenten haben (Rifkind 2006; Kohle und Bock 2007; Sulistyaningdyah et al. 2004). Obwohl der Metabolismus von PCDFs von ihnen selbst oder TCDD induziert sein kann, wurde noch nicht beobachtet, dass TCDD seinen eigenen Metabolismus induzieren kann (Mc Kinley et al. 1993; Olson et al. 1994; Kedderis et al. 1993). Die Cytochrome P450 (CYP) Monooxygenase CYP1A1, CYP1A2 und CYP1B1 werden im Wesentlichen im menschlichen Körper induziert, aber bei Metaboliten von TCDD konnte das bisher nicht so klar gezeigt werden (Landi et al. 2003; Okino et al. 2007). Die erwartete Halbwertszeit von TCDD variiert von weniger als 5 Jahren bei stark Exponierten (mehr als 10000 pg/g Fettgewicht TCDD im Blutserum), bis zu mehr als 10 Jahre bei gering Exponierten (50 pg/g Fettgewicht TCDD im Blutserum) (Aylward et al. 2005).

### **Methoden der Studie**

Im Jänner 2005 wurde TCDD (108 000 pg/g Fettgewicht) im Genfer Universitätsspital bei dem 50jährigen Patienten im Blutserum identifiziert. Der festgestellte Wert war über 50 000 Mal höher als der Durchschnittsgehalt in der Normalbevölkerung. Ähnliche Werte wurden von einem unabhängigen Labor festgestellt, das von dem Patienten Mitte Dezember 2004 eine Probe genommen hatte.

Der Fäzes des Patienten wurde nach der Homogenisierung lyophilisiert (gefriergetrocknet), wohingegen feste Gewebeproben (Haut und Fettgewebe) in flüssiges Nitrogen eingefroren und anschließend durch Zermahlen in einem Mörser homogenisiert wurden. Blut, Urin und Schweiß wurden eingefroren. Alle Extrakte wurden mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln gereinigt. Anschließend wurden die gelösten Extrakte separat auf die Anwesenheit von TCDD Metaboliten untersucht. Die Proben wurden vor der Messung von TCDD und seinen Metaboliten mit  $^{13}\text{C}$ -markierten 2,3,7,8-chlorsubstituierten PCDDs und PCDFs (Standard 17) gemixt. Da nur der Gehalt an TCDD im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung erhöht war und nicht die anderen 16 chlorierten verwandten Verbindungen, wurden nur die Konzentrationen von TCDD in den nachfolgenden Analysen gemessen. Zur Analyse und Quantifizierung von TCDD und den möglichen Metaboliten wurden Gaschromatographie und hochauflösende Massenspektrometrie eingesetzt. Die Anwesenheit möglicher TCDD Metaboliten wurde auf der Basis die von Van den Berg und seinen Kollegen vorgeschlagen wurde, untersucht und identifiziert. Das Muster der 4 größten Signale des Chlorisotops, passte in das erwartete molekulare Ionencluster des ausgewählten Ionenanzeigeprogramms der Gaschromatographie und der hochauflösenden Massenspektrometrie. Da die Referenzstandards für hydroxylierte Dibenzo-p-dioxine nicht kommerziell erwerbbar waren, wurde  $^{13}\text{C}$ -markierte 3,3',4, 5'-tetrachloro-4'-hydroxybiphenyl (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA, USA) für die Quantifizierung der möglichen Metaboliten benutzt. Diese Komponente war aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der hydroxylierten TCDD Metaboliten und der Ähnlichkeit des Fragmentationsmusters während der Elektronenionisation und der Massenspektroskopie ausgewählt worden. Trichloromethoxydibenzo-p-dioxin und Tetrachloromethoxydibenzo-p-dioxin wurden als Referenzkomponenten für TCDD benutzt. Dafür wurden sie in situ vorbereitet. 5 der 6 möglichen Monohydroxytetrachlorodibenzo-p-Dioxine standen zur Verfügung. Der Fettgehalt aller Proben wurde gravimetrisch nach Vertreibung des Lösungsmittels gemessen.

Gleichung 1 wurde benutzt um den Zerfall von TCDD zu berechnen.

$$\text{TCDD-Konzentration (t)} = 110\,000 \text{ pg/g Serumlipide} * e^{-0,045 * t}$$

In dieser Gleichung bedeutet t die Zeit in Monaten; die TCDD-Konzentration wird in pg/g Fettgewicht angenommen, e ist 2,71828 und t0 ist das Datum der Vergiftung.

Die Halbwertszeit wurde berechnet aus der Gleichung 1, das heißt  $\ln(2) / 0,045 = 15,4$  Monate. Angenommen wurde eine Zeitspanne von 1 Jahr. Begonnen wurde 11 Monate nach der Vergiftung um zu versuchen die TCDD-Zerfallskurve mit dem ausgeschiedenen oder dem auf anderen Wegen (z.B. durch Operationen) erhaltenen TCDD in Beziehung zu setzen. Die TCDD-Konzentration im Fett wurde durch die Gleichung 1 am Beginn und am Ende dieser Zeitspanne berechnet. Das Körperfett des Patienten wurde berechnet nach der Formel von Gallagher et al. und per CT bestätigt. Der Betrag von TCDD der in Fäzes, Urin und Schweiß während den 12 Monaten der Analyse ausgeschieden wurde, wurde mit Formel 2 berechnet:

$$\Delta m = \int_0^{12} m * e^{-K*t} * dt = (m/K) * (1 - e^{-12K})$$

In dieser Formel ist dt die Zeitdifferenz und m ist die erwartete Menge der im Fäzes, Schweiß und Urin ausgeschiedenen TCDD-Menge innerhalb des ersten Monats. Das heißt das Produkt der TCDD-Konzentration zum Zeitpunkt 0 und des Betrages der innerhalb eines Monats ausgeschieden wurde. K war der konstante Zerfall.

Die regelmäßigen chirurgischen Interventionen, während der viele Hautproben entnommen und kutane Läsionen entfernt wurden, wurden ebenfalls als Wege der TCDD-Ausscheidung gewertet.

Die 3. Formel wurde verwendet, um die zwei-Phasen-Kinetik zu beschreiben, die durch diese Hautbiopsien und entfernten Läsionen offenbar wurde:

$$\Delta m = \int_0^{23} [(m_1 * e^{-K_1*t}) + (m_2 * e^{-K_2*t})] * dt = (m_1/K_1) * (e^{-11K_1} - e^{-23K_1}) + (m_2/K_2) * (e^{-11K_2} - e^{-23K_2})$$

Die 2-Phasen-Kinetik kann erklärt werden durch eine Akkumulationsphase aus dem Blut und dem Fett im ersten Stadium, die mehrere Monate dauerte und der ein exponentieller Zerfall folgte. Während des Untersuchungszeitraumes von 12 Monaten wurden ca. 200 Proben entnommen. Das extrahierte Material wurde für die monatlichen Analysen verwendet.

## Ergebnisse der Studie

Gemessen wurden drei Jahre lang die Konzentrationen von TCDD in den Serumlipiden und in subkutanen Fettproben von Viktor Yushchenko. Die Zerfallkurven von TCDD in den Serumlipiden und subkutanen Fettproben, die mit der Kinetik der 1. Ordnung berechnet wurde, ähnelten sich und bestätigten die Anwesenheit von TCDD im Equilibrium zwischen den Serumlipiden und dem subkutanen Fett. Die Konzentration von TCDD in den Lipiden betrug am Beginn 66 000 pg/g und am Ende 38 000 pg/g. Die TCDD-Belastung betrug 990 µg am Anfang und 740 µg am Ende der Analyseperiode. 250 µg TCDD wurden vom Körper ausgeschieden. Die Höhe der TCDD-Ausscheidung in Stuhl, Urin, Schweiß und durch die Operationen, die während des ersten Jahres getätigt wurden, betrug ungefähr 150 µg. Diese 150 µg waren 60 % des vom Körper gesamt ausgeschiedenen TCDD während derselben Zeit. Der Metabolismus des TCDD muss also für eine beträchtliche Menge der TCDD-Ausscheidung verantwortlich gewesen sein. Zwei Metaboliten – 2,3,7-Trichloro-8-hydroxydibenzo-p-dioxin(OH-TriCDD) und 1,3,7,8-Tetrachloro-2-hydroxy-dibenzo-p-dioxin (OH-TCDD) wurden in Stuhl, Serum und Urin gefunden, im Fett und in der Haut aber nicht. Der Zerfall von TCDD blieb gleich. Der Zerfall von OH-TriCDD und OH-TCDD in Stuhl und Urin, gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten, betrug 0,0736 pro Monat im Stuhl und 0,0684 pro Monat im Urin. Die Beträge der zwei ausgeschiedenen Metaboliten in Fäzes und Urin beliefen sich auf 90 µg und 5 µg beziehungsweise auf gesamt 95 µg bei Verwendung von Formel 2 für die Berechnung. Dabei wurde  $m$  gleichgesetzt 11,3 µg pro Monat für Fäzes und 560 ng pro Monat für Urin und ein konstanter Zerfall wurde berücksichtigt. Die durchschnittliche molare Masse der beiden Metaboliten (321 g/mol) war fast die gleiche wie von TCDD (322 g/mol) und auch die durchschnittliche Konzentration der Metaboliten in Fäzes und Urin war beinahe gleich. Das bedeutete, dass der Absolutbetrag der Metaboliten einem Betrag von 95 µg TCDD entsprach, beziehungsweise 38% von 250 µg vom Körper ausgeschieden wurden.

Von 17 PCDDs und PCDFs, die in Victor Yushchenko`s Blut gemessen wurden, war nur die Konzentration von TCDD höher im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung, woraus schlussgefolgert wurde, dass es sich um eine Vergiftung mit reinem TCDD

handelte. Viktor Yushchenko ist einer der beiden Menschen von denen bekannt wurde, dass sie einer großen Menge an TCDD exponiert gewesen sind. Die andere Person war eine junge Frau, die im Herbst 1997 eine akute centrofaciale, entzündliche Dermatose entwickelte, welcher leichte gastrointestinale Symptome vorangegangen waren. Sie wurde im März 1998 an der Medizinische Universität Wien vorstellig. Diese Frau wies eine Blutkonzentration von 144 000 pg/g Fettgewicht auf. Die Exposition hatte durch reines TCDD in ihrem Essen stattgefunden. Bis dato lagen lediglich genauere Daten über die Agent Orange - Opfer des Vietnamkrieges, die Opfer von Industrieunfällen wie der von Seveso und die Betroffenen von Umweltkatastrophen wie in Yusho (Japan) vor, die jedoch Mischungen unterschiedlicher Chemikalien ausgesetzt gewesen waren. Die biologische Halbwertszeit von TCDD schien hauptsächlich von der Gewebekonzentration abhängig zu sein. Selbst wenn ein Großteil der Elimination von TCDD über Operationen erfolgte, wurde eine geringere Halbwertszeit berechnet als die dokumentierten 36-120 Monate moderat exponierter Individuen. Die kürzere Halbwertszeit bei anderen Menschen, die einer großen Menge an TCDD exponiert gewesen waren, begründet auch die inverse Beziehung zwischen Halbwertszeit und Gewebekonzentration. Die Analyse der Auswirkung der Behandlungen auf die Halbwertszeit ist schwierig. Es wurde versucht, die TCDD-Ausscheidung im Stuhl durch eine Förderung der Fettausscheidung mit Hilfe von Olestra und Orlistat zu erhöhen. Um diese Effekte zu untersuchen, wären speziell entworfene Studien notwendig. Die bei dieser Patientin aufgezeichneten TCDD-Konzentrationen in den Serumlipiden und im subkutanen Fett waren während der drei Jahre ähnlich abfallend.

Die neun Analysen des Gehaltes an TCDD im Fettgewebe und im Blutspiegel (bei V.Y.) bei derselben Person zu verschiedenen Zeitpunkten, bestätigt die Ergebnisse früherer Studien z.B. die Existenz eines Gleichgewichtes zwischen den beiden Kompartimenten. Die Ergebnisse dieser Studie, zusätzlich zu denen früherer Studien, sollten bedeutsam sein für die Strategieentwicklung die Toxinexposition Einzelner mit neuen metabolischen Ansätzen zu überwachen.

Die zeitlichen Messungen der TCDD-Konzentration in Blut, Fettgewebe, Stuhl, Urin und Haut zeigten, dass die von TCDD induzierten Hautläsionen genommenen Proben große Mengen an TCDD beinhalten. Dennoch wurde festgestellt, dass der Hauptweg der TCDD-Ausscheidung über den Stuhl stattfindet, was in früheren

Studien an Ratten schon bewiesen wurde. Um die Diskrepanz zwischen dem ausgeschiedenen Betrag von TCDD im Stuhl und der schnelleren als der vorausgesagten Halbwertszeit zu verstehen, wurde ein technischer Ansatz verwendet um die TCDD-Metaboliten in den Proben zu suchen. Identifiziert wurden dabei zwei von fünf von Van den Berg und Kollegen vorausgesagten möglichen hydroxylierten Metaboliten (Van den Berg et al. 1994). Diese Metaboliten betragen weniger als 40% des von einem exponierten Mann ausgeschiedenen Gesamtbetrages an TCDD. Die höchste Metabolitenkonzentration wurde im Fäzes festgestellt, wohingegen im Blutserum nur Spuren gefunden wurden. Das Verhältnis Metabolit : TCDD war im Blutserum 50 mal niedriger als im Stuhl. Diese Entdeckungen zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass diese Metaboliten gleichzeitig mit TCDD aufgenommen wurden und dass TCDD langsam wahrscheinlich über die Haut und die Leber verstoffwechselt wird. Mithilfe von quantitativer PCR wurde in der Haut eine starke Induktion der Gene die für CYP1A1- und CYP1A2-Hydroxylase codieren, gemessen, wohingegen die enzymatische Aktivität von CYP1A2 im Blutserum substantiell durch die Cooperstown (5+1) Cocktail-Methode induziert wurde. Hohe Konzentrationen an TCDD könnten notwendig sein um die Aktivität dieser Phase I Enzyme zu aktivieren und das würde möglicherweise wiederum erklären warum die Halbwertszeit von TCDD abhängig ist vom Maß der TCDD-Exposition. Obwohl ihre chemische Struktur nicht aufgeklärt wurde, wurde die mögliche Anwesenheit von TCDD-Metaboliten schon früher in Ratten, Hunden und Menschen mit radiomarkiertem TCDD gezeigt. Hydroxylierte Metaboliten bromierter Analoga von TCDD, z.B. 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin, wurden in der Rattengalle identifiziert.

Obwohl es bis jetzt nicht üblich ist, sollten TCDD und seine Metaboliten in Gewebe, Stuhl, und Körperflüssigkeiten bei Patienten mit einer schweren Dioxinvergiftung beobachtet werden, weil sie Indikatoren für die nachfolgende Behandlungsperiode sind. Die Vergiftung mit TCDD von Viktor Yushchenko hat sich im Laufe der Zeit von einer Nachrichtengeschichte in ein medizinisches Modell verwandelt. Dieses Modell einer TCDD-Vergiftung zeigt, dass eine Methodenentwicklung notwendig ist um Routineanalysen von TCDD am Menschen durchführen zu können. Das Hauptziel der Dioxinforschung sollte auf der metabolischen Ebene liegen, um die in den Mechanismus des Metabolismus dieses Toxins involvierten Faktoren zu erfassen (Sorg et al. 2009).

## ***Dioxin als Kanzerogen***

Dioxin wurde 1997 von der IARC (International Agency for Research) als Humankarzinogen klassifiziert. Die neuesten epidemiologischen Daten liefern ausreichende Beweise dafür, dass es alle möglichen Krebsarten verursachen kann (IARC).

Die Umweltverschmutzung durch Müll verursacht in Süditalien einen Anstieg der Krebsrate. Die Regionen rund um Salerno und Neapel produzieren mehr Müll als die Deponien und Verbrennungsanlagen bewältigen können, wodurch vielfältige Probleme entstehen. Die Krebsmeldestelle des Gesundheitsamtes ASL in Neapel meldete 2002 eine höhere Erkrankungsrate an Dickdarmkrebs, Leberkrebs, Leukämie und Lymphomen in den betroffenen Gebieten (Senior und Mazza 2004). Goldberg et al. beobachteten in den Neunzigern, dass neben einer Deponie von Siedlungsabfall lebende Männer einem höheren Risiko ausgesetzt sind Leber-, Nieren- oder Pankreaskrebs bzw. ein Non-Hodgkin-Lymphom zu entwickeln (Goldberg et al. 1995 und 1999). Ähnliches berichten Comba et al., die festgestellt haben, dass Menschen, die im Umkreis von 2 km um eine industrielle Müllverbrennungsanlage leben, einem signifikant höheren Risiko ausgesetzt sind, an einem Weichteilsarkom zu erkranken. Man kann davon ausgehen, dass Dioxin dabei immer eine kausale Rolle spielt (Comba et al. 2004).

## **Entwicklung von Prostatakarzinomen bei Agent-Orange-Opfern**

Die Entwicklung von Krebs nach einer Dioxinexposition wurde und wird an den Agent-Orange-Opfern in Vietnam beobachtet.

Agent Orange, eine Mischung aus 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure und 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure, wurde während des Vietnamkrieges als Entlaubungsmittel eingesetzt. Den harmlos klingenden Spitznamen Agent Orange bekam diese Mischung aufgrund der farbigen Kennzeichnung der 208-Liter-Fässer, in denen es gelagert wurde. Der Inhalt dieser Fässer war aber mit 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin kontaminiert worden und zwar in Konzentrationen von <0,05 bis fast 50 ppm. Das Ziel war damals, Agent Orange auszubringen, um den Umfang militärischer Anlagen zu verdeutlichen und Kulturpflanzen, zur Verringerung der feindlichen Nahrungsmittelquellen, zu vernichten (Stellman et al. 2003). 80

Millionen Fässer Agent Orange bzw. 300 kg Dioxin sollen von der US-Armee über den Wäldern Nordvietnams versprüht worden sein (Deutsches Ärzteblatt). Die direkten Folgen waren verheerend und noch immer leiden die Betroffenen an den Spätfolgen, zu denen die Entwicklung von Krebs gehört.

Shah et al. konnten diesbezüglich in einer Studie interessante Zusammenhänge beim Prostatakarzinom herausfinden. Nicht nur dass das Risiko an Prostatakrebs zu erkranken Jahre nach der Exposition von Agent Orange höher lag als in einer entsprechenden Vergleichsgruppe, konnte eine höhere Aggressivität des Tumors und der Erkrankung festgestellt werden. Dies ist insofern beachtlich, als diese Patienten ob der bekannten gesundheitsschädigenden Wirkung von Agent Orange einem enmaschigeren Screening oblagen und ein entsprechender kurativer Therapieversuch in einem sehr frühen Stadium unternommen wurde. Hierbei zeigt sich jedoch, dass Patienten nach Exposition von Agent Orange bereits nach 8,2 versus 18,6 Monaten eine Verdopplung des PSA-Wertes nach radikaler Prostatektomie aufwiesen, was einen deutlich prognostisch schlechteren Wert darstellt. Diesbezüglich ist es auch interessant, dass solch eine Radikalität ca. vierzig Jahre nach Exposition von Agent Orange bzw. Dioxin noch zu beobachten ist (Shah et al. 2009).

### **Krebsrisiko der Opfer von Seveso**

Am 10. Juli 1976 ereignete sich einer der schrecklichsten Chemieunfälle der Geschichte, als in der norditalienischen Stadt Seveso durch Überhitzung eines Reaktors in einer Chemiefabrik Dioxin entstand und aufgrund eines defekten Ventiles ins Freie gelangte. Eine Giftwolke, die 1800 Hektar Fläche kontaminierte, breitete sich aus und Bilder, die an die Apokalypse erinnern lassen, gingen um die Welt. Fast 30 000 Menschen waren damals von dem Unglück betroffen. Kinder waren schon aufgrund der ersten Vergiftungssymptome wie Durchfall, Übelkeit und Hautjucken in Krankenhäuser gebracht worden, als neun Tage später das erste Mal bekannt gegeben wurde, dass es sich um Dioxin gehandelt hatte (spiegel.de).

Die endgültige Bilanz der durch diesen Unfall verschuldeten Erkrankungen liegt noch nicht vor. Viele Menschen, die damals noch Kinder waren, könnten aufgrund der damaligen Exposition erst jetzt im Erwachsenenalter Krebs entwickeln.

Fest steht, dass die Bewohner von Seveso um 56% häufiger an Lymphomen und Leukämien erkranken als vom Alter und der Zusammensetzung der Bevölkerung her zu erwarten gewesen wäre. Das relative Risiko der Einwohner von Seveso an Brustkrebs zu erkranken beträgt 2,57 (Pesatori et al. 2009).

## **Melamin, 2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin**

Seit 2008 kennt jeder den Namen der Substanz, die aus Profitgier in China in Milch für Babys gemischt wurde, um einen höheren Proteinanteil im Milchpulver vorzutäuschen.

Die Häufung von Nierensteinen und Nierenversagen bei Kindern in China wird mit der Aufnahme von Melamin durch kontaminiertes Milchpulver in Verbindung gebracht.

Doch das war nicht das erste Mal, dass Melamin für Schlagzeilen gesorgt hatte.

2007 wurde das Aufkommen von Nierenversagen bei Katzen und Hunden in den USA mit der Aufnahme von Melamin und Cyanursäure in Tierfutter in Zusammenhang gebracht. Melamin war absichtlich einem der Bestandteile zugesetzt worden. Melamin allein besitzt eine niedrige Toxizität, jedoch haben experimentelle Studien gezeigt, dass die Kombination mit Cyanursäure zur Kristallbildung und Nierentoxizität führt. Es ist nicht bekannt, ob die Cyanursäure auch absichtlich zugesetzt wurde oder ob es als Nebenprodukt entstanden war. Die Analyse der für den Ausbruch der Erkrankungen verantwortlichen kontaminierten Zutaten (Gluten) hat ergeben, dass es sich um die folgende Triazinverbindungen handelte: Melamin 8,4%, Cyanursäure 5,3%, Ammelid 2,3%, Ammelin 1,7%, Ureidomelamin <1% und Methylmelamin <1% (Dobson et al. 2008).

Es scheint, dass Melamin in einer ganzen Palette von Milch und Milchprodukten in verschiedenen Konzentrationen (von ppb bis ppm) gefunden werden kann. Aufgrund des Tierfutter-Zwischenfalles 2007 haben nationale und regionale Behörden eine vorläufige Risikobewertung herausgegeben (WHO 2008).

### ***Vorkommen von Melamin***

Melamin (CAS No. 108-78-1) wird bei der Produktion von Melaminharzen verwendet, typischerweise bei der Reaktion von Formaldehyd. Melamin kommt industriell häufig zum Einsatz, beispielsweise bei der Produktion von Laminaten, Leimen, Klebstoffen, Formteilen, Überzügen, und Flammschutzmitteln (gpoaccess.gov).

Als Metabolit des Pestizides Cyromazin, wurde es auch in Pflanzen, Ziegen, Hühnern und Ratten gefunden (JMPR Report 2006, [whqlibdoc.who.int](http://whqlibdoc.who.int)). Auch in einigen Düngemitteln kommt Melamin vor.

Abgesehen von den kürzlichen Zwischenfällen ist die Melaminexposition der Konsumenten niedrig. Neben geringen Rückständen, zu denen es aufgrund des Metabolismus von Cyromazin kommt, kann es zur Extraktion von Melamin aus Presswerkzeugen bei hohen Temperaturen durch säurehaltige Nahrungsmittel wie Zitronen- oder Orangensaft oder Sauermilch kommen. Unter Berücksichtigung dieser Quellen beträgt die geschätzte Aufnahme von Melamin ungefähr 0,007 mg pro kg KG pro Tag.

Cyanursäure (CAS No. 108-80-5) ist ein struktureller Verwandter von Melamin. Es kommt dann vor, wenn Melamin verunreinigt ist (OECD 1999; [chem.unep.ch](http://chem.unep.ch)). Cyanursäure ist eine von der FDA (Food and Drug Administration) tolerierte Komponente von Futtermittel-Biuret, einem Zusatzstoff in Futtermitteln für Wiederkäuer. Als Spaltprodukt von Dichlorisoxyanuraten für die Wasserdesinfektion kann Cyanursäure in Swimmingpools vorkommen.

Da Melamin sehr vielfältig verwendet wird, also auch in Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, können immer wieder niedrige Melaminkonzentrationen gemessen werden. Ein Melaminwert bedeutet also nicht immer eine absichtliche Verfälschung eines Lebensmittels. Einige Staaten haben deshalb rechtliche Grenzwerte festgelegt, die sich an den Werten orientieren die entstehen können, wenn Melamin in Lebensmittel durch Kontaktmaterial diffundiert (WHO 2008).

### ***Toxizität von Melamin***

Melamin wird nicht metabolisiert und schnell mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt rund drei Stunden (OECD 1998). Es hat eine niedrige akute Toxizität mit einer LD<sub>50</sub> bei der Ratte von 3161 mg/kg KG (OECD 1998).

Bis jetzt gibt es keine Daten einer oralen Toxizität beim Menschen. Daten die im Moment verfügbar sind, stammen aus Tierfütterungsstudien. Die hauptsächlichen

toxischen Auswirkungen einer Exposition durch Futter waren bei Ratten und Mäusen Steinbildungen, entzündliche Reaktionen und Hyperplasie der Harnblase (OECD 1998, Melnick et al. 1984; Bingham et al. 2001; IRAC 1986). Kristallurie wurde beim Hund beobachtet (Bingham et al. 2001). Hämaturie ist bei Ratten aufgetreten (IUCRID 2000). Eine 13 wöchige Studie an Ratten hat ergeben, dass der NOAEL für Blasensteine 63 mg/kg/Tag beträgt (OECD 1998).

Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass es zu unterschiedlichen Effekten bei weiblichen und männlichen Tieren kommt, wobei männliche Tiere öfter Blasensteine entwickeln (DHSS/NTP 1983). Aufgrund des unterschiedlichen Auftretens von Blasensteinen bei verschiedenen Gattungen, schließt man eine unterschiedliche Toxikokinetik nicht aus.

Die meisten subchronischen und chronischen Tierfütterungsstudien konnten keine renale Toxizität beweisen. Trotzdem konnten bei einer 13 wöchigen Fütterungsstudie an weiblichen Ratten dosisabhängige Kalkablagerungen im proximalen Tubulus und in einer darauf folgenden zweijährigen Fütterungsstudie Nierenentzündungen festgestellt werden (DHSS/NTP 1983).

Bei Ratten und Hunden hat eine hohe Dosierung an Melaminen harntreibende Effekte ohne renaler Toxizität (Lipschitz und Stokey 1945).

Die Bildung von Harnblasenkarzinomen konnte durch eine 103 wöchige Tierfütterungsstudie an männlichen Ratten nachgewiesen werden. Dabei hatten die Tiere 4500 ppm Melamin, das entspricht 225 mg/kg KG pro Tag, zu sich genommen. Dieser Effekt trat aber nicht bei weiblichen Ratten oder weiblichen und männlichen Mäusen auf (codexalimentarius.net). Tumore scheinen signifikant mit der Entwicklung von Blasensteinen in Verbindung zu stehen und bilden sich nur bei hohen Melamindosen (DHSS/NTP 1983).

Die Internationale Agentur für Krebsforschung der WHO (International Agency for Research on Cancer, IARC) hat 1999 festgestellt, dass experimentelle Tierstudien ausreichende Beweise für die Karzinogenität von Melamin unter bestimmten

Bedingungen liefern. Allerdings muss man dabei bedenken, dass männliche Ratten eine Neigung haben, Blasenkrebs zu entwickeln (WHO 2008).

### ***Toxizität der Cyanursäure***

Bei Säugetieren zeigt Cyanursäure eine niedrige akute Toxizität. Die LD<sub>50 oral</sub> beträgt für Ratten 7700 mg/kg KG (OECD 1999). In mehreren Studien, die die subchronische orale Toxizität untersucht haben, wurde gezeigt, dass Cyanursäure Gewebeschäden an der Niere verursacht. Diese Schäden äußern sich in Form von Nekrose oder Hyperplasie des tubulären Epithels, erhöhter Basophilie der Tubuli, Infiltration neutrophiler Blutkörperchen, Mineralisierung und Fibrosen. Diese Veränderungen werden vermutlich durch Kristalle in den Nierentubuli hervorgerufen (OECD 1999). Der NOAEL (no observed adverse effect level) bis zu dem diese Schäden nicht eintreten beträgt 150 mg/kg/Tag.

Mehr als 98% oral aufgenommener Cyanursäure werden vom Menschen unverändert innerhalb von 24 Stunden über den Urin wieder ausgeschieden (Allen et al. 1982).

Natriumcyanurat wurde in mehreren Kurz- und Langzeitstudien bei Ratten und Mäusen getestet. Dabei zeigten sich weder eine Genotoxizität noch karzinogene oder teratogene Effekte. Bei hohen Natriumcyanurat-Dosen traten Blasensteine und Nierenepithelhyperplasien auf. Bei Langzeitstudien wurden auch tubuläre Nephrosen beobachtet. Der NOAEL für Natriumcyanurat, der durch zweijährige Studien bei Ratten ermittelt wurde, beträgt 154 mg/kg KG pro Tag (fao.org).

### ***Toxizität der Kombination von Melamin und Cyanursäure***

Der Beweis, dass das Auftreten akuter Nierenversagen bei Katzen und Hunden im Jahr 2007 durch den Konsum von kontaminiertem Tierfutter entstanden ist, lässt darauf schließen, dass Melamin und Cyanursäure in Kombination eine erhöhte renale Toxizität aufweisen. Aufgrund dieses Zwischenfalles, wurden Tierfutteranalysen angestellt. Diese zeigten die Gegenwart einer Vielzahl an Triazinen im Futter, darunter auch Melamin und Cyansäure. Eine klein angelegte Studie, in der Katzen mit melamin- und cyansäurehaltigem Futter gefüttert wurden,

ergab, dass Nierenversagen und Nierensteinbildung vermehrt auftreten (Brown et al. 2007; Puschner et al. 2007). Dies wurde von Dobson et al. 2008 bestätigt, der Studien durchführte, in der Ratten einmal Melamin allein, Ammelin und Ammelid (Hydrolyseprodukte von Melamin) allein, eine Melamin- und Cyansäuremischung und eine Mischung aller Komponenten erhielten. Weder Ammelin, noch Ammelid alleine rufen renale Effekte hervor, aber die Mischung hinterließ signifikante Nierenschädigungen und Kristalle in den Nephronen. Analysen bestätigten die Anwesenheit von Melamin und Cyansäure in der Niere. Einzelne Kristalle aus Ratten und Katzen wurden mit Hilfe einer Infrarotmikroskopie nach dem Tierfuttermittelskandal analysiert. Durch diese Untersuchung wurde der Verdacht bestätigt, dass die Kristalle aus Melamin und Cyansäure bestanden.

Das Salz Melamincyanurat weist eine sehr geringe Löslichkeit auf und es wird angenommen, dass das zur Bildung von Melamincyanuratkristallen in der Niere beiträgt. Man nimmt an, dass Melamin und Cyanursäure vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen und daraufhin systematisch verteilt werden. Anschließend bilden sie Niederschläge in den Nierentubuli, welche zunehmend zu tubulären Blockaden und Degenerationen führen. Die Gründe die für diese Niederschlagsbildung verantwortlich sind, sind noch nicht restlos geklärt (Dobson et al. 2008).

Nach der neuen Beurteilung der UN Normungsorganisation (United Nation`s food standards body), der Codex Alimentarius-Kommission, beträgt der erlaubte Maximalbetrag von Melamin in Fertigpulver für Kinder 1 mg/kg und in anderen Nahrungsmitteln und Tierfutter 2,5 mg/kg. Dies wurde am 6. Juli 2010 in Genf beschlossen (WHO 2008).

### ***Studie an melaminexponierten Kindern***

Melamin wurde der Milch zugegeben, um bei der Analyse durch die Kjeldahlmethode höhere Proteinwerte vorzutäuschen. Die Kjeldahlmethode, zur Bestimmung des Proteingehaltes in Lebensmitteln, gibt es seit 1883. Sie wurde nach ihrem Erfinder, den dänischen Chemiker Johan Kjeldahl, benannt. Das Lebensmittel wird mit konzentrierter Schwefelsäure und einem Katalysator erhitzt bis sich die Lösung

entfärbt. Der Kohlenstoff und der Wasserstoff der organischen Substanz werden so zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Der gebundene Stickstoff wird als Ammoniumion freigesetzt. Nach der Neutralisation der Säure wird Lauge zugesetzt um die Lösung alkalisch zu machen. Der entstandene Ammoniak wird in gestellte Säure überdestilliert. Anschließend wird die Säure zurück titriert. Mit der normalen Kjeldhalbestimmung werden Nitrat, Nitrit, organische Nitroverbindungen, Azoverbindungen, u.a. nicht erfasst (Ebermann und Elmadfa 2008).

Durch den ersten Schritt der Kjeldahl-Methode erkennt man nicht nur Stickstoff im Milchprotein, sondern auch den Stickstoff in allen organischen stickstoffhaltigen Komponenten inklusive Melamin. Im Wesentlichen reagiert Stickstoff im Test mit Schwefelsäure zu Ammoniumsulfat. Kleine Natriumhydroxidmengen werden dann zugegeben und das Ammoniumsalz reagiert wieder zurück zu Ammoniak. Ammoniak reagiert wiederum mit Schwefelsäure und die zurückbleibende Säure wird durch Zugabe von Natriumcarbonat gegen Methylorange gemessen, um die Menge an Ammoniumsalz festzustellen. Die Zugabe von einem Gramm Melamin zu einem Liter Milch erhöht fälschlicher Weise den Proteingehalt um 0,4%. Beim Lösen von Melamin bei Raumtemperatur können 3,1 g Melamin in Wasser gelöst werden ohne dass sich Niederschläge bilden. Dies täuscht dann einen um 1,2% höheren Proteinbetrag vor. So kann es leicht passieren, dass der Proteingehalt der flüssigen Milch um 30% überschätzt wird. Im Falle des Milchpulvers kann der zugegebene Melaminanteil größer sein, weil sich die Löslichkeit bei hohen Temperaturen durch die Warmwasserzugabe erhöht (Kai-ching Hau et al. 2009).

Dieses kriminelle, profitorientierte Vorgehen einiger chinesischer Produzenten hat ein epidemisches Auftreten von Nierensteinen bei kleinen Kindern in China ausgelöst. Die meisten Kinder waren jünger als 36 Monate. Am 12. September 2008 gab auch die Chinesische Regierung bekannt, dass diese Epidemie durch eine Melaminkontamination des Kindermilchpulvers ausgelöst wurde. Ein Gesundheitsscreening auf Nierensteine wurde eingeführt.

Initiiert wurde die multidisziplinäre Querschnittsstudie „Melamine-Contaminated-Powdered Formula and Urolithiasis in Young Children“. Der vorgegebene primäre Endpunkt war dabei das Auftreten von Nierensteinen. Die sekundären Endpunkte waren klinische Beschwerden und Veränderungen der Laborwerte. Die Entwicklung des Fragebogens wurde von mehreren geschulten Forschern betreut. Für die

anderen Bewertungen wurden die involvierten Forscher, die Kinderärzte, die mit der Ultraschalluntersuchung betrauten Mitarbeiter und das Laborpersonal angewiesen, sich an einheitliche Kriterien und Verfahren zu halten.

Alle Kinder unter 36 Monaten, die zwischen dem 17. September 2008 und dem 3. Oktober 2008 für das Screening in das Krankenhaus „Peking University First Hospital“ gebracht wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Der entworfene Fragebogen sollte Informationen liefern über: demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, die Geschichte der Exposition (Marke, Melamingehalt, Dauer der Exposition, Gebrauch der Fertigmilchnahrung alleine oder gemischt mit Muttermilch), Termin- oder Frühgeburt, kurz vor dem Krankenhausbesuch aufgetretene Symptome wie Fieber, Durchfall oder Erbrechen, Oligurie, unergründliches Schreien (besonders beim Harnlassen), Ödeme und abgegangene Steine. Die chinesische Aufsichtsbehörde hatte 22 Marken kontaminierter Säuglingsnahrung gemeldet, deren Melaminkonzentrationen 0,1 bis 2500 ppm betragen. Auf Basis des Melamingehaltes wurden die Produkte in Kategorien eingeteilt: hoch melaminhaltige Säuglingsnahrung (Melamingehalt > 500 ppm), moderat melaminhaltige Säuglingsnahrung (< 150 ppm) und melaminfreie Säuglingsnahrung. Keine der getesteten Marken enthielt Konzentrationen zwischen 150 und 500 ppm. Um als exponiert zu gelten, mussten die Kinder mit der Säuglingsnahrung länger als 30 Tage lang gefüttert worden sein.

Die routinemäßigen Serum-Messungen beinhalteten Kreatinin, den Alaninaminotransferaselevel und Blutharnstickstoff. Urinanalysen wurden angeordnet und der Betrag von Microalbumin (Referenzwerte 0-19 mg pro Liter), Transferrin (Referenzwerte 0-2 mg pro Liter),  $\alpha$ 1-Mikroglobulin (Referenzwerte 0-12 mg pro Liter) und N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (Referenzwerte 0-21 Einheiten pro Liter) wurden gemessen. Calcium und Kreatinin im Urin wurden auch gemessen.

Ultraschalluntersuchungen der Niere und der unteren Harnwege wurden durchgeführt. Dabei wurden die Nierengröße, die Form des Nierenbeckenkelchsystems, des Harnleiters und der Blase, die Echogenität und die parenchymale Dicke ermittelt. Das Auffinden von Nierensteinen wurde in Kategorien eingeteilt: eindeutig Steine, Verdacht auf Steinbildung (erhöhte, gelegentliche, punktförmige Echogenität in den Nieren oder dem Nierenbeckenkelchsystems) und keine Steine. Patienten, die zwar Nierensteine hatten, aber keine anderen Abnormalitäten der Harnwege zeigten und 30 Tage oder länger exponiert gewesen waren, galten als Betroffene der melaminassoziierten Urolithiasis. Für die statistische

Auswertung wurde SPSS benutzt. Der Chi-square-Test und Fisher's exact test wurden verwendet um die in kategorialen Daten vergleichen zu können. Multivariate Analysen wurden mit Hilfe eines multinominalen logistischen Modells durchgeführt, das Altersgruppen, Geschlecht, Geburtstyp (Früh- oder Termingeburt), Ernährung mit Säuglingsnahrung alleine oder in Kombination mit Muttermilch und Melamingehalt enthielt. Das Odds Ratio und ein Risikokonfidenzintervall von 95% wurden auf Basis des modellvariablen Koeffizienten und des Standardfehlers berechnet. Patienten ohne Steine wurden als Referenzgruppe hergenommen. Zwei Modelle wurden für die Analyse verwendet. Beim ersten Modell wurden die fehlenden Daten der gemessenen Variablen weggelassen, wodurch 400 Fälle übrig blieben. Im 2. Modell wurden die fehlenden binären Daten als nicht vorhanden eingegeben.

Insgesamt wurden 589 Kinder untersucht: 341 Buben (57,9%) und 248 Mädchen (42,1%). 421 Kinder hatten kontaminierte Säuglingsnahrung gegessen. 50 der 589 Kinder hatten Steine. Bei 112 Kindern lag der Verdacht auf Steine nahe und 427 Kinder hatten keine Steine. Die Steine waren hauptsächlich körnig und bröckelig (irregulär und knotig) und zeigten keinen Schatten beim Ultraschall. Die meisten Steine waren im Nierenbecken angesiedelt. Vier der betroffenen Kinder hatten auch Harnwegsobstruktionen laut Ultraschall, obwohl keines dieser Kinder Symptome zeigte, die auf eine Obstruktion hingedeutet hätten. Die meisten Kinder mit Steinen zeigten keine Oligurie, schrien nicht beim Harnlassen, hatten keine Ödeme oder Steinabgänge.

Urinanalysen wurden bei 372 Kindern vorgenommen (34 von 50 hatten Steine, bei 76 von 112 lag der Verdacht auf Steine vor, 262 von 427 hatten keine Steine). Hämaturie konnte bei 5,9% (2 von 34) der Kinder mit Steinen festgestellt werden und Leukozyturie wurde bei 2,9% (1 von 34) diagnostiziert. Keines der Kinder, bei denen der Verdacht auf Steine bestand, litt an einer Hämaturie und nur 1 von 76 (1,3%) hatte eine Leukozyturie. Proteinurie kam selten vor.

Von den Kindern, bei denen diese Parameter erhoben werden konnten, litten 4 von 41 (9,8%) Kindern mit Steinen, 12 von 88 (13,6%) Kindern mit dem Verdacht auf Steine und 15 von 269 (5,6%) Kindern ohne Steine an einer glomerulären Dysfunktion. Die Inzidenz einer glomerulären Dysfunktion war bei Kindern mit Steinen signifikant höher. Bei der Inzidenz einer tubulären Dysfunktion, welche durch Erhebung des  $\beta$ 2-Microglobulingehaltes im Urin diagnostiziert wurde, konnte kein signifikanter

Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff und Alaninaminotransferase wurden bei insgesamt 56 Kindern (22 mit Steinen, 21 mit Verdacht auf Steine, 13 ohne Steine) gemessen. Alle 56 Kinder hatten normale Serumkreatinin- und Harnstoff-Stickstoffwerte. Bei einem Kind mit Verdacht auf Steine und einem Kind ohne Steine waren die Alaninaminotransferasewerte erhöht (201 bzw. 243 IU pro Liter). Weder hatte eines dieser Kinder Säuglingsnahrung mit hohem Melamingehalt bekommen, noch zeigte eines der Kinder Symptome wie Fieber oder Durchfall. Das Verhältnis Kalzium:Kreatinin im Urin war bei 404 Kindern gemessen und mit publizierten Referenzwerten kleiner Kinder verglichen worden. 62 der Kinder aus der Studie hatten eine Hyperkalziurie. 5 von 42 davon mit Steinen (11,9%), 13 von 88 mit dem Verdacht auf Steine (11,9%) und 44 von 274 (16,1%) ohne Steine.

Die gesamt ausgewerteten Daten ergaben, dass Alter, Geschlecht und eine ausschließliche Ernährung mit Säuglingsmilch oder eine kombinierte Ernährung mit Säuglingsmilch und Muttermilch nicht eindeutig in Verbindung stehen mit dem Auftreten oder Nichtauftreten von Steinen. Kinder, die mit stark melaminhaltiger Säuglingsmilch ernährt worden waren, hatten ein 7 fach höheres Nierensteinrisiko im Vergleich zu Kindern, die mit melaminfreier Milch ernährt worden waren. Bei Kindern, die Säuglingsmilch mit moderatem Melamingehalt bekommen hatten, konnte keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Steinbildung festgestellt werden. Zu früh geborene Kinder, die Säuglingsmilch mit hohem Melamingehalt bekommen hatten, waren einem 4,5 fach erhöhtem Risiko der Steinbildung ausgesetzt als vergleichbare Termingeburten (Na Guan et al. 2009).

Zu gleichen Ergebnissen kamen andere Humanstudien, welche bestätigen, dass es zur Entstehung von Nierensteinen kommt, welche bilateral und in hoher Zahl auftreten. Die weiche Struktur und die Zerbrechlichkeit der Steine scheinen ebenso charakteristisch zu sein, wie die Tatsache, dass der akustische Schatten in der Ultraschalluntersuchung dafür oft fehlt. Die meisten Steine haben einen Durchmesser von weniger als 1 cm. Steine mit einem Durchmesser von weniger als 4 mm können spontan in die Blase weiterwandern. In so einem Fall beinhaltet die Therapie eine vermehrte Wasserzufuhr und Kontrolluntersuchungen per Ultraschall. Wenn die konservative medizinische Therapie keinen Erfolg zeigt, ist eine operative Stein Entfernung notwendig (Kai-ching Hau et al. 2009).

Der Melaminskandal in China erregte nicht nur lokal die Gemüter, sondern hatte vielschichtige globale Folgen. Am 22. September 2008 berichteten die chinesischen Behörden, dass 52.857 Kinder wegen renaler Komplikationen behandelt werden mussten. Mindestens vier Kinder waren bis zu diesem Zeitpunkt an den direkten Folgen der Kontamination verstorben. In Hong Kong, wo 95% der Nahrungsmittel importiert werden und der Großteil davon vom Festland stammt, mussten 15.017 Kinder im Krankenhaus behandelt werden.

Bei fünf dieser Kinder wurden Nierensteine festgestellt. Säuglingsnahrungsmittel waren aus China aber auch nach Burundi, Yemen und Tanzania exportiert worden. Die Vereinten Nationen sprachen daher eine weltweite Warnung aus und die Europäische Union verbot den Handel von in China produzierten Kindernahrungsmitteln am europäischen Markt. In Großbritannien wurden alle Produkte, die mehr als 15% Milch als Zutat enthielten, überprüft und alle Produkte die mehr als 2,5 mg Melamin pro kg enthielten wurden vernichtet. Die USA haben nach China Reisende angewiesen die Kinder- und Säuglingsnahrung für mitreisende Kinder mitzunehmen, um sich nicht dort versorgen zu müssen.

China muss seither hart an seinem Image arbeiten. Es ist nicht nur notwendig angemessen auf die Bedürfnisse der erkrankten Kinder zu reagieren und den Milchproduktionsweg völlig zu reformieren, sondern auch das öffentliche Vertrauen wieder herzustellen. Richtlinien müssen geschaffen werden und lokale Behörden müssen sich einbinden um Korruption und Amtsvergehen zu unterbinden. Vor allem aber wird es notwendig sein, die Bauern finanziell mehr zu unterstützen, denn dort beginnt der Milchverarbeitungsprozess (Chan et al. 2008).

### ***Melamingehalt von Milch exponierter Wiederkäuer***

Zu einer Exposition kann es dann kommen, wenn Wiederkäuer triazinhältige Herbizide und Insektizide (z.B. Cyromazin, in Österreich nicht zugelassen [15ages.at]) durch das Weiden auf dem Feld oder durch Futter, dem absichtlich Melamin zugegeben wurde, aufnehmen (Miller et al. 1996).

Um die Gefährdung für den Menschen diesbezüglich abschätzen zu können, führten Baynes et al. eine Studie durch, bei der Milch- und Blutproben von 5 mit Melamin gefütterte Milchziegen auf den Gehalt des Toxins untersucht wurden.

Die Ziegen wiesen ein durchschnittliches Gewicht von 51,73 +/- 5,7 kg auf. Das Experiment wurde zweigeteilt. Der erste Teil fand an 2 Ziegen im Sommer, der zweite Teil mit drei Ziegen im Winter statt. Für jedes Tier wurde eine körpertgewichtabhängige Dosis in der Höhe von 40 mg/kg, ausgehend vom genehmigten Protokoll des IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee), berechnet. Die Blutproben wurden nach 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120 und 144 Stunden genommen. Die Milch wurde zweimal täglich getestet.

Nach einer einmaligen Dosis von 40 mg/kg KG Melamin, zeigte keine der Ziegen abnormale klinische Symptome einer Melamintoxikose, weder unmittelbar danach, noch in den darauf folgenden sieben Tagen. Die Milchproduktion variierte von 0,4 bis 1,0 Liter pro Tag. Das Melamin schien sehr schnell vom Gastrointestinaltrakt adsorbiert worden zu sein. Dies äußerte sich in einer durchschnittlichen Plasmakonzentration von 6,10 +/- 0,54 µg/ml und einer durchschnittlichen Maximalzeit von 9,57 +/- 2,00 Stunden. Die Halbwertszeit im Plasma betrug 11,12 +/- 2,00 Stunden. Als Verteilungsvolumen wurden 4,09 +/- 1,05 l/kg berechnet. Die Clearance betrug 0,26 +/- 0,04 l/h/kg. Melamin wurde vor der Exposition in keiner Milchprobe gefunden. In der ersten Milchprobe nach der Exposition betrugen die Melaminkonzentrationen zwischen 8 und 12 µg/ml, nahmen aber rapide in den darauf folgenden 72 Stunden ab. Die Halbwertszeit von Melamin in der Milch variierte von 6,50 bis 10,48 Stunden, das errechnete Mittel befand sich bei 9,44 Stunden. Der durchschnittliche Rückstandshöchstgehalt befand sich nach 96 Stunden unter der Quantifizierungsgrenze (LOQ, Limit of quantitation) und nach 108 Stunden unter der Nachweisgrenze (LOD, Limit of detection).

Da sich herausgestellt hatte, dass die Melaminkonzentration in der Milch beim ersten Melken 24 Stunden nach der Exposition am höchsten ist und erst nach 96 Stunden unter die Quantifizierungsgrenze fällt, lautet die Empfehlung dieser Forscher, Milch von exponierten Tieren erst frühestens vier Tage nach der Exposition wieder zu verwenden (Baynes et al. 2010).

## ***Möglichkeiten der persönlichen Risikominimierung***

Nach den Skandalen wurden auch in Österreich von der AGES 259 Produkte getestet. Ein Produkt (Milkshake) wies eine Melaminkonzentration von 26 mg pro kg auf. Bei vier weiteren Produkten (zwei Kekseprodukte, Snacks, Süßwaren) konnten Melaminkonzentrationen festgestellt werden, die die laut EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) tägliche tolerierbare Aufnahmemenge nicht überschreiten (AGES). Eine ernstzunehmende Gefährdung scheint in Österreich daher nicht gegeben zu sein. Um das persönliche Risiko einer Exposition weiter zu minimieren, müsste man den Konsum von in Plastik verpackten Lebensmitteln und die Verwendung von Plastikgeschirr, bei dem nicht eruierbar ist ob und wie viel Melamin zu Produktion verwendet wurde, vermeiden bzw. weiter einschränken. Von importierten Produkten aus Ländern, bei denen Korruption an der Tagesordnung steht und weniger strenge Lebensmittelgesetze üblich sind bzw. keine ausreichende Kontrolle gegeben ist, sei eher abgeraten.

Aus ernährungswissenschaftlicher Sicht stellt sich unweigerlich auch die Frage, warum dermaßen viele Kinder überhaupt Säuglingsmilch anstatt Muttermilch trinken müssen, obwohl nicht nur die Evolution, sondern auch zahlreiche Studien belegt haben, dass Stillen ökonomisch und physiologisch die beste Variante der Säuglingsernährung ist. Kampagnen fürs Stillen und harte Aufklärungsarbeit verbessern langsam die Situation in Österreich, doch scheinen viele andere Staaten noch stark im Bann des globalen Kindermilchmarketings zu stehen. Seitens der Industriebetriebe der Vereinigten Staaten wurden jährlich durchschnittlich 30 \$ pro Jahr und pro Baby in die Produktwerbung investiert, wohingegen den US-Gesundheitsämtern die Muttermilchwerbung gerade einmal 0,21 \$ pro Baby wert war (Coutsoudis et al. 2009).

Werdenden Mütter soll nicht mehr suggeriert werden dürfen, dass sie durch Kontaminanten in der Muttermilch ihr Baby vergiften und es verantwortungsvoller ist ihr Kind ausschließlich mit industriell gefertigter Säuglingsmilch zu füttern – und zwar global.

## Vergiftungen durch Strychnin $C_{21}H_{22}N_2O_2$

Strychnin war lange Zeit ein vielverwendetes Rotendizid. Aufgrund des Gefahrenpotentials und des Vorhandenseins besserer Rotendizide wird es nicht mehr eingesetzt und ist am Markt nicht mehr erhältlich. Trotzdem kommt es in Österreich noch gelegentlich zu Intoxikationen. Offensichtlich verfügt so mancher noch über alte Depots, oder aber die Vermutung eines von mir im Zuge meiner Diplomarbeit interviewten Kammerjägers stimmt, dass ein möglicher Schwarzmarkt existiert. Diese Tatsache hat mich dazu veranlasst, mich mit dem Thema Strychnin auseinander zu setzen.

CAS-Nr. Strychnin: [57-24-9] (Roth et al. 1994)

Synonyma: Strychnidin-10-on, 2, 4a, 5, 5a, 8, 15, 15a, 15b, 15c-Decahydro-4,6-methano-14 H, 16 H-indolo[3,2,1,ij]oxepino-[2,3,4-de]pyrrolo [2,3-h] chinolin-14-on (Roth et al. 1994).

Gruppe: Alkaloid

Strukturformel:  $C_{21}H_{22}N_2O_2$

Charakter: Farblos; rhombische oder nadelförmige Kristalle; schmeckt in wässriger Lösung stark bitter. Geruchlos (Sicherheitsdatenblatt EG, 2006).

Löslichkeit: Löslich in Ethanol, Chloroform, Benzol, Toluol, Methanol. Alkaloide und andere stickstoffhaltige Basen sind im Allgemeinen in lipophilen, deren Salze in hydrophilen Lösungsmitteln löslich. In Pflanzen liegen die Alkaloide meist als Salze organischer Säuren vor. Nach Laugenzusatz liegen die Alkaloide in der Basenform vor. Die Extraktion erfolgt dann mit lipophilen Lösungsmitteln. Alkaloide haben heterogene chemische Strukturen. Deshalb können keine allgemeinen Aussagen über deren Stabilität getroffen werden (Voigt 2006).

Schmelzpunkt: 268-290°C (Roth et al. 1994)

Toxizität: Potenzielle LD<sub>Ki</sub> 15-30 mg, potentielle LD<sub>Erw</sub> 50-100 mg. In der Literatur wurden jedoch auch Todesfälle nach nur 5-10 mg beschrieben. Es wurden aber auch schon Mengen von 3500 mg bei adäquater Therapie überlebt (Flood 1999, Oberpaur et al. 1999, Palatnik 1997, Smith 1990, Mühlendahl et al. 2003).

Die Gewinnung des Alkaloids erfolgt vor allem aus den Pflanzen *Strychnos ignatii* Berg. (*Ignatia amara* L.) und *Strychnos nux-vomica* L. (*Strychnos lucida* R. Br., *Strychnos colubrine* Wight).

### ***Strychnos icaja* Linné**

Diese Pflanze aus der Familie der Loganiaceae ist verbreitet in Guinea, Sierra Leone, Liberia, Elfenbeinküste, Ghana, Nigeria, Kamerun, Zentralafrikanische Republik, Gabun, Kongo, Äquatorial-Guinea, Zaire und Angola.

Es handelt sich um eine 20-100 m lange und 20-40 m hochkletternde, mächtige Liane, deren Stamm einen Durchmesser von 4-15 cm hat (Neuwinger 1998).

Giftig sind alle Pflanzenteile, besonders jedoch die Wurzeln. Die hohe Toxizität der roten Wurzel ergibt sich durch die Inhaltsstoffe Strychnin, 12-Hydroxystrychnin und 3-Hydroxystrychnin (Pseudostrychnin). Andere in *Strychnos icaja* enthaltene Alkaloide stammen aus der N-methyl-sec-pseudo-Serie, der 15-Hydroxy-N-methyl-sec-pseudo-Serie, der 19,20-  $\alpha$ -Epoxy-N-methyl-sec-pseudo-Serie, der 19,20-  $\alpha$ -Epoxy-15-hydroxy-N-methyl-sec-pseudo-Serie und der Dimere-Serie (Genevieve et al. 2003).

### ***Strychnos ignatii* Berg. (*Ignatia amara* L.)**

*Strychnos ignatii* Berg. wird auch Ignatiusbohne genannt (Roth et al. 1994).

Sie gehört zur Pflanzenfamilie der Loganiaceae, Strychnosgewächse. Dieser rankende Kletterstrauch ist auf den Philippinen beheimatet (Roth et al. 1994).

Die wirksame Droge ist der Samen der Ignatiushohle, welcher 3 cm lang, bis zu 2 cm breit, graubraun bis schwärzlich, matt, dicht feinwarzig, sehr unregelmäßig gestaltet und im Umriss eiförmig ist (Roth et al. 1994).

Die Hauptwirkstoffe sind Alkaloide, welche sich zu 45-60% aus Strychnin, Brucin, Kaffeesäure und Chlorogensäure zusammensetzen. Die Vergiftungserscheinungen werden durch Strychnin und Brucin ( $C_{23}H_{26}N_2O_4$ ) ausgelöst. Der hohe Beliebtheitsgrad des Strychnins in der Giftverwendung im Gegensatz zu Brucin erklärt sich zum einen durch die starke Bitterkeit und zum anderen durch die 10fache geringere Giftigkeit des Brucins (Frédérich 2004).

### ***Strychnos nux-vomica L.***

Diese Pflanze trägt auch die Namen Brechnussbaum oder Krähenaugenbaum (Roth et al. 1994).

*Strychnos nux-vomica L.* zählt zu der Pflanzenfamilie der Loganiaceae, den Strychnosgewächsen. Es handelt sich um einen 10-13 m hohen Baum dessen natürliche Heimat sich vom tropischen Indien bis Nordaustralien erstreckt. Kultiviert wird der Baum in Afrika (Frédérich 2004).

Die wirksame Droge ist im Samen der Brechnuss (Semen Strychni) enthalten. Die Samen sind flach, fast kreisrund, am Rande abgerundet mit in der Mitte umlaufendem Kiel (Roth et al. 1994)

Die Hauptwirkstoffe sind Alkaloide (2,3-3%, Samen aus Ceylon 5%) und Glykoside. Die wichtigsten Alkaloide sind Strychnin und Brucin (Indolalkaloide). Weiters kommen Pseudostrychnin ( $C_{21}H_{22}N_2O_3$ ),  $\alpha$ -Colubrin ( $C_{22}H_{24}N_2O_3$ ),  $\beta$ -Colubrin  $C_{22}H_{24}N_2O_3$ , 16-Hydroxy- $\alpha$ - und  $-\beta$ -Colubrin, Vomycin ( $C_{22}H_{24}N_2O_4$ ), Novacin ( $C_{24}H_{28}N_2O_5$ ), Struxin ( $C_{21}H_{30}NO_4$ ), Icajin ( $C_{21}H_{30}NO_3$ ), Pseudobrucin ( $C_{23}H_{26}N_2O_5$ ) vor (Frédérich 2004).

Die Einnahme von 0,75 - 3 g Brechnüsse ist für den Menschen tödlich. *Strychnos nux-vomica* gilt als sehr stark giftig (Roth et al. 1994).

*Strychnos nux-vomica* wird in der Homöopathie (D4-D12) bei Abdominalplethora bei sitzender Lebensweise, Verstopfung, Hämorrhoiden, Neuralgien, Lumbago und akuter und chronischer Gastritis verwendet (homoeopathieinstitut.at).

### ***Wirkung von Strychnin***

Mit dem Verlauf von Strychninvergiftungen, toxischen Dosen und der Therapiemethodik beschäftigten sich Wissenschaftler im 19. Jahrhundert intensiv.

Rosenthal konnte erstmals zeigen, dass durch die künstliche Beatmung doppelt so hohe Strychnindosen überlebt werden als üblicherweise.

Die herkömmliche tödliche Strychninmenge beträgt bei einem Hund mit durchschnittlicher Größe 2 bis 3 mg. Wird ein Zentigramm unter die Haut oder in die Saphenusvene injiziert, enden die Krampfanfälle, die nach einer viertel Minute eintreten, tödlich. Wenn das Tier aber künstlich beatmet wird, hören die Krämpfe nach einigen Sekunden wieder auf und das Herz schlägt nach einer kurzen irregulären Periode wieder normal weiter. Das toxische Erscheinungsbild variiert entsprechend der injizierten Dosis.

Zuerst kommt es immer zu einer tetanischen Periode, der gewaltige, unaufhörliche Krampfanfälle folgen von denen beinahe alle Muskeln betroffen sind. Bei einer injizierten Strychninmenge von  $> 0,01$  g/kg KG, folgt eine Phase die als unwillkürlich bezeichnet werden kann. Gekennzeichnet ist diese Phase durch heftige, rhythmische Schläge, die sich alle drei bis vier Sekunden wiederholen. Bei einer Dosis  $> 0,04$  g/kg KG kommt es nicht zu dieser unwillkürlichen Phase, sondern zu einer Endphase, die durch eine Reflexlosigkeit und einem Aussetzen der spontanen Atembewegungen gekennzeichnet ist. Das Herz kontrahiert dann schnell, aber regelmäßig. Die Pupillen, die am Beginn stark erweitert sind, ziehen sich stark zusammen. Der arterielle Blutdruck, der am Beginn steigt, fällt graduell ab. Die Körpertemperatur sinkt ebenso. In dieser Phase kann das vergiftete Tier durch Beatmung am Leben gehalten werden. Bei kurzer Unterbrechung der Beatmung (wenige Sekunden), stirbt das Tier jedoch sofort (Lancet 1880).

Heute weiß man, dass Strychnin ein Glycinrezeptorantagonist ist. Glycin, die am einfachsten gebaute Aminosäure, wirkt als wichtiger Neurotransmitter vor allem im Hirnstamm und im Rückenmark. Glycin wirkt erregungsdämpfend (Cooke et al. 2009). Durch die Aufnahme von Strychnin kann Glycin seine Wirkung nicht mehr versehen und es kommt zu einer Dauererregung und zu Krämpfen. Dies konnte im Tierversuch an Ratten bewiesen werden

Glycin oder D-Serin erhöhen die Verzögerung der Nervenleitung im Tierversuch in Rattenschwänzen (tail-flick-latency). Sie reduzieren die Pause der hemmenden (OFF) Zellen, verzögern die Aktivität der reizverstärkenden (ON) Zellen und sie verlängern die Zeit zwischen dem Anfang der Pause der OFF Zellen und dem Schwanzausschlag. Umgekehrt verhindern sie die weitergehende Aktivität der Reizverstärkung durch eine Rattenschwanzbewegung und verzögern den Beginn des Reizanstieges der ON Zellen. Glycin und Serin reduzieren das Intervall zwischen dem Beginn der gesteigerten Reizverstärkung und dem Zurückziehen des Schwanzes. Während 7-Cl-Kynuren-Säure (7-Cl-KYN) solche Effekte verhindert, tut das Strychnin nicht. Eine höhere Dosis an (7-Cl-KYN) oder Strychnin ist per se fähig die tail-flick-latency zu steigern oder zu senken aber auch die on-cell-Aktivität zu steigern oder zu reduzieren. Eine höhere Dosis an Glycin erhöht die Schmerzempfindlichkeit in Gegenwart von 7-Cl-KYN, während solche Effekte durch die Gegenwart von Strychnin verhindert werden (Palazzo et al. 2009).

In höheren Dosen löst Strychnin Lähmungen aus. Die ersten Anzeichen einer Vergiftung sind Angst, Erregung und sensibilisierte Sinnesfunktionen. Anschließend kommt es zu Krämpfen, von denen auch das Zwerchfell betroffen ist. Der Puls wird langsamer, der Blutdruck steigt. Die Krämpfe befallen die Atemmuskulatur wodurch es zur Erstickung kommen kann. Ein Herz-Kreislaufversagen durch Erschöpfung ist möglich.

### ***Strychnin als Rotendizid***

Strychnin ist in Österreich als Rotendizid nicht mehr zugelassen und wurde vor allem durch weniger problematische Blutgerinnungshemmstoffe (Antikoagulantien / Derivate des Cumarins) ersetzt. Im österreichischen Handel ist es daher nicht möglich legal ein strychninhaltiges Rotendizid zu kaufen. Cumarinderivate verursachen Magen-Darm-Blutungen und das Tier verblutet innerlich innerhalb

weniger Tage. Schädlingsbekämpfungsunternehmen verweisen auf ihren Homepages darauf, dass der Tod schmerzfrei erfolgt. Vitamin K1 wirkt als Antidot gegen Cumarinderivate (kammerjäger.at).

### ***Verwendung strychninhaltiger Pflanzen im Ayurveda***

Neugierde und höhere Offenheit für medizinisches Wissen fernerer Länder, ebenso wie die Zuwanderung indischer Einwanderer haben die Etablierung von ayurvedischen Behandlungen und ayurvedischer Medizin im Rahmen der Begriffe Wellness und ganzheitliche Medizin in westlichen Ländern bewirkt. Besonders beliebt ist diese traditionelle indische Medizin deshalb, weil sie, ähnlich wie die traditionelle chinesische Medizin, die Philosophie beinhaltet, dass Krankheit und Gesundheit nicht nur eine Frage der Physe oder Physis sind, sondern spirituelle und psychische Aspekte gleichermaßen miteinbezieht. Zunehmender Beliebtheit erfreuen sich die in der ayurvedischen Medizin fest verankerte, spezielle, auf verschiedene Konstitutionstypen ausgerichtete Ernährung, Yoga, die Massagebehandlungen und auch die umstrittene Verwendung und Anwendung indischer Medikamente und Heilmittelzubereitungen. Besonders umstritten sind die in der ayurvedischen Medizin vorkommenden Schwermetallverunreinigungen. Öffentlich kaum diskutiert wird die Verwendung von Giftpflanzen und Pflanzengiften in ayurvedischen Heilkräuterzubereitungen. *Strychnos nux-vomica*, im Sanskrit Kupilu genannt, zählt im Ayurveda zu den traditionellen medizinischen Pflanzen. Verwendet werden die Stammrinde und der reife, getrocknete Samen. Der gemahlene Samen wird bei Verdauungsstörungen und Erkrankungen des Nervensystems verwendet. So wird empfohlen das Pulver bei chronischen Verdauungsstörungen, atonischem Durchfall, Lähmungen, Neuralgien, Gemütsbewegungen, Epilepsie, chronischer Verstopfung, Darmträgheit, Prolaps, Gicht, chronischem Rheumatismus, sexueller Impotenz, spasmischen Krankheiten, Schwangerschaftsübelkeit, genereller Erschöpfung, Spermatorrhoe und Inkontinenz bei Kindern zu verwenden. Blätter von *Nux-vomica* werden als Umschlag bei offenen Wunden und Geschwüren angewendet. Die Wurzelrinde wird mit Limonensaft zu einer feinen Paste vermahlen, zu Tabletten gepresst und als Heilmittel gegen Cholera gegeben. Das Holz wird zur Fiebersenkung und gegen Ruhr eingesetzt. Hingewiesen wird bei

Rezeptbeschreibungen üblicherweise, dass eine Überdosis tetanische Krämpfe auslösen kann.

Auf die Furcht der westlichen Käuferschicht, sich mit ayurvedischen Medikamenten zu vergiften, haben indische Hersteller reagiert und erklärt, dass die Samen von *Nuxvomica* entgiftet werden bevor sie in den Handel kommen. Diese Entgiftung des Samens erfolgt entweder durch Behandlung von Aloe und Ingwersaft, durch Braten in Ghee (vielfach geklärte Butter) oder Kochen in Kuhmilch. Untersuchungen des ethanolischen Extraktes auf spontane, motorische Aktivität, Pentobarbital-induzierten Schlaf, Pentylenetetrazol-induzierte Krämpfe, Schutz durch Diazepam und morphininduzierte Katalepsie haben ergeben, dass alle Proben die spontane motorische Aktivität reduzieren und die Katalepsie hemmen konnten. Die in der Milch gekochten Samen enthielten laut Studie den geringsten Strychninanteil in den Kotyledonen (Katiyar et al. 2009).

Obwohl natürlich die Dosis das Gift macht, ist es ratsam, in Indien erzeugte ayurvedische Medikamente und Mittel zum Einnehmen und Einreiben nicht bedenkenlos zu verwenden. Um sicher zu sein, dass das erworbene Produkt schadstoff- und toxinfrei ist, ist es empfehlenswert es dort zu erwerben wo Sicherheitsbewertungen gerichtlich beeideter Gutachter gezeigt werden können.

### ***Gesetzliches zu Strychnin***

Mit der EG-Nummer 200-319-7 und der CAS-Nummer 57-24-9 wird Strychnin in der Liste „identifizierte alte Wirkstoffe“ aufgelistet (vetpharm). Zusätzlich wird es auch in der Liste „identifizierte alte Wirkstoffe, für die keine Notifizierung anerkannt worden ist oder für die kein Mitgliedstaat sein Interesse bekundet hat“ angeführt (eurlex.europa.eu). Die Verordnung der Europäischen Union Nr. 37/2010 vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs beinhaltet, dass Strychnin ein zulässiger Stoff ist. Für die Tierart „Rinder“ ist keine Definition einer Rückstandshöchstmenge erforderlich und kann in Dosen von 0,1 mg/kg KG zur Anwendung kommen. In der daneben angeführten therapeutischen Anwendung findet sich kein Eintrag.

Im Bundesgesetzblatt der Republik Österreich wurde am 31. Oktober 2001 von der Anti-Doping-Konvention die „neue Referenzliste verbotener pharmakologischer Klassen von Dopingmitteln und Dopingmethoden“ verlautbart, dass Strychnin zu den nicht erlaubten Stimulantien im Sport zählt (BGBl. III Nr. 242/2001).

Die Verwendung von Strychnin ist in kosmetischen Mitteln nicht erlaubt. Das BGBl II Nr. 375/1999 der Kosmetikverordnung führt Strychnin in der Liste der verbotenen Stoffe an.

Das am 25. Juni 2002 für die Republik Österreich ausgegebene Gesetzblatt II Nr. 250/2002 besagt, dass Strychnin in der Human- und Veterinärmedizin rezeptpflichtig ist (bmg.gv.at).

In der Giftliste-Verordnung im BGBl II Nr. 317/1998 werden Strychnin sowie dessen Salze genannt (eur-lex.europa.eu).

### ***Fallberichte von Strychninvergiftungen***

Die folgenden Fallberichte veranschaulichen die Wirkungen, Folgen und die notwendige Erst- und Spätversorgung.

#### **Fallbericht 1: fataler Ausgang einer Strychninvergiftung**

Eine Strychninvergiftung mit fatalem Verlauf ereignete sich im Februar 1989 in den USA. Ein 32-jähriger Farmer hatte um 5 Uhr seine Frau geweckt um ihr zu sagen, dass die Scheune brenne. Das Paar versuchte Geräte aus der Scheune zu retten, die Frau gab aber später an, dass ihr Mann keinen Rauch dabei eingeatmet hatte. Während die beiden auf die Feuerwehr warteten, musste sich der Farmer plötzlich übergeben und einige Minuten später wurde er von einer Serie von Krämpfen befallen. In den Krampfpausen war er sehr panisch und rief um Hilfe. Jeder physische Kontakt schien ihm Schmerzen zu verursachen und löste weitere Panikanfälle und Krämpfe aus. Nach mehreren Anfällen und Krämpfen wurde er zyanotisch und verlor das Bewusstsein. Beim Eintreffen der Feuerwehr und der Rettung war kein Puls mehr tastbar und so wurde er reanimiert. Beim Eintreffen im örtlichen Krankenhaus war er nicht mehr zyanotisch und schien einen guten

Blutdruck zu haben mit einer Sinustachykardie. Weitere Krämpfe wurden mit einer intravenösen Diazepamgabe unter Kontrolle gehalten. Der Patient wurde sediert und künstlich beatmet. Weitere Untersuchungen ergaben eine metabolische Azidose (pH 6,6,  $P_{CO_2} = 7,91$  kPa,  $P_{O_2} = 38,2$  kPa bei 100% Sauerstoffmaske) und einen Plasmakreatininwert von 130  $\mu\text{mol/l}$ .

Zur Behandlung bekam er 200 ml einer 8,4%igen Bicarbonatlösung intravenös und der Blutdruck wurde adäquat eingestellt (<130 mmHg systolisch).

Da die Urinmenge jedoch weniger als 15 ml/h betrug, wurde er mit der mutmaßlichen Diagnose einer  $CO_2$ -Vergiftung ins Newcastle General Hospital zur Dialyse überstellt. Die Untersuchungen bei der Aufnahme in diesem Krankenhaus ergaben einen Plasmakreatininwert von 410  $\mu\text{mol/l}$ , eine Kreatinkinase von mehr als 1500 Einheiten pro Liter (Normalwert < 175 Einheiten pro Liter) und einen Carboxyhämoglobinlevel von 2%.

Mikroskopische Kristalle die im Urin gefunden wurden, warfen weitere Fragen auf. Man vermutete eine Oxalurie oder eine Ethylenglycolvergiftung. So wurde eine Gaschromatographie angeordnet die ergab, dass kein Ethylenglykol im Plasma vorhanden war. Die Röntgenkristallographie ergab, dass die Kristalle nicht Oxalate waren und die Kristallzusammensetzung blieb weiterhin unbekannt. So wurde der Urin toxikologisch mit einer Dünnschichtchromatographie weiter untersucht. Das Ergebnis, das auf Strychnin hindeutete, wurde durch eine Kombination aus Gaschromatographie und Massenspektrometrie bestätigt. Dieselbe Technik wurde anschließend verwendet um Strychnin im Plasma nachzuweisen, wobei aber nicht mehr die Quantität bestimmt wurde.

Trotz wiederholter Dialysen und fortgesetzter künstlicher Beatmung blieb der Patient im Wachkoma und verstarb nach sechs Tagen. Es stellte sich später heraus, dass der Verstorbene Eheprobleme und finanzielle Probleme gehabt hatte (Burn et al. 1989).

## **2. Fallbericht: überlebte Strychninvergiftung**

Ein 42 jähriger Mann wurde kurz nach Einnahme einer unbekannt Menge eines Strychninpulvers in das Krankenhaus Guy`s and St. Thomas` Hospital in London gebracht. Aufgrund eines Atemstillstandes wurde er auf die Intensivstation transferiert und dort behandelt. 1,5 Stunden nach der Strychnineinnahme wurde eine

Konzentration von 4,73 mg/l gemessen, 74 Stunden nach der Einnahme betrug die Konzentration nur mehr 0,38 mg/l. Die Serumkonzentration folgte einer monoexponentiellen Eliminationskurve mit einer berechneten Halbwertszeit von 12 Stunden. Die gemessene Konzentration von 4,73 mg/l ist die höchste, dokumentierte Konzentration die ein Mensch je überlebte. Dies ist der Frühdiagnose und dem schnellen Notfallprogramm zu verdanken (Wood et al. 2002).

### **3. Fallbericht: überlebte Strychninvergiftung**

Ein 55-jähriger Mann hält mit seinem Wagen vor dem Haus eines Freundes, weil ihm während der Fahrt schlecht geworden ist. Er fällt aus dem Auto und bittet einen Passanten ihm zu helfen, weil er den Verdacht hat ein vergiftetes Mon Cherie gegessen zu haben. Kurz danach verliert er das Bewusstsein. Er wird von den eintreffenden Sanitätern reanimiert und ins nächste Krankenhaus gebracht. Dort wird er in einen künstlichen Tiefschlaf versetzt. Laboranalysen ergeben, dass es sich um eine orale Strychninvergiftung handelt und die Rückrechnung der ausgeschiedenen Strychninmenge durch den Harn lässt auf eine aufgenommene Menge von 700 mg Strychnin schließen. Der Patient überlebt mit schweren Schäden und befindet sich seither im Wachkoma. Spätere Ermittlungen ergaben, dass das Gift in Alkohol gelöst und in eine Praline injiziert wurde (diepresse, 2009).

### ***Antidot in der Volksmedizin***

Die lettische Volksmedizin empfahl die Gabe von Milch bei einer Strychninvergiftung. So berichtet R. Kobert 1894 in den „Historischen Studien aus dem Pharmakologischen Institute der Kaiserlichen Universität Dorpat“: „...Hat sich ein Hund mit Nux vomica vergiftet, so gebe man ihm frische Milch und das Thier wird gesund werden. ...“ (Demitsch et al. 1968). Milch wurde, wie in anderen Ländern und Regionen auch, bis ins 20. Jahrhundert in Russland oft als Heilmittel in der Volksmedizin eingesetzt, wobei je nach Anwendungszweck und Region andere Milchsorten (Kuh-, Schaf-, Ziegen-, Hunde-, Frauenmilch, etc.) und unterschiedliche Zubereitungsvarianten angewendet wurden. So setzten die Kalmücken Frauenmilch gegen Skorpionspinnen- und Tarantelbisse ein und in Westsibirien galt frisch

gemolkene, noch warme Milch als allgemeines Gegengift. Dass die Gabe von Milch einem strychninvergifteten Hund geholfen haben kann, ist praktisch unmöglich. Wahrscheinlich ist, dass die aufgenommene Toxinmenge sehr gering war, er sich deshalb irgendwann wieder von der Vergiftung erholte und die Flüssigkeits- und Energiezufuhr durch die Milch den Heilungsprozess unterstützt hat. Da bei hoher Strychnindosis Lähmungen eintreten, ist es nicht möglich überhaupt zu trinken.

Milch bei Vergiftungen generell einmal zu versuchen war in der Volksmedizin als altes Hausrezept bis ins späte 20. Jhdt. üblich. Möglicherweise hat die frühe Beobachtung, dass Milch bei Schwermetallvergiftungen hilfreiche Dienste erweist, dazu geführt, dass ihr auch bei anderen Intoxikationen Heilwirkungen zugeschrieben wurde.

Seitens der Vergiftungszentrale wird aktuell von einer Milchgabe beim Verdacht auf Strychninvergiftung ebenso wie bei etwaigen anderen Vergiftungen abgeraten. Trotzdem wird Milch auf verschiedenen Internetseiten als erste Hilfe empfohlen: „...Bei Vergiftungen mit folgenden Substanzen leistet die Gabe von Milch hingegen gute Dienste: Säuren, Laugen, Iod(tinktur), Silbernitrat (Höllenstein) und anorganische Quecksilberverbindungen. Die günstige Wirkung ist hier auf das Milcheiweiß zurückzuführen...“ (giftpflanzen.com).

Heute wird in der bleiverarbeitenden Industrie (Munitionsfabriken u.ä.) beschäftigten ArbeiterInnen Milch präventiv zur Vermeidung von chronischen Schäden gegeben. Gesetzlich vorgeschrieben ist, dass jeder Arbeiter/jede Arbeiterin einen halben Liter Milch pro Tag bekommen muss.

### ***Einsatz von Diazepam bei Strychninvergiftungen***

In allen publizierten Fallberichten die ich gefunden habe, wurden die aus der Vergiftung resultierenden Krämpfe mit Diazepam behandelt.

„Diazepam hat den chemischen Namen 7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, die Summenformel  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  und ein Molekulargewicht von 284,75. Der Schmelzpunkt liegt bei 125 - 126°C und der pKs beträgt 3,4“ (vetpharm.uzh.ch). Diazepam ist unter dem Handelsnamen Valium bekannt.

Der Hauptwirkort von Diazepam ist der GABA-Rezeptor. Diese Bindungsstelle ist Teil des Chloridkanals (GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex).

GABA-erge Synapsen gibt es nur im ZNS. Funktionen, die von GABA-ergen Synapsen abhängig sind, werden durch Benzodiazepine beeinflusst. Durch Benzodiazepine kommt es zu einer Wahrnehmungsänderung, angsteinflößende Situationen werden nicht mehr als solche wahrgenommen. Zusätzlich stellt sich ein krampflösender Effekt ein. Der Einfluss inhibitorischer Neurone wird durch Benzodiazepine verstärkt. GABA bewirkt eine Öffnung der Chlorid-Kanäle. So steigt die Chlorid-Leitfähigkeit der Nervenmembran und die Reaktion auf depolarisierende Reize wird abgeschwächt (Lüllmann et al. 1996).

Durch Krämpfe, wie sie bei einer Strychninvergiftung entstehen, können in Folge Strukturschäden am Zentralnervensystem auftreten. Mit Diazepam kann dem Auftreten solcher Krämpfe vorgebeugt und aktuelle Krämpfe können behandelt werden, da es Krämpfe direkt verhindert oder deren Dauer verkürzt. Weiters verbessert es die subjektiv wahrgenommenen, unangenehmen Muskelzuckungen. In der 1972 veröffentlichten Studie „Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning“ wird berichtet, dass die Alleingabe von Diazepam bei großen Tieren nach einer Vergiftung die Sterbensrate erhöhe, die Letalität aber durch eine kombinierte Behandlung mit Atropin verringert wird. Die Behandlung mit Atropin und Diazepam in Kombination wird als erfolgreicher beschrieben als die mit einem dieser Wirkstoffe. Herishanu Y. und Landau H. empfehlen in dieser Studie Diazepam auf jeden Fall bei Vergiftungen mit organophosphorigen Estern zu geben und bei verschiedenen Vergiftungen eine Diazepamgabe anzudenken, bevor Krämpfe und Muskelzuckungen in Erscheinung treten (Herishanu und Landau 1972). Frühere Studien aus Großbritannien berichten auch von einer erfolgreichen Behandlung mit Diazepam bei Eklampsie, einer Schwangerschaftskomplikation die sich unter anderem in Krämpfen äußert. Einer neueren Studie zufolge, sollte von einer Diazepamtherapie bei Eklampsie abgesehen werden, da die Müttersterblichkeit bei der Behandlung mit Diazepam (5,1%) höher ist als bei der Behandlung mit Magnesiumsulfat (3,8%) (Munro, 2000). Dies beweist auch eine andere Studie in der darauf hingewiesen wird, dass es bei Eklampsie zu weniger Krämpfen durch die Behandlung mit Magnesium kommt. Die Gabe von therapeutischen Mengen von Magnesium hat nur minimale Nebenwirkungen wie Gesichtsrötung, Durchfall und vorübergehende Hypotonie. Bei einem Serumlevel von 12 mg/dl können abnormale

Reizleitungen, fehlende Reflexe, Muskelschwäche und eine Atemdepression in Erscheinung treten (Kaye und O'Sullivan 2002). Bei einer Strychninvergiftung ist der Ersatz von Diazepam durch Magnesium nicht geeignet.

Diazepam wird auch bei der Behandlung von epileptischen Anfällen verwendet. Der Einsatz von Diazepam ist limitiert durch die rasche Rückverteilung aus dem Zentralnervensystem. Die Wirkungsdauer von Diazepam beträgt ungefähr 20 bis 30 Minuten (Butler und Lewis 2001). Bei Menschen die an Epilepsie leiden, kommt es oft zu einer wiederholten Gabe von Diazepam, wodurch es zu Ablagerungen im Fettgewebe kommen kann. Dies kann ein erhöhtes Risiko für einen Atemstillstand sowie für eine Depression des Zentralnervensystems darstellen (Lockey 2002). Allerdings wird Diazepam nur beim Status epilepticus appliziert; für andere Epilepsieformen stehen eine Reihe von anderen Antiepileptika zur Verfügung.

## **Vergiftungen durch die Verwechslung von *Allium ursinum* L. mit *Convallaria majalis* oder *Colchicum autumnale* L.**

Bärlauch (*Allium ursinum* L.) ist allseits bekannt wegen seines charakteristischen Geschmacks und Geruchs, wodurch er sich großer Beliebtheit in der heimischen Küche erfreut. Zahlreiche Rezepte wie Bärlauchaufstrich, -nockerl, -salat, -spinat und viele mehr veranlassen zum Sammeln. Aber auch die ihm nachgesagte Heilwirkung führt so manchen in den Wald zum selber Pflücken. Kräuterpfarrer Hermann-Josef Weidinger schreibt zum Beispiel in seinem Buch „Mit dem Kräuterpfarrer durchs ganze Jahr“ über den Bärlauch: „Von altersher gilt Bärlauch als gutes Hausmittel bei Arterienverkalkung, Arteriosklerose besonders, wenn sie schon ziemlich weit fortgeschritten ist. – Anwendung: Frische Bärlauchblätter werden fein zerschnitten und den Frühjahrssalaten beigemischt oder der Saft ausgepresst und täglich davon 3 mal je 1 Eßlöffel eingenommen. Bärlauch ist ein unverbrauchtes Naturprodukt, muss jedoch stets frisch verwendet und darf nicht getrocknet werden. Einfrieren ist unmöglich!“ ...“ Bärlauch reinigt Magen, Gedärme und Blut, senkt den Blutdruck“ (Weidinger 1988).

Häufig wird der Bärlauch auch Bärenlauch oder Waldknoblauch genannt.

Er gehört zur Familie der Liliaceae (Alliaceae), Liliengewächse.

Man findet ihn in Europa und Nordasien in feuchten, humusreichen Au- und Laubwäldern (Roth et al. 1994). Je nach Region, ist er in Mitteleuropa großflächig bis spärlich anzutreffen. Von Bärlauch stark bewachsene Stellen findet man im Frühling im Gebiet der Wiener Alpen.

Der Bärlauch ist eine ausdauernde, bis 50 cm hohe Zwiebelpflanze. Die Blätter sind grundständig, kurz gestielt und elliptisch-lanzettlich. Die Oberseite der Blätter ist dunkler als die Unterseite. Die Blüten erscheinen weiß, sternförmig (Perigon), in viel- oder wenigblütigen Scheindolden auf dreikantigem Stängel. Die Fruchtkapsel ist dreifächrig, mit schwarzem Samen. Die Blütezeit erstreckt sich regionsabhängig von April bis Juni (Roth et al. 1994).

Da Bärlauch überwiegend frisch verwendet wird, kommt es vor allem in der Blütezeit von April bis Juni zu Verwechslungen und Vergiftungen. Bedauerlicher Weise fällt seine Blütezeit mit der ihm sehr ähnlich sehenden Blütezeit des Maiglöckchens (*Convallaria majalis* L.) zusammen, wodurch es immer wieder zu Verwechslungen

und Unfällen kommt. Häufig wird der Bärlauch auch mit der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale* L.) verwechselt, welche zwar erst im Herbst blüht, aber im Frühling drei oder mehrere, dem Bärlauch ähnlich sehende Blätter zeigt. Gelegentlich werden auch die Blätter des Salomonssiegels (*Polygonatum* sp.) und der verwilderten Tulpe (*Tulipa* sp.) für die des Bärlauchs gehalten. Die Giftigkeit dieser beiden Pflanzen ist aber wesentlich geringer als die des Maiglöckchens und der Herbstzeitlose. Unglücklich kann auch der Verzehr des gefleckten Aronstabes (*Arum maculatum* L.) enden. Wahrscheinlich kommt es hier aber seltener zu Vergiftungen, da er sich optisch durch das farbige Hochblatt doch mehr vom Bärlauch unterscheidet als das Maiglöckchen oder die Herbstzeitlose.



**Allium ursinum L., Zeichnung, Kräuterbuch,  
Hieronymus Bock (1595)**

Inhaltsstoffe von *Allium ursinum* L. sind Divinylsulfid, Dimethylthiosulfonat, Methylcysteinsulfoxid und dessen Abbauprodukte Methylallylthiosulfonat und Methanthiol (uni-graz.at).

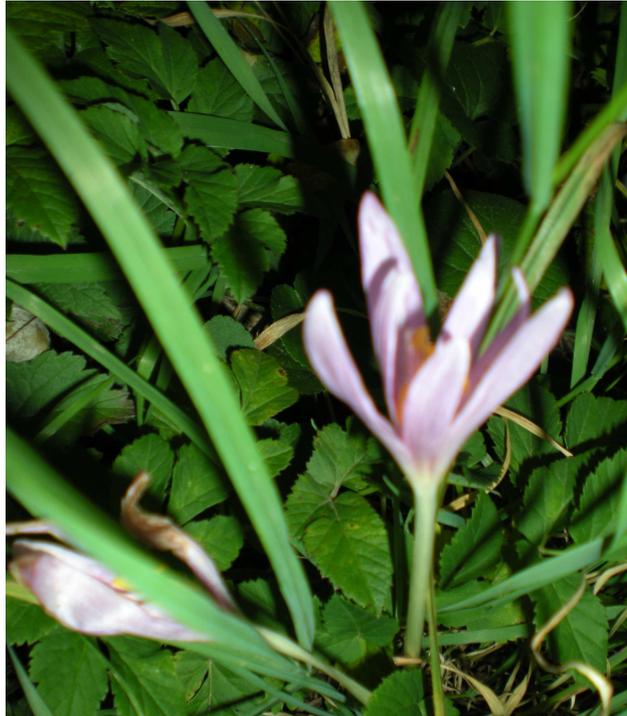
Beobachtet wurde, dass *Allium*-Arten helfen können der Tumorentstehung entgegen zu wirken. Ebenso können *Allium*spezies Vorbeugemaßnahmen gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Alterung unterstützen. Tumorpromotion, kardiovaskuläre Erkrankungen und Alterung sind Prozesse die mit freien Radikalen in Verbindung stehen. Durch die Studie „Exploring *Allium* species as a source of potential medicinal agents“ konnte gezeigt werden, dass die *Allium*variationen *Allium nutans* L., *Allium fistulosum* L., *Allium vineale* L., *Allium psekemense* B. Fedtsch, *Allium cepa* L., *Allium sativum* L., *Allium flavum* L., *Allium sphaerocephalum* L., *Allium atroviolaceum* Boiss, *Allium schenoprasum* L., *Allium vineale* L., *Allium ursinum* L. und *Allium scorodoprasum* L. starke antioxidative Eigenschaften aufweisen. Das liegt an dem hohen Gehalt an Flavonoiden, Carotinoiden und Chlorophyll sowie an der niedrigen Konzentration toxischer Sauerstoffradikale in diesen Pflanzen (Stajner et al. 2006).

### ***Colchicum autumnale* L.**

Diese Pflanze, die unter dem Namen Herbstzeitlose, engl. Meadow saffron, bekannt ist, gehört zu der Pflanzenfamilie der Liliaceae. Sie trägt im Herbst eine wunderschöne, dem Krokus ähnelnde helllila Blüte, welche 8-25 cm hoch ist und trichterförmig aussieht. Die 6 Blütenzipfel sind schmal-oval und werden 4-6 cm lang. Die Blätter sind ebenfalls schmal-oval, 15-25 cm lang und 2-4 cm breit. Sie besitzen eine stumpfe Spitze und glänzen beidseits. Die Fruchtkapsel ist länglich-nussförmig, spitz, 3fächrig und besitzt viele kugelige Samen (Dietl und Jorquera, 2003).

Man findet sie in Süd-, West- und Mitteleuropa auf feuchten Wiesen (Roth et al. 1994).

Die Pflanze ist stark giftig, da alle Pflanzenteile, besonders die Knolle und der Samen Colchicin enthalten (Roth et al. 1994).



**Colchicum autumnale**

Mitte des letzten Jahrhunderts konnten vier weitere kristallisierte Stoffe isoliert werden, welche zunächst mit B, C, G und I bezeichnet wurden (Santavý und Reichstein, 1950). Einen weiteren, neu entdeckten Bestandteil nannte man zunächst Substanz F, gab ihm dann aber den Namen Demecolcin (Winkler et al. 1953).

Auch finden sich in der Herbstzeitlose unter anderem die Nebenalkaloide Colchicosid,  $\beta$ -Lumicolchicin und  $\gamma$ -Lumicolchicin (pharmazie.uni-mainz.de; Roth et al. 1994).

### **Vergiftungen durch Colchicum autumnale**

Immer wieder kommt es zu Verwechslungen der Blätter des Bärlauchs mit denen der Herbstzeitlose. Im März 2004 starb ein Ehepaar in Oberösterreich an den Folgen eines solchen Irrtums. Die Eheleute hatten einen Sack Blätter der Herbstzeitlose, die sie für Bärlauch hielten, im Wald geerntet und einen Strudel damit gefüllt. Kurz nach der Mahlzeit wurde ihnen übel. Der Mann verschied bald aufgrund eines akuten Organversagens, seine Frau verstarb kurze Zeit später (derstandard.at).

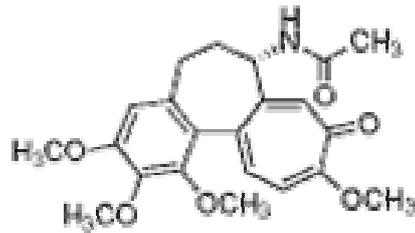
Ähnlich erging es im letzten Frühling einem 91-jährigen burgenländischen Pensionisten. Er aß gemeinsam mit seiner Pflegerin eine „Bärlaucheierspeise“, die die Pflegerin vorher zubereitet hatte. Beiden wurde in der Nacht darauf schlecht. Nachdem sich der Zustand des Pensionisten verschlimmerte, verständigte die Pflegerin seinen Sohn. Dieser informierte den Hausarzt und der Pensionist wurde ins Krankenhaus überstellt, wo er verstarb. Die Pflegerin erholte sich wieder. Die Obduktion des Pensionisten ergab, dass er an einer Vergiftung mit Colchicin, welches aus den Blättern und Knollen der Herbstzeitlose stammte, verstorben war (diepresse.at).

Abgesehen von der vorher genannten Verwechslung mit dem Bärlauch, kommt es auch oft zu tragischen Unfällen bei Kindern. In der Literatur werden Fälle geschildert, bei denen Kinder durch das Essen von 3 Blüten starben oder sich schwere Vergiftungen durch das Essen der grünlichen Knospen zuzogen. Bei einem 3jährigen Kind, das von Samen der Herbstzeitlose naschte, blieb fast völlige Erblindung zurück. Auch vorübergehende Alopecia nach Ausgang in Heilung konnte schon beobachtet werden (Brugsch und Klimmer 1966).

Bedauerlicher Weise kommt es auch gelegentlich zu Unfällen in Haushalten in denen colchicinhältige Medikamente verwahrt werden.

## **Colchicin**

Dieses Alkaloid ist der Hauptwirkstoff der Herbstzeitlose und der am längsten bekannte Inhaltsstoff dieser Pflanze. Die Struktur des Colchicins wurde 1924 von Windaus erforscht, der zu folgendem Schluss kam: „... das Colchicin ist ein Derivat eines partiell hydrierten 9-Methylphenanthrens. Die Art und Stellung der Substituenten an den Ringen A und B stehen einwandfrei fest, unsicher ist hingegen noch die Konstitution des Ringes C...“ (onlinelibrary.wiley.com). Mittlerweile ist auch die Konstitution am Ring C bekannt, wonach die Formel von Colchicin die folgende ist:



Colchicin (sigmaaldrich.com)

Eine Vergiftung mit Colchicin ist aufgrund der hohen Toxizität, der raschen Wirkung und des Nichtvorhandenseins eines Antidots problematisch. Die Betroffenen bemerken die Symptome oft erst, wenn die Organe bereits geschädigt wurden.

Als Vergiftungserscheinungen werden Übelkeit, Benommenheit, Schock, heftiger Harndrang, kolikartige Magenschmerzen, Krämpfe, Lähmungen, Herzrhythmusstörungen, blutiger Durchfall, Bläufärbung der Lippen, rascher Puls und Atemlähmung beschrieben.

### **Demecolcin (Desacetylmethylcolchicin)**

Zuerst von Santavý und Reichstein als Substanz F bezeichnet, gab man diesem Nebenalkaloid aus *Colchicum autumnale* später den Namen Demecolcin. SCHÄR; LOUSTALOT und GROSS beobachteten, dass es in großen blassgelben Prismen kristallisiert, einen Schmelzpunkt von 184 – 186 °C aufweist und bis zu 2% wasserlöslich ist.

Um die Toxizität von Colchicin mit Demecolcin vergleichen zu können, erprobten die drei Wissenschaftler die Substanzen per oral an der Ratte und kamen zu folgendem Ergebnis (Schär et al. 1954):

Substanz	Dosis in mg/kg	Sterblichkeit		Tod am x. Tag nach Applikation							
		Absolut*	%	1	2	3	4	5	6	7	8
Colchicin	7,0	2/10	20			1		1			
	20,0	18/10	100		3		6	1			
Demecolcin	7,0	1/20	5								1
	15,0	8/10	80				7	1			
	30,0	10/10	100		1		9				

(\* 1. Zahl = gestorbene Tiere innerhalb des Zeitraumes; 2. Zahl = Summe der mit der Toxinmenge behandelten Tiere)

## Colchicum autumnale in der Medizin

### *Colchicum autumnale in der Homöopathie*

In der Homöopathie werden einerseits die Knollen, die im Frühling gesammelt werden, verwendet und andererseits die getrockneten Samen der reifen Pflanze. Erstere werden gegen akute, chronische Gelenkerkrankungen, Sehnenscheidenentzündungen und entzündliche Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt eingesetzt. Colchicum autumnale wird homöopathisch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet bei Ischias, Verspannungen, Prellungen, Säurebeschwerden des Magens, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Gastritis, Diarrhoe, Rheuma, Gicht, Funktionsschwäche der Niere oder Nierensteinleiden. In Österreich findet sich Colchicum autumnale aktuell in den Homöopathika Vomitushel Tropfen<sup>®</sup>, Pulsatilla Nobel – Med Complex Tropfen<sup>®</sup>, Daram Tropfen<sup>®</sup>, Colchicum Nobel - Med Complex Tropfen<sup>®</sup>, Apo-Stom spag. Peka Tropfen<sup>®</sup>, Apo-Rheum spag. Peka Tropfen<sup>®</sup>, Gelenksentzündungstropfen „Mag. Doskar“<sup>®</sup> und Renelix spag. Peka Tropfen<sup>®</sup>. Laut Verordnung (1994) des Bundesministers für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz, betreffend anmeldepflichtige homöopathische Arzneispezialitäten, darf bei Verwendung von Centesimalpotenzen die in

Dezimalpotenz angegebene Grenzkonzentration D4 nicht überschritten werden (aphar.at).

### ***Colchicin als pflanzliches Gichtmittel***

Das einzige aktuell in Österreich erhältliche Gichtmittel mit Colchicin als Wirkstoff ist Colchicin „Agepha“<sup>®</sup>, welches von der Firma Roesch & Handel hergestellt wird. Dabei handelt es sich um Tabletten, wobei jede 0,3720 mg Wirkstoff enthält. Der aus der Wurzel der Herbstzeitlose gewonnene Wirkstoff wird zur Behandlung eines akuten Gichtanfalles eingesetzt, wobei es die Schmerzen lindert, ohne eine analgetische Wirkung zu besitzen, und die Wiederholungsfrequenz der Anfälle senkt. Der Harnsäurespiegel im Blut wird durch Colchicin nicht beeinflusst. Beim akuten Gichtanfall löst die Ausfällung von Harnkristallen eine Entzündungsreaktion aus, die zur Einwanderung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten führt. Diese Zellen setzen lysosomale Enzyme, Sauerstoffradikale und weitere Entzündungsmediatoren frei. Durch die gleichzeitige Laktatfreisetzung aus den neutrophilen Granulozyten und dadurch bedingten pH-Wertabfall wird die weitere Ausfällung von Harnsäure gefördert. Intakte Mikrotubuli sind für die Einwanderung neutrophiler Granulozyten unabdingbar. Durch die Bindung von Colchicin an Tubulin in diesen Zellen wird die Ausbildung von Mikrotubuli verhindert und somit unterbricht Colchicin diesen Vorgang und hemmt damit indirekt die Entzündungsreaktion. Auch die Phagozytoseaktivität der Leukozyten wird durch Colchicin gehemmt. Die Ausscheidung von Colchicin erfolgt über die Niere und den Stuhl. Es wird empfohlen, Colchicin nicht bei Patienten einzusetzen, die einen reduzierten Allgemeinzustand, Herzerkrankungen oder eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion aufweisen sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Während der Schwangerschaft und der Stillzeit darf Colchicin nicht eingesetzt werden. Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen bis 3 Monate nach der Einnahme von Colchicin für Verhütung Sorge zu tragen, da Colchicin ein Mitosegift ist.

Die Nebenwirkungen des Präparates entsprechen den bekannten leichten Vergiftungssymptomen. Als Frühsymptome beschrieben werden Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Abdomen. Bei längerer Therapie können Knochenmarksdepressionen mit Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische

Anämie, periphere Neuritis, Myopathie, Hautausschlag oder Alopecie in Erscheinung treten.

Symptome einer Überdosierung machen sich wie bei einer Vergiftung erst nach einigen Stunden bemerkbar. Abgesehen von Erbrechen und Durchfall kann es zu einem brennenden Gefühl in Rachen und Magen kommen. Beschrieben werden weiters metabolische Azidose, Dehydration, Hypotension, Schock, Gefäßschäden, Nierentoxizität, Oligurie, Hämaturie, Gerinnungsstörungen, Leberzellnekrose, Muskelschäden, Rhabdomyolyse, ADRS (Acute Respiratory Distress Syndrome), Lungenödem, Myokardschäden, paralytischer Ileus, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Konvulsionen, Delirium, Muskelschwäche, Neuropathie, aufsteigende Paralyse des ZNS, Fieber, Atembeschwerden, Atemdepression, Herz-Kreislauf-Versagen oder Knochenmarksdepression (MEDIS Intranet KH®, 2010).

### ***Demecolcin in der Krebstherapie***

Schon vor Beginn des 20. Jhdt. war bekannt, dass Extrakte von *Colchicum autumnale* Störungen der Zellteilung bewirken können.

Der Einfluss von Colchicin auf die Leukozyten und das Knochenmark wurde bereits 1908 beschrieben. Intensität und Charakter der Colchicinwirkung wurde in den 30er Jahren des 19. Jhdt. genauer definiert. Colchicin wirkt als Mitosegift. Es arretiert die Zellteilung in der Metaphase und zählt somit zu den Spindelgiften. Die Ruhezelle ist erheblich weniger empfindlich gegenüber Colchicin als die sich teilende Zelle. Es kommt zu keinen Veränderungen unter dem Einfluss von Konzentrationen, die die sich teilende Zelle schädigen würden. Colchicin wirkt besonders an Geweben mit hoher Teilungsfrequenz (Knochenmark, Testes, Darmschleimhaut) (Bergner 1950; Schär et al. 1954).

Lange war gar nicht daran zu denken, Colchicin für die Therapie maligner Tumore einzusetzen, da es die normale Zellteilung bzw. die Regeneration beeinflusst und damit zusammenhängende Nebenwirkungen wie Durchfälle und zentralnervöse Störungen auslöst (Schär et al. 1954). Aufgrund dieser Tatsache untersuchten SCHÄR et al. 1954 die antimitotische Wirkung von Demecolcin. Dabei stellten sie Folgendes fest: „Substanz F (Demecolcin) zeigt in der Fibroblastenkultur eine gleich starke teilungshemmende Wirkung wie Colchicin bei wesentlich verminderter Toxizität an verschiedenen Tierarten. Bei der Untersuchung der Wirkung von

Demecolcin und Colchicin auf embryonalen Hühnerosteoblasten führten beide Verbindungen in Konzentrationen von  $10^{-8}$  g/ml innerhalb einer Einwirkungsdauer von 8 Stunden zu einem Mitosestop. Sowohl die mit Demecolcin als auch die mit Colchicin behandelten Kulturen sind übersät mit Zellen, deren Teilung im Stadium der Metaphase unterbrochen ist. Die Ruhezellen lassen dagegen keine morphologischen Veränderungen erkennen. Man fand heraus, dass Demecolcin den Teilungsvorgang auf die gleiche Art und Weise beeinträchtigt wie Colchicin. Obwohl sich aus dem Kern die Chromosomen in anscheinend normaler Weise entwickeln (Prophase), kommt es nicht zur Spindelausbildung. Die Chromosomen sind in der Metaphase deutlich voneinander abzugrenzen, jedoch weichen sie nicht auseinander, sondern verklumpen (Chromosomenpyknose). Zusätzlich können pathologische Plasmabewegungen in der Teilungsphase beobachtet werden. Atypische Teilungen sind bei Grenzkonzentrationen zu beobachten. Oft entwickeln sich mehrkernige Zellen, wobei in den Tochterkernen der Nucleolus fehlen kann. Es kommt nicht zur Plasmateilung. Nur hin und wieder trennen sich kernlose Plasmateile ab. Die Hemmung der Auswanderung von Hühnerleukozyten aus der Kultur durch Colchicin kann ab Konzentrationen, die etwa 1000mal höher sind als die antimittotisch wirksamen, beobachtet werden. Auf die Leukozytenwanderung wirkt Demecolcin auf die gleiche Art und Weise wie Colchicin. Es sind also wesentlich höhere Konzentrationen nötig, um die Zellfunktionen zu beeinträchtigen, als die für die Hemmung der Zellteilung notwendigen (Schär et al. 1954).

Aus diesen Beobachtungen und darauf folgenden Versuchen folgerten SCHÄR et al., dass Demecolcin in vitro gegenüber normalen und maligne entarteten Zellen eine gleichartige und gleichstarke antimittotische Wirkung wie Colchicin besitzt. Zwar waren im Tierversuch wesentlich höhere Dosen an Demecolcin nötig, im Vergleich zu Colchicin, um eine Teilungshemmung in normalen und tumorigen Geweben zu erzielen, jedoch erwies sich Demecolcin als wesentlich weniger toxisch. Demecolcin wirkt sowohl bei normalen Geweben mit hoher Teilungsfrequenz, als auch bei verschiedenen Tumoren in qualitativ und quantitativ weitgehend ähnlicher Weise teilungshemmend. Demecolcin greift nicht in spezifischer Weise an der maligne entarteten Zelle an, sondern wirkt als Mitosegift, wodurch die Teilung normaler und pathologisch veränderter Zellen beeinflusst wird. Demecolcin wirkt an der isolierten Zelle gleich stark antimittotisch wie Colchicin. Im Tierversuch aber beeinträchtigen teilungswirksame Dosen von Demecolcin das Allgemeinbefinden weniger als

Colchicin. Demecolcin wird auch vom Menschen besser vertragen als Colchicin. SCHÄR et al. fanden daher, dass Demecolcin unter bestimmten Bedingungen für die Behandlung einzelner Formen von malignen Tumoren geeignet wäre.

Im selben Jahr stellte GARDINI gute Ergebnisse fest, als sie 15, an einem Hautkarzinom, Erkrankte mit einem neuen Alkaloid aus Colchis autumnale behandelten. Den Betroffenen verabreichten sie insgesamt 10 bis 150 mg pro Tag p.o. und i.v. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass das damals neue Präparat für die Behandlung von strahlungsresistenten Karzinomen in Frage kommt, aber auch für die Kombinationsbehandlung zur Förderung der Strahlensensibilität eine wertvolle Bereicherung der Therapie darstellt (Gardini 1955).

Man ging davon aus, dass Colchicin (wahrscheinlich) keine Bindung zur DNA eingeht. Das ermöglichte den Einsatz in Kombination mit z.B. DNA-bindenden Substanzen in der Kombinationstherapie (klein.uni-koeln.de).

Im Tierversuch (Kaninchen und Katze) hat Desmethylcolchicin einen beinahe selektiv unterdrückenden Effekt auf die myeloischen Elemente des Knochenmarks, welcher schnell reversibel ist. Bei einer parenteralen Gabe ist eine Latenzzeit von drei Tagen erforderlich bis die Leukozytenzahl fällt, bei einer oralen Gabe sind es 14 Tage. Dieser Effekt hebt sich innerhalb von 8 bis 10 Tagen nach Ende der Medikamenteneinnahme wieder auf. Die toxischen Nebeneffekte sind bei einer Dosis von 3 mg/kg KG beim Kaninchen bzw.  $\frac{1}{4}$  mg/kg KG bei der Katze minimal. Die Nebenwirkungen bei dieser Dosis äußern sich beim Kaninchen in Form einer Spermiogenesehemmung und eines Haarverlustes (Moeschlin et al. 1953).

In den fünfziger Jahren wurde Demecolcin in die Krebstherapie eingeführt und dann auch eingesetzt (vfa.de). Heute wird es allerdings nicht mehr verwendet.

### ***Convallaria majalis***

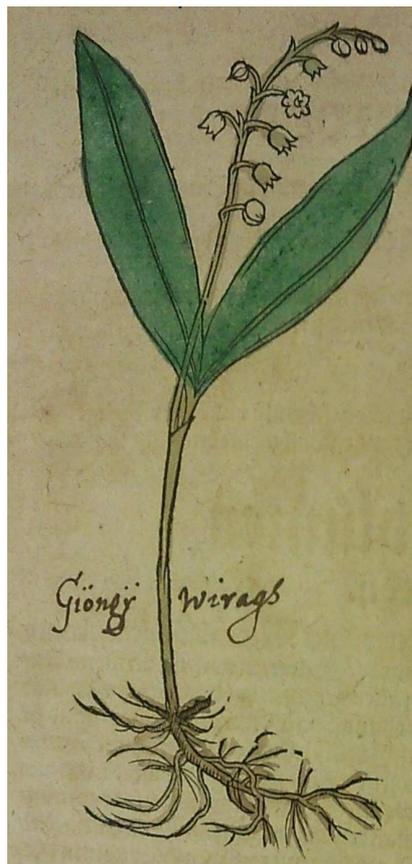
Diese, im Frühling aufgrund der äußerst hübschen Blüte sehr beliebte, Pflanze wurde früher oft auch als Maiblume, Maiblume oder selten auch als Frauenblume bezeichnet. Durchgesetzt haben sich die Namen Maiglöckchen und Lily of the Valley. Unter dem Namen Maiblume ist in der gegenwärtigen Literatur auch oft der Wiesenlöwenzahn anzutreffen.

Das Maiglöckchen ist ein Liliengewächs, das 15-20 cm hoch wird. Die zahlreichen weißen Blüten sind glockenblumenförmig. Die Früchte treten als rote Beeren in Erscheinung und enthalten unzählige schwärzliche Samen (Görz 1985).

Auf die Ähnlichkeit der Maiglöckchenblätter und der Bärlauchblätter verwies schon Hieronymus Bock 1595. Man muss genau schauen und riechen um den Unterschied zu erkennen. Der Blattstiel des Maiglöckchens ist kurz. Die Blätter erscheinen auf der Oberseite matt und auf der Unterseite glänzend, also genau umgekehrt wie beim Bärlauch. Die Blattspitze ist im Gegensatz zum Bärlauch aufwärts gerichtet (Dietl und Jorquera 2003). Das eindeutigste Unterscheidungsmerkmal ist der Duft der Blätter: die des Maiglöckchens riechen nach Gras, die des Bärlauchs nach Knoblauch bzw. lauchig. Aufgrund der Inhaltsstoffe ergibt sich für das Maiglöckchen ein eher bitterer Geschmack.

Beliebte Standorte des Maiglöckchens sind der Waldesrand und Lichtungen.

Es sind verschiedenste Gründe warum das Maiglöckchen seit Jahrhunderten zu einer der beliebtesten Pflanzen zählt. Die hübsche Blüte hat Dichter und Poeten veranlasst Gedichte über sie zu verfassen, berühmte Persönlichkeiten haben sie ausgewählt um mit ihr auf Gemälden verewigt zu werden und den Duft, den sie bei ihrer Blüte verströmt, haben Parfümeure in Flakons eingefangen. Auch die Giftwirkung des Maiglöckchens hat in der Literatur in Form von Kriminalromanen seinen Platz bekommen, denn auch die tödlichen Inhaltsstoffe sind seit langem bekannt. Ebenso berühmt sind die Heilwirkungen des Maiglöckchens, die nicht nur volksmedizinischen Charakters sind.



*Convallaria majalis*, Zeichnung, Kräuterbuch  
Hieronymus Bock

## Intoxikationen durch das Maiglöckchen

Dass jemand, wie in Kriminalromanen beschrieben, das Maiglöckchen für einen Giftmord verwendet, indem dem Opfer Blumenwasser des Maiglöckchens zum Trinken untergejubelt wird, ist glücklicherweise eher einem Fantasiekonstrukt zuzuordnen. Frohne und Pfander (1983) sind sogar der Meinung, dass es kaum zu solch einer Vergiftung kommen kann, weil die Glykosidmengen nur gering adsorbiert werden (cbif.gc.ca).

Trotzdem sind tragische Fälle bekannt, bei denen Kinder eben solch ein Blumenwasser getrunken haben. Häufiger ist jedoch, dass die kleinen Blüten und die roten Beeren Kinder zum Naschen auf der Wiese verleiten.

Zu fast regelmäßigen Intoxikationen kommt es in Österreich aufgrund der Verwechslung mit dem Bärlauch und nicht immer geht diese glimpflich aus. Zuletzt starb im Mai 2008 eine Vorarlbergerin nach dem Genuss mehrerer Blätter mit

Schwarzbrot. Den Rat einer Verwandten, die Blätter nicht zu verzehren, hatte sie in den Wind geschlagen.

## **Inhaltsstoffe des Maiglöckchens und Toxizität**

Alle Pflanzenteile von *Convallaria majalis* sind giftig.

Der Verzehr von drei Früchten des Maiglöckchens zählt zu einer noch unbedenklichen Menge. Bei der Einnahme von 3-5 Beeren oder mehreren Blüten und kurzer Latenzzeit ohne Anzeichen von starker Übelkeit werden in der Literatur Magenentleerung, Kohlegabe und eine Überwachung hinsichtlich kardialer Symptome empfohlen (Mühlendahl et al. 2003).

Die Wirkstoffe sind Convallatoxin (Strophantidin- $\beta$ -L-rhamnosid), Convallatoxol (Strophanthidol- $\beta$ -L-rhamnosid), Convallosid (3-[D-Glucosido-L-rhamnosido]-strophanthidin), Desglucocheirotxin (Strophanthidin-3- $\beta$ -gulomethylosid) und Convallamarin mit seinem Aglykon Convallamarogenin. Je nach Region schwankt der Gesamtglykosidgehalt der Drogen zwischen 0,12% und 0,68%. Den höchsten Glykosidgehalt hat die sehr reife Pflanze (Roth et al. 1994).

## **Convallaria majalis in der Volksmedizin**

Die Verwendung dieser Pflanze hatte in der Volksmedizin über Jahrhunderte Tradition und es ist noch nicht so lange her, dass mit dieser gebrochen wurde. Dass das Maiglöckchen lange Zeit sehr vielfältig angewendet wurde, beruht möglicherweise auch darauf, dass sie im Mittelalter renommierte Ärzte als Heilpflanze in Büchern anführen. Hieronymus Bock widmete der „Meyenblume“ einige Seiten in seinem „Kräuterbuch“ und lobt die „Krafft und Würckung“ wie folgt: „ Die holdselige Meyenblume seind allein nutzlich zebrauchen / wann sie ihren voll kömlichen geruch haben. Ein wasser darauß gebrandt / das brauchet man zu vilen Innerlich und Eusserlich / es werden dise blümlein warmer Qualitet sein / das kann man am geschmack abnehmen. Meyenblumen wasser / das etlich mal distilliert / und mit gutem starckem Wein eingebeitzt ist / bringet die sprach wider dienet sehr wol dem geschwunden / und ohnmechtig ist worden / jedes mal ein Löffel voll gedruncken. Ist auch gut (also genossen) für Grimmen / für Giff / stercket das Herz und Hirn / bringet

die verlorne Sinn wider zu recht...Der safft oder die blümlein gesotten / und die Brü davon gedruncken / ist gut für den Schlag / den Schwindel / Fallendesucht/ ... und dunckle augen“ (Bock 1595).

Abgesehen vom Einsatz als Heilmittel bei Herzbeschwerden, wurde es in der russischen Volksmedizin zur Heilung vielerlei weiterer Leiden verwendet. Nach Krebel wurde es gegen die Epilepsie eingesetzt. Pawlow setzte es gegen die Fallsucht ein, in dem er riet die frischen Blüten in einer Branntweinflasche anzusetzen und drei Monate stehen zu lassen. Aus diesem Getränk nahm dann der Erkrankte so viele Tropfen wie er Jahre alt war. Bei Flechten bereitete man eine Abkochung mit *Convallaria majalis* und wusch sich damit den Kopf. Frische Blüten mit Essig wurden zur Behandlung gegen Kopfschmerzen genommen. Die Wurzel wurde zur Fiebersenkung eingesetzt (Demitsch et al. 1968).

## **Convallaria majalis in der Medizin**

### ***Die Wirkung von Convallaria majalis auf das Herz***

Das am häufigsten in der Literatur beschriebene wirksame Kardiakum in *Convallaria majalis* ist Convallatoxin. Fromherz und Welsch untersuchten 1931 die Herzwirkung dieses Glykosids und stellten Folgendes fest: „Convallatoxin, ein neues kristallisiertes Glykosid aus *Convallaria majalis* von 3000–3500 F.D. pro Milligramm, zeigt Herzwirkungen, die es der Gruppe des Strophanthins zuordnen. Es bewirkt 1:500 000 bis 1:1 000 000 am Froschherzen durch Auswaschen reversiblen systolischen Stillstand und wirkt für die Katze bei intravenöser Injektion in Dosen von 0,077mg/kg tödlich. Ähnlich dem Strophanthin verschwindet das neue Glykosid aus dem Herzen innerhalb einiger Stunden.“ (Fromherz und Welsch 1931).

Lohmeyer berichtet in der „Die Medizinische 2“ 1953 und in der „Schweizerischen Apotheker-Zeitung“, dass Convallatoxin in einer Dosierung von 0,2 mg i.v. eine gute Wirkung bei Rechtsinsuffizienz des Herzens zeigt. Er sah Vorteile des Medikamentes durch den raschen Wirkungseintritt, der Herbsetzung des Sauerstoffverbrauchs und der Verbesserung der Herzdurchblutung. Weiters stellte er fest, dass das linksinsuffiziente Herz bei hoher Dosierung von 0,4 – 0,5 mg gut auf das Mittel

anspricht, empfahl bei Myokardschäden durch Infekte aber nur kleine Dosen von 0,1 mg zu geben (Lohmeyer 1954).

Heute wird Convallatoxin in der Kardiologie nicht mehr eingesetzt. Auch andere herwirksame Glykoside wie z.B. Digitoxin und Digoxin werden aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite nur mehr in Kombination mit anderen Therapeutika bei chronischer Herzinsuffizienz und bei gleichzeitigem Vorliegen mit supraventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt.

### ***Convallaria majalis in der Homöopathie***

Verwendet werden die blühenden Pflanzenteile für die Therapie von Herzinsuffizienz mit Ödemen, Basedowherz, Angina pectoris, Raucherherz, Herzarrhythmie, postinfektiöse und toxische Herzneurose (pharmazie.uni-frankfurt). Laut Verordnung (1994) des Bundesministers für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz betreffend anmeldepflichtige homöopathische Arzneispezialitäten darf bei Verwendung von Centesimalpotenzen die in Dezimalpotenz angegebene Grenzkonzentration D4 nicht überschritten werden.

## **Knollenblätterpilz**

Insgesamt gibt es vier verschiedene Knollenblätterpilzarten: Den grünen Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides* Fries), den Frühlingsknollenblätterpilz (*Amanita verna*), den weißen Knollenblätterpilz (*Amanita virosa* Fries) und den gelblichen Knollenblätterpilz (*Amanita citrina* mappa).

Der Frühlingsknollenblätterpilz und der weiße Knollenblätterpilz wachsen von Juni bis Oktober im Wald oder waldesnah. Der grüne Knollenblätterpilz hingegen wächst zwischen August und Oktober. Charakteristisch für ihn sind ein schmutzig-grüner bis weißlicher Hut mit einem Durchmesser von 5 bis 15 cm, weiße Lamellen und einer komplett oder teilweise in der Erde steckenden Stielknolle. Typisch ist auch die lappige, weiße Scheide, die die Stielknolle umgibt (Dauderer 1995).

Zu Vergiftungen kommt es dann, wenn Knollenblätterpilze mit dem Frauentäubling (*Russula cyanoxantha*), dem gefederten Grüntäubling (*Russula virescens*), dem Grünling (*Tricholoma flavovirens*), dem Wiesenchampignon (*Agaricus campester*), dem Waldchampignon (*Agaricus sylvaticus*) oder dem Anisegerling (*Agaricus abruptibulus*) irrtümlich verwechselt und verzehrt werden (Dauderer 1995). Der Knollenblätterpilz beeinträchtigt ein Pilzgericht geschmacklich nicht. Aufgrund der hohen Giftigkeit wird oft befürchtet, dass das Toxin an die Umgebung abgegeben werden kann. Daher wird häufig empfohlen, Pilze die gemeinsam mit dem Knollenblätterpilz in einem Gefäß transportiert wurden, ebenfalls zu entsorgen. Dafür gibt es aber keinen wissenschaftlichen Beweis. Vom Transport von Pilzen in Plastiksackerl ist grundsätzlich abzuraten, weil Pilze so zu „schwitzen“ beginnen und schneller verderben (Eyer 2004).

### ***Toxine und Toxizität des Knollenblätterpilzes***

Die wirksamen Toxine sind Amatoxine (alpha- und beta-Amanitin, cyclische Oktapeptide) sowie Phallatoxine (Phalloidin) und Virotoxine.

Bei einer Vergiftung mit dem Knollenblätterpilz kommt es zur Entwicklung des phalloiden Syndroms. Die Latenzzeit beträgt 5-16 Stunden (Dauderer 1995). Nach

zwei bis vier Tagen kommt es zu einer gastrointestinalen Phase, die sich in Form von kolikartigen Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfällen äußert. Komplikationen können sich dabei vor allem durch den hohen Flüssigkeitsverlust ergeben. Danach kommt es meist zu einer trügerischen Besserung. Nach einer weiteren Latenzzeit von 12 bis 24 Stunden kommt es dann aber zur hepato-renalen Phase in der sich Leber- und Nierenschädigungen zeigen (gifte.de). Durch das potente alpha-Amanitin kommt es zu einer Inhibition der RNA-Polymerase II und III, woraus eine Inhibition der mRNA- und tRNA-Synthese resultiert. Das wiederum führt zu einer Unterbrechung der Synthese von Enzymen, Proteinen und Apoproteinen. Die Folgen einer derartigen Proteinsynthesehemmung sind hepatozelluläre Fetteinlagerungen und Nekrosen (Grünhage et al. 2002).

Beim Erwachsenen haben 0,1 mg/kg KG Amanitin letale Folgen. Diese Dosis wird durch 30-50 g Pilz erreicht (Dauberer 1995).

### ***Repräsentanten der Hauptgruppen von Makrobestandteilen***

Während des vergangenen Jahrhunderts wurde *Amanita phalloides* von verschiedensten Gesichtspunkten her beleuchtet und untersucht. Dieser Basidiomycet biosynthetisiert mono- und bicyclische Peptide die aus seltenen Aminosäuren bestehen. Methyl- $\alpha$ -amanitin, Phalloidin und Antamanid sind repräsentativ für die Hauptgruppen der Makrobestandteile dieses Pilzes (Battista et al. 2000).

O-Methyl- $\alpha$ -Amanitin enthält eine Tryptathionin-Einheit mit einem Schwefelatom als Sulfoxid in R-Konfiguration. Dieses Schwefelatom bzw. dieses Sulfoxid ist vor einem deutlich hydrophoben Bereich positioniert. Durch Öffnen der C-S-Bindung kommt es zum Verlust eines Ringes, wodurch eine instabile Struktur mit einer gleichzeitigen Konformationsänderung entsteht. Diese Tatsache erklärt auch einen Aktivitätsverlust. Auf der anderen Seite befindet sich ein Ring mit hoch hydroxylierten Seitenketten, welche durch intramolekulare Wasserstoffbindungen stabilisiert werden.

Die Dipolmomente des Wasserstoffes tragen zur Löslichkeit in Lösungen mit hohen Dielektrizitätskonstanten bei. Die seitlichen Aminosäureeinheiten sind über den ganzen Rand verteilt und praktischer Weise weit genug entfernt, um ein

kugelförmiges Erscheinungsbild zu ergeben. Wieder finden sich hier Stabilisierungen durch Wasserstoffbindungen (Battista et al. 2000).

Phalloidin zeigt eine ähnliche Konformation wie das Methylderivat von  $\alpha$ -Amanitin mit einem deutlichen Heterocyclus. Auf einer der Seiten kommt es häufiger zu stereochemischen Änderungen, Änderungen der Gesamtenergie und Änderungen des Dipolmoments. Der Schwefel des Thioethers und des Tryptathionins (Tryptophaneinheit, die mit Cystein verbunden ist und die Brücke zu den Cyclopeptiden herstellt) nimmt aufgrund der ungepaarten Elektronen eine einzigartige Konformation an. Das beeinflusst das gesamte Molekül. Daraus resultiert die Änderung eines Seitenringes, welcher schräg zur Seite gebogen ist und die Tryptathionineinheit enthält (Battista et al. 2000).

Antamanid ist eine monocyclische Verbindung, welche aus 10 Aminosäuren und aromatischen Resten besteht. Zwei von ihnen kommen im inneren Bereich vor. Die ganze Konformation ist wenig planar bzw. vom planaren Typ ohne Faltung. Bestimmte Kationen können zu einer Abhängigkeit der Konformation vom Einbeziehungsgrad in den Hohlraum führen (Battista et al. 2000).

### ***Transport der Toxine in die Leber***

OATP (organic anion transporter protein) sind leberspezifische Transporter. Sie sind zuständig für den Transport einer ganzen Reihe von Medikamenten und Toxinen in die Leber.

Eine intraarterielle Injektion vom Phalloidin führt bei Mäusen zu Cholestase. Phalloidin wird dabei vom Oatp1b2-Protein in die Leber transportiert. Oatp1b2 ist das Ortholog von OATP1B1 bzw. OATP1B3. Bei Oatp1b2-Null-Mäusen (eine Züchtung der Oatp1b2 fehlt) führt eine Phalloidin-Injektion nicht zum Tod oder zu Vergiftungserscheinungen. Beim Versuch Phalloidin mit einem fluoreszierenden Stoff zu markieren, konnte festgestellt werden, dass Phalloidin in der Leber von Oatp1b2-Null-Mäusen nicht aufgenommen wird. Oatp1b2-Null-Mäuse reagieren aber genauso empfindlich auf  $\alpha$ -Amanitin wie herkömmliche Mäuse. Im Gegensatz zu Phalloidin wird  $\alpha$ -Amanitin bei der Ratte durch Ntcp und beim Menschen von OATP1B3 in die Leber transportiert (Hong Lu et al. 2008).

### ***Pathomechanismus des Leberversagens durch Amanitin***

Amanitine sind thermostabil. Besonders gut konnte bisher die durch Amanitin induzierte Hemmung der RNA-Polymerase charakterisiert werden. Amanitin führt zu Apoptose in primären humanen Hepatozyten, Hep3B- und HepG2-Zellen. Die Akkumulation von Wildtyp p53 HepG2-Zellen und primären humanen Hepatozyten wird durch Amanitin induziert. Unmittelbar danach werden Todesrezeptoren, CD95, TRAIL-R1, TRAIL-R2 und Caspasen aktiviert. Die Induktion der Apoptose durch Amanitin in primären humanen Hepatozyten, Hep3B- und HepG2-Zellen kann durch den Caspaseinhibitor ZVAD beinahe vollständig verhindert werden. Auch in p53-negativen Hep3B Zellen führt Amanitin zur Apoptoseinduktion und zur Aktivierung von Caspasen. Daraus kann man folgern, dass auch p53-unabhängige Signalwege involviert sind. P73 akkumuliert sowohl in primären humanen Hepatozyten, als auch in p53-negativen Hep3B-Zellen (Koch et al. 2007).

Der Wirkmechanismus von Amatoxin und die Beteiligung der Tryptathionineinheit wurden von Michelot et al. untersucht. Durch in vivo Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Silybin als leberschützende Substanz die Leberzytolyse senkt. In anderer Hinsicht reagiert Silybin mit drei Äquivalenten des stabilen freien Radikals DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picryl-Hydrazid). Alpha-Amunitin bindet an DPPH, woraus ein einziges Produkt entsteht. Die Struktur wurde mittels UV-Spektroskopie untersucht. Dabei konnten bemerkenswerte Veränderungen des charakteristischen Chromophors festgestellt werden, welche typisch für die Tryptathionin-Gruppe sind. Daraus folgt, dass die reaktive Seite des Toxins in die Bindung freier Radikale miteinbezogen ist und dass sich die Lokalisation der Toxinseite höchstwahrscheinlich in unmittelbarer Nähe der Tryptathionineinheit befindet oder sogar selbst diese Einheit sein könnte (Michelot et al. 1996).

### ***Fallberichte einer Knollenblätterpilzvergiftung***

Die meisten in der Literatur beschriebenen Fälle berichten über den bereits bekannten Komplikationsverlauf von Intoxikationen mit *Amanita phalloides*, wie Organversagen (Leber- und Nierenversagen) bzw. Multiorganversagen oder

Enzephalopathie. Externe Begleitumstände können aber durchaus andere Komplikationen zu Folge haben.

### **Auswirkungen einer Vergiftung auf das Ungeborene Kind**

Nach einer Pilzmahlzeit zeigten eine Frau, ihr Ehemann und ihr Schwager Vergiftungssymptome. Die Frau war in der 38. Woche schwanger und es stellte sich heraus, dass sie sich eine mittelschwere Amatoxin-Vergiftung zugezogen hatte. Die Ergebnisse des Labors ergaben AST max. 863 U/l und ALT 1051 U/l. Zwei Tage nach der Intoxikation wurde ein Kaiserschnitt gemacht. Das Neugeborene zeigte keine Vergiftungssymptome. Lediglich die Leberenzyme waren kurzfristig erhöht. Der Ehemann und der Schwager der Frau verstarben an der Vergiftung. Acht Tage nach der Geburt konnten Mutter und Kind gesund entlassen werden (Wacker et al. 2006).

Ein anderer Fall beschreibt die Intoxikation einer Frau in der 28. Schwangerschaftswoche. Sie hatte ebenfalls mit der Familie Pilze gegessen. Da am nächsten Tag Vergiftungssymptome wie Durchfall und Erbrechen auftraten, suchten sie ein Krankenhaus auf. Die schwangere Frau wurde mit Antibiotika und Silybin behandelt. Zusätzlich wurde das Ungeborene mit einer Lungenreifungstherapie (Betamethason) behandelt. Die Intoxikation hinterließ weder für die Mutter noch für das ungeborene Kind ernsthafte Folgen (Schleufe und Seidel 2003).

Aus dem Verlauf beider Fälle kann man schlussfolgern, dass eine mittelschwere Vergiftung mit dem Knollenblätterpilz keine wesentlichen Schädigungen beim Ungeborenen verursacht (Wacker et al. 2006).

### **Seltene Komplikation bei der Knollenblätterpilzvergiftung**

Phallotoxin (bicyclisches Heptapeptid) spielt üblicher Weise bei einer Vergiftung mit dem Knollenblätterpilz eine untergeordnete Rolle, da es, wie Tierversuche zeigten, nur bei Injektion hepatotoxisch wirkt. Durch die Bindung von Phallotoxin an inaktives F-Aktin kann es zu Integrationsstörungen von Zellmembranen kommen. Diese Tatsache ist möglicherweise der Grund für die anfängliche gastrointestinale Phase

der Knollenblätterpilzvergiftung. Bei einer Phallotoxinintoxikation und dem gleichzeitigen Befund eines dilatierten Kolons kann es zur Entstehung eines toxischen Megakolons kommen. Eine derart seltene Komplikation einer Intoxikation beschreiben Eyer und Mitarbeiter (2004) im Rahmen eines Fallberichtes in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift.

Ein 71-jähriger, 180 cm großer, 122 kg schwerer Mann kam Sommer 2003 ins Klinikum rechts der Isar, da er nach einer Pilzmahlzeit Symptome entwickelt hatte. Bedauerlicher Weise hatte er 3 Knollenblätterpilze für Wiesenchampignons gehalten. 7,5 Stunden nach der Mahlzeit erbrach er einige Male und entwickelte eine schmerzhafte, wässrige Diarrhö. Eine Therapie mit Antibiotika (Penicillin) und Silibinin (Legalon®) wurde sofort eingeleitet.

Die klinisch-chemischen Untersuchungen 42 Stunden nach der Mahlzeit zeigten folgendes Bild (Normalwerte in den Klammern):

Kreatinin 1,9 mg/dl (0,7 – 1,3 mg/dl)

Gesamt-Bilirubin 2,7 mg/dl (<1,2 mg/dl)

GOT 1880 U/l (<18 U/l)

GPT 2382 U/l (<23 U/l)

LDH 3420 U/l (80 – 240 U/l)

Quick 50% (70 – 120%)

Der Amanitinspiegel im Urin 44 Stunden nach dem Essen betrug 23 µg/l und befand sich somit in einem deutlich positiven Bereich. Nach 60 Stunden wurde Quick-Wert nochmals ermittelt und erreichte das Minimum von 25%.

Folgende Transaminasehöchstwerte wurden festgestellt: GPT 4227 U/l (<23 U/l), GOT 2742 U/l (<18 U/l). Der maximale Serum-Kreatininwert wurde bei 3,1 mg/dl (0,7 – 1,3 mg/dl) gemessen.

Zusätzlich zur Antibiotikatherapie mit Cefuroxim und Silibinintherapie wurde für eine Rehydratation mit insgesamt 8 l Kristalloiden gesorgt. Ergänzend wurden Kohle und Glaubersalz verabreicht. Laborchemisch konnte bald eine Verbesserung des Leberparenchymschadens festgestellt werden, jedoch hatte der Patient weiterhin 12-15 wässrige Stühle pro Tag. Durch eine koloskopische Probenentnahme und Stuhlanalysen konnte eine Besiedelung mit pathogenen Keimen im Darm

ausgeschlossen werden. Clostridium difficile-Toxin A konnte nicht nachgewiesen werden. Da trotz der Therapie mit Antidiarrhoika nicht die gewünschte Verbesserung eintrat, wurde eine Ileokoloskopie durchgeführt. Der Befund ergab Sigmoidpolypen und eine Pankolitis mit durchgehend geröteter Schleimhaut des gesamten Darmes. Histologisch wurde eine ulzerierende, teils floride Kolitis mit ausgeprägter Regeneration und partieller Atrophie ohne Hinweis auf ein spezifisches Entzündungsbild festgestellt. Die Kolonschleimhaut wies Ödeme auf. In der Lamina propria konnte ein lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat festgestellt werden. Der Versuch, eine Verbesserung durch parenterale Ernährung, systemische Steroidtherapie und die topische Anwendung von Mesalazin zu erreichen, schlug fehl. Die Herzfrequenz des Patienten war deutlich erhöht (125/min) und er hatte Fieber (38,6 °C). Das Abdomen war massiv gebläht. Darmgeräusche konnten nur spärlich festgestellt werden. Da bis zu 6 cm dilatierte Dünndarmschlingen und bis zu 8 cm dilatierte Dickdarmschlingen festgestellt wurden, legte man eine Dekompressionssonde für einen Zeitraum von 3 Tagen. Im weiteren Verlauf fühlte der Patient eine Verbesserung und auch die Entzündungszeichen waren nur mehr leicht erhöht. Nach 30 Tagen stationären Aufenthaltes konnte der Patient entlassen werden (Eyer et al. 2004).

### ***Therapie einer Knollenblätterpilzintoxikation***

Im Verdachtsfall auf eine Knollenblätterpilzvergiftung wird üblicherweise eine Therapie mit Kohle, Glaubersalz, Silibinin und Antibiotika eingeleitet. Bedeutsam ist natürlich auch die Rehydratation. Die einzige kurative Therapieoption bei einem fulminanten Leberversagen ist die rechtzeitige Lebertransplantation (Eyer et al. 2004; Dauderer 1995).

### **Antidot Silibinin**

Das Flavonoidderivat Silibinin oder Silybin wird aus der Frucht der Mariendistel (Silybum marianum) gewonnen. Aufgrund der leberschützenden und leberentgiftenden Wirkung der Mariendistel wird diese Pflanze seit langem in der Medizin und Volksmedizin eingesetzt. In Österreich sind verschiedenste Produkte mit

Mariendistelextrakt in Kapselform (Apihepar<sup>®</sup>, Apozema<sup>®</sup>, Ardeyhepan<sup>®</sup>, Biogelat<sup>®</sup>, Boernosan<sup>®</sup>, Galstena<sup>®</sup>, Hepabene<sup>®</sup>, Hepar-Pasc<sup>®</sup>, Leberschutz-Dragees<sup>®</sup>, Legalon<sup>®</sup>, Sanhelios<sup>®</sup>), als Tropfen (Vensa<sup>®</sup>, Venodri<sup>®</sup>I, Phoenix<sup>®</sup>, Pascopankreat<sup>®</sup>, Lymphdiaral<sup>®</sup>, Holen-Complex<sup>®</sup>, Gracil<sup>®</sup>, Hamemelis<sup>®</sup>, Galstena<sup>®</sup>, Biostrath<sup>®</sup>) oder Tee (Sidroga<sup>®</sup> Leber-Galle-Tee) erhältlich. Einige der Produkte sind für den unterstützenden Einsatz bei Fastenkuren und Diäten gedacht. Häufig wird die Mariendistel in den Produkten mit Artischocke kombiniert, um die Leberentgiftung zu steigern (MEDIS Intranet-KH<sup>®</sup>).

LEGALON<sup>®</sup> (70 mg Kapseln) und LEGALON SIL<sup>®</sup> (Trockensubstanz zur Infusionsbereitung, eine Ampulle enthält 50 mg Silibinin), beides Produkte der Fa. Madaus GmbH, werden als Lebertherapeutikum bei toxischen Leberschäden bzw. zur unterstützenden Behandlung chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen und Leberzirrhose in Österreich eingesetzt. Durch Silibinin wird der enterohepatische Kreislauf von Amatoxinen unterbrochen. Es kommt zu einem Aufnahmestopp der Amatoxine in die Leberzellen. Zusätzlich wird die Bildung ribosomaler RNA stimuliert, woraus eine Steigerung der Synthesekapazität der Leberzellen resultiert. Mit der Silibinintherapie sollte ehest möglich nach der Intoxikation begonnen werden, selbst wenn nur der Verdacht besteht, dass es sich um eine Knollenblätterpilzvergiftung handeln könnte. 20 mg/kg KG Silibinin pro Tag werden im Vergiftungsfall empfohlen (toxcenter.de).

## Tollkirsche, *Atropa Belladonna* L.

Der englische Name der Tollkirsche „Deadly night shade“ deutet schon an, dass diese Pflanze zur Familie der Solanaceae (Nachtschattengewächse) gehört. Beheimatet ist sie in Vorderasien und in Mittel- und Südeuropa (Frohne und Dietrich 2002). Die krautige Staude wird eineinhalb Meter hoch und wächst in Laubwäldern und am Waldesrand. Die Blätter sind groß, dunkelgrün, ganzrandig und oval. Die Blüten befinden sich auf einem Stiel, sind glockenförmig und braunrot. Die schwarzen, glänzenden Früchte trägt die Pflanze von August bis September. Sie werden in etwa so groß wie Kirschen. Die Tollkirsche riecht kaum (Roth et al. 1994). Der Geschmack wird als leicht bitter beschrieben, wobei der Genuss relativ schnell ein trockenes Gefühl im Mund auslösen soll, als hätte man Papier im Mund.



*Atropa Belladonna*

Vor 1819 interessierten sich vor allem die Leute für *Atropa Belladonna*, die vorhatten das Gift als Waffe einzusetzen. Das wissenschaftliche Interesse für die Pflanze wurde geweckt, als man vermutete, dass sie der Medizin von Nutzen sein könnte.

1819 wurde erstmals das Wirkprinzip von Brandes bekannt gegeben, obwohl erst Mein, ein deutscher Pharmazeut, 1833 den Wirkstoff in reiner Form isolieren konnte. Zuvor hatte Dr. Runges, ein Professor der Universität Berlin, eine Methode beschrieben, um das narkotische Prinzip von *Atropa Belladonna*, *Hyoscyamus niger* und *Datura stramonium* festzustellen. Die Methode war einfach und plump, sie bestand darin, den Magen oder die Eingeweide von mit diesen Pflanzen vergifteten Tieren zu kochen, den wässrigen Auszug bis zur Konsistenz eines Extraktes zu verdampfen und es mit einem Kamelhaarpinsel in das Auge eines Tieres zu streichen. Später fand man bessere und feinere Mittel um das Alkaloid zu isolieren. Man extrahierte mit angesäuertem Alkohol, filtrierte die Flüssigkeit und beseitigte mit Ether Fett und andere Fremdstoffe. Schließlich wurde die übrig gebliebene Flüssigkeit mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht oder hydratisiert und mit Chloroform behandelt welches das freigesetzte Alkaloid herauslöste. Das Chloroform wurde entfernt. Danach wurde abgetrennt und verdampft und Atropin wurde rein gewonnen (Lancet 1902).

### ***Toxine und Toxizität von Atropa Belladonna***

Bedeutsame Inhaltsstoffe der Tollkirsche sind Hyoscyamin (Tropanalkaloid, Tropein), Atropin und Scopolamin. Weiters enthält die Pflanze Flavonoide in Stiel, Blatt, Blüte und Frucht. Cumarinderivate wie Scopoletin finden sich in allen Pflanzenteilen (Frohne und Dietrich 2002). Hyoscyamin, das Racemat Atropin und Scopolamin zählen zu den Tropanalkaloiden bzw. zur Gruppe der Tropeine. Tropanalkaloide zeichnet ein Tropangrundkörper aus. Bezogen auf die N-Brücke trägt dieser Körper in Stellung 3 eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständige Hydroxygruppe. Die Hydroxygruppe kann mit einer Alkyl-, Aryl- oder Alkarylcarbonsäure oder aber auch mit einer heterocyclischen Säure verestert sein. Solche Ester werden als Tropeine bezeichnet. Tropeine können bei oraler Einnahme die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke passieren. Ebenso gehen sie in die Muttermilch über. 30 min. nach der Einnahme beginnen sie zu wirken. Abhängig von der Dosierung dauert die Wirkung drei bis sechs Stunden an (Teuscher 1997).

Alle Pflanzenteile der Tollkirsche sind giftig. Die Einnahme von 3-4 Beeren ist für Kinder tödlich. Die letale Dosis wird bei einem Erwachsenen bei 10-12 Beeren

erreicht (Roth et al. 1994). Zu Intoxikationen durch die Tollkirsche kommt es hauptsächlich bei kleinen Kindern, die die schwarzen Früchte naschen oder bei Erwachsenen mit suizidaler Absicht. In der Literatur werden aber auch Fälle beschrieben, in denen die meist jugendlichen Personen die Tollkirsche als Rauschmittel bzw. Halluzinogen missbrauchen. Recherchen auf diversen Foren mit einschlägiger Thematik haben dies bestätigt. Zwar wird auf Internetseiten, die als Suchtgiftprävention gedacht sind, vor dem Missbrauch von Giftpflanzen als Halluzinogen gewarnt, indem darauf hingewiesen wird, dass die Nebenwirkungen stärker sind als der Rausch, jedoch findet sich auf den gleichen Seiten aber auch gleich die Anleitung für die Zubereitung. Vergiftungen aufgrund einer Atropin-Kontamination eines Lebensmittels ereignen sich zwar selten, bedauerlicher Weise sind dann aber meist mehrere Personen betroffen.

## **Atropin**

Das in allen Nachtschattengewächsen enthaltene Atropin blockiert die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren. Es hat eine erregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem (Moeser und Martens 2005). Atropin blockiert die Erregungsübertragung von postganglionären parasympathischen Nervenfasern auf die Erfolgsorgane. Das führt zu einer peripheren Symptomatik (Mydriasis, Mundtrockenheit, Tachykardie, Hautüberwärmung, Blasenatonie) des anticholinergen Syndroms. Bei einer Dosis von über 5 mg Atropin kommt es zum Delirium und zu einer Hyperthermie. Höhere Dosen haben eine Atemdepression bzw. den Tod zu folge (Heindl et al. 2000).

## **Scopolamin**

Scopolamin wirkt als kompetitiver Antagonist des Acetylcholins. Geringe Dosen können die muscarinischen Rezeptoren blockieren. Hohe Dosen wirken zentral lähmend und blockieren die nikotinischen Rezeptoren. Durch Scopolamin wird die Willenskraft stark beeinträchtigt. Die betroffenen Personen sind halbwach, können aber denken und sprechen (Moeser und Martens 2005).

## **Hyoscyamin**

Abgesehen von der Tollkirsche findet sich Hyoscyamin in Bilsenkraut, Stechapfel, Alraune und Engelstrome. Im Organismus wird Hyoscyamin in die racemische Form Atropin umgewandelt.

### ***Fallberichte von Vergiftungen mit Atropa Belladonna***

#### **Vergiftung eines Kindes mit Atropa Belladonna**

Eine genaue Beschreibung der Symptome einer Tollkirschenvergiftung beinhaltet der Fallbericht eines sechs Jahre alten Buben, der am 2. August 1894 um 13.15 Uhr ins Kinderkrankenhaus Victoria Hospital gebracht wurde. Zu Mittag war er von zu Hause weggegangen und um 13.10 Uhr wurde er von einigen Kindern zurückgebracht, die erzählten er sei auf den Kopf gefallen. Der Bub befand sich in einem delirischen, sehr ruhelosen Zustand. Die Bewegungen waren ruckartig und unerwartet. Er konnte stehen und ein bisschen gehen, insgesamt war er aber sehr unkoordiniert. Beide Pupillen waren erweitert und reagierten nicht auf Licht. Die Haut war trocken und schien zu jucken, denn er kratzte sich ununterbrochen. Er ärgerte sich, weil er sich gestört fühlte. Seine Mutter nahm er nicht wahr. Externe Verletzungen konnten nicht gefunden werden. Die Geschichte des vorangegangenen Sturzes wurde somit ausgeschlossen und eine Vergiftung mit Atropa Belladonna wurde als wahrscheinlich angesehen.

Aus dem Magen konnten in etwa ein halbes Dutzend Tollkirschenbeeren und zahlreiche Samen entfernt werden. Im Magen wurde kein Essen gefunden. Trotz der Kämpfe mit dem Patienten wurden die Magenspülungen fortgesetzt, bis Wasser ohne Samen zurückkam. Die nächsten Stunden lag er ruhig im Bett und schien sehr erschöpft zu sein. Um 17 Uhr setzte er sich auf und schluckte ein bisschen Proteinlösung, was mit einigen Schwierigkeiten verbunden war. Wasser verweigerte er. Am Abend wurde er sehr rastlos und fiel einige Male beinahe aus seinem Kinderbett. Er starrte vor sich hin, wobei seine Augen weiter entfernte Objekte zu fokussieren schienen. Menschen, die vor ihm oder nahe bei ihm standen, nahm er nicht wahr. Die Pupillen blieben erweitert. Wenn man ihn sorgfältig betrachtete, konnte man erkennen, dass er in seinem Delirium die Geschehnisse des Vormittags

durchging. Nachdem er misstrauisch in alle Richtungen geschaut hatte, streckte er die Hand nach dem Kopfende seines Bettes und schien etwas zu pflücken; er schaute in seine Hand, als würde er den vermeintlichen Inhalt seiner Hand prüfen und führte sie dann zum Mund. Dann kaute und schluckte er. Plötzlich griff er mit der Hand zu seiner Nase als würde er daran riechen und tat dann so als würde er etwas ausspucken. Wieder schien er etwas aufzuheben, was er dann durch die Luft zu werfen und wieder aufzufangen schien. Er rief die Namen seiner Freunde und machte Bemerkungen wie „Hast du sie? Du hast gesagt das wären nicht Kirschen. Enthalten sie Steine? Gib mir eine zum Probieren. Iß sie oder ich erzähle es deiner Mutter.“ Dann machte er den Eindruck als wäre er sehr glücklich. Seine Haut war trocken und seine Sprache verriet, dass sein Mund ebenfalls sehr trocken war. Sein Gesicht war sehr gerötet, jedoch hatte er keinen Ausschlag.

Der Puls betrug 120, war regelmäßig, aber schwach tastbar. Er urinierte einige Male bewusst, aber die Blase blieb aufgetrieben. Umschläge brachten ihm Erleichterung. Nach einer Injektion von 6.479891 mg Morphin schlief er einige Stunden. Am nächsten Morgen kam er wieder zu Bewusstsein. Er konnte Fragen beantworten, aber seine Antworten waren noch verworren. Die Pupillen waren noch geweitet, aber sie reagierten schon ein wenig auf Licht. Der Stuhl enthielt einige Samen, aber keine Beeren. Am folgenden Tag schien er wieder in Ordnung zu sein. Der Patient zeigte den Weg den er gegangen war und die Beeren die er gegessen hatte. Der Verdacht auf Atropa Belladonna bestätigte sich somit (Schofield et al. 1895).

### **Tollkirschenvergiftung mit suizidaler Absicht**

Einen kürzer zurückliegenden Fall einer Vergiftung mit Atropa Belladonna beschreiben Heindl et al. Eine 55 jährige Lehrerin wurde mit dem Krankenwagen ins Spital gebracht. Der Ehemann der Frau berichtete, dass sie nach einem Spaziergang, den sie alleine unternommen hatte, zu Hause zunehmend verwirrt wirkte und schläfrig und kooperationsunfähig geworden war. Der erste Verdacht fiel auf einen Hitzeschlag, weil es an dem Tag des Vorfalles ausgesprochen heiß gewesen war. Die Patientin hatte Fieber (37,8 °C), eine Herzfrequenz von 130/min und einen Blutdruck von 130/95. Ein tachykarder Sinusrhythmus von 122/min bei Linkslagetyp lag vor. Da der Grund für die Somnolenz nicht klar war, wurden der Patientin 1000 Einheiten/h i.v. Liquemin und eine Sterofundin<sup>®</sup>-Infusion verabreicht.

Die Patientin sprach nicht, reagierte aber auf Ansprachen mit Blickkontakt. Die Pupillen waren erweitert und rund, reagierten aber auf Licht. Ausgeschlossen wurden Meningismus, kardiopulmonale Insuffizienz und Defizite der Hirnnerven. Die Differentialdiagnosen lauteten daher basiläre Insuffizienz oder psychogener Ausnahmezustand.

Der klinisch-chemische Befund ergab ein normales Blutbild, lediglich eine Makrozytose (MCV 101 fl) und eine Hyperchromatose (MCH 34 pg) konnten festgestellt werden. Der CRP-Wert war mit 10 mg/l leicht erhöht. Die Patientin wies eine geringe Hypoxie und eine geringe Alkalose (pH 7,483, pO<sub>2</sub> 88,3 mmHg, pCO<sub>2</sub> 35,5 mmHg, SO<sub>2</sub> 97,5%, BE 5,1 mmol/l) auf.

Zehn Stunden später war die Patientin wach, unruhig, konnte nicht konkret auf Fragen antworten und machte unkoordinierte Bewegungen. Das Gesicht war gerötet, die Pupillen waren beidseitig stark erweitert, rund und reagierten nur schwach auf Licht. Ein zwei Querfinger oberhalb der Symphyse stehender Harnblasenpol wurde festgestellt. Die Herzfrequenz betrug 130/min, der arterielle Blutdruck 160/100 mmHg.

Nach Feststellung dieser Symptomatik wurde auf ein anticholinerges Syndrom geschlossen und eine Vergiftung mit atropinhaltigen Pflanzen wurde in Betracht gezogen. Der Patientin wurden umgehend 2 mg Physostigminsaliicylat verabreicht. 10 Minuten später war sie ansprechbar und voll orientiert. Den Konsum atropinhaltiger Pflanzen stritt sie ab. Da die Patientin immer wieder unruhig wurde, verwirrt und leicht erregbar war und unwillentliche Bewegungen vollzog, wurden die Physostigminsaliicylat-Gaben fortgesetzt.

Der toxikologische Befund der Urinprobe ergab nach Analyse durch Gaschromatographie/Massenspektrometrie ein Atropinfragment mit einer molaren Masse von 271. Der Patientin wurden daher 50 g Kohle und 20 g Natriumsulfat verabreicht.

Am zweiten Tag des Krankenhausaufenthaltes war die Patientin wach, euphorisch und es schien als würden ihre Gedanken immer wieder abreißen. Sie schilderte

jedoch, dass sie seit Jahren an Depressionen gelitten und bei dem Waldspaziergang einen Suizidversuch mit 8-10 Tollkirschen unternommen hatte.

Von der Tollkirschenvergiftung erholte sich die Patientin dank Physostigmin rasch und konnte nach Hause entlassen werden. Eine ambulante Wiedervorstellung in einer psychiatrischen Klinik wurde vereinbart (Heindl et al. 2000).

### ***Kontamination durch Atropin in Beinwelltee***

1989 wird in „The Lancet“ von mehreren Fällen der Teekontaminationen berichtet. Der Genuss von Beinwelltee hatte bei Patienten Symptome einer Tropanalkaloidvergiftung hergerufen.

Bei zwei Fällen war eine Behandlung im Krankenhaus nötig. Diese beiden Fälle hatten sich 1981 und 1984 in Toronto ereignet.

Der Tee, den die Patienten brachten, wurde analysiert. Das Ergebnis der Untersuchung des angeblichen Malventees offenbarte das Vorhandensein von Atropa Belladonna-Beeren im Inhalt. Gaschromatographie / Massenspektrometrie - Analysen ergaben, dass die meisten Packungen im Wesentlichen reines Belladonna enthielten, wobei der prozentuelle Anteil an Hyoscyamin größer war als 0,3 %. L-Hyoscyamine, das Haupttropan von Belladonna, kann bei dieser Analyse aber nicht von dem weit geringern Bestandteil dl-Hyoscyamin unterschieden werden.

Man nahm zwar an, dass die Vergiftungen durch Atropa Belladonna hervorgerufen worden waren, räumte aber ein, dass die Kontamination auch durch Datura stramonium oder Hyoscyamus niger entstanden sein könnten.

Atropa Belladonna- und Datura-Blätter beinhalten ähnliche Tropan-Konzentrationen (mehr als 0,25%). Werte höher als 0,1 % schließen den schwarzen Nachtschatten aus. Vergiftungen durch den schwarzen Nachtschatten verursachen zudem starken Speichelfluss und können auch so von Vergiftungen durch Atropa Belladonna oder dem Stechapfel unterschieden werden (Awang und Kindack 1989).

## ***Therapiemaßnahmen im Vergiftungsfall und Antidottherapie***

Im Vordergrund steht immer der Erhalt von Vitalfunktionen. Bei extensiven Bewegungsdrang oder anhaltenden Krämpfen und Myoklonien werden Benzodiazepine zur Beruhigung verabreicht.

Eine Therapie mit Physostigmin (Anticholinium<sup>®</sup>), einem Indolalkaloid aus dem Samen der Kalabarbohne, beseitigt oft die gesamte Symptomatik, wird aber nur verabreicht, wenn es sich um ein schweres, therapieresistentes zentrales anticholinerges Syndrom handelt (kup.at; Dinkel und Bedner 2001). Da es zu cholinergen Krisen nach einer ausgeprägten Bradykardie kommen kann, werden weitere Physostigmingaben nur unter intensivmedizinischer Überwachung und andauernder psychotischer Symptomatik verabreicht. Die Dosierung bei einem Erwachsenen beträgt 2 mg über 10-30 min. i.v. (Möser und Martens 2005). Physostigmin bindet mit einem Carbaminsäurerest kovalent an das aktive Enzymzentrum und hemmt so die Cholinesterase-Isoenzyme (Main und Hastings 1966; O'Brien 1968). Die Bindung an das aktive Zentrum kann hydrolytisch gespalten werden. Die Hemmung der Cholinesterasen durch Physostigmin ist also reversibel (Heindl et al. 2000). Physostigmin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und kann so als Antagonist von muskarinischen Rezeptor-Antagonisten wirken. Es behebt daher sowohl die zentrale, als auch die periphere Symptomatik der Vergiftung (Duvoisin und Katz 1968).

## ***Atropin in der Medizin***

Im 20. Jhdt. wurden intensive Forschungen betrieben um weitere Einsatzmöglichkeiten von Atropin in der Medizin zu finden. Unabhängig davon, ob diese gefunden wurden oder nicht, warfen die Studien neues Licht auf die Wirkung von Atropin.

Die unterschiedliche Wirkung von Atropin und Hyoscin (Scopolamin) auf die Gehirnfunktionen ließen darauf schließen, dass ihre pharmakologischen Wirkungen kaum identisch sein können. Meyers und Abreu verglichen die zentralen und peripheren Effekte von Atropin, Hyoscin und einigen anderen atropinähnlichen Komponenten. Bei Studien über die Effekte der Komponenten der Atropingruppe auf den Darm fanden sie heraus, dass keines der synthetischen Medikamente, außer

Homatropin (Derivat von Atropin), verglichen werden kann mit der Fähigkeit von Atropin eine vollständige und anhaltende Bewegung des Dickdarms zu bewirken. Die Auswirkungen der Komponenten auf das Gehirn sind in Abhängigkeit von der Dosis biphasisch. Kleine Dosen produzieren nur Lethargie. Bei höheren Dosen kommt es zu Hyperpnoe, Erregung, motorischer Schwäche und Schläfrigkeit. Bei gewissen Dosen kommt es zu anhaltender Erregung, welche bei Hyoscin (Scopolamin) 40 Minuten, bei synthetischen Medikamenten kürzer andauern kann. Meyers und Abreu betonten, dass es außer der unterschiedlichen Potenz keine Unterschiede zwischen Atropin und Scopolamin gäbe, was sie durch die verschieden hohen Dosen, die benötigt wurden um die gleichen Effekte zu erzielen, als bestätigt ansahen (Meyers und Abreu 1952).

Obwohl Atropin und Scopolamin auf die selbe Art auf das periphere autonome Nervensystem wirken, gibt es quantitative Unterschiede und besondere Gegensätze in Bezug auf das Ansprechen verschiedener Gewebe auf die beiden Medikamente. Auf Herz, Darm und Bronchien wirkt Atropin länger und stärker. Scopolamin hat eine stärker hemmende Wirkung auf Iris, Ziliarkörper und bestimmte sekretomotorische Fasern (Schweiß-, Speichel-, Bronchialdrüsen) (Lancet 1952).

Bei einer ärztlich durchgeführten Reanimation ist die Gabe von 3 mg Atropin i.v. mitunter vorgesehen (ERC 2010).

### **Atropin in der Augenmedizin**

Die Wirkung von *Atropa Belladonna* bzw. Atropin auf die Augen ist die am längsten bekannte. Lawrence verwendete 1825 den ausgepressten Saft der Blätter und den eingedickten Sud. Er massierte den feuchten Auszug über der Stirn ein oder tropfte eine Lösung bestehend aus dem Pflanzenextrakt und destilliertem Wasser ins Auge. Letztere Methode beschrieb er als am effizientesten, wobei er empfahl drei oder vier Tropfen zwischen die Lider zu tropfen. Von der Methode war er vor allem deshalb so begeistert, weil sie den Patienten kaum beeinträchtigte und überaus schnell wirkte. Bei Verwendung des Extraktes empfahl er, um eine raschere Wirkung zu erzielen, diesen bis zur Konsistenz von Honig einzureduzieren und ihn auf das Oberlid, die Augenbrauen und die Stirn aufzubringen.

Für eine maximal rasche Wirkung empfahl er beide Methoden zu kombinieren. Er beobachtete, dass es durch Atropa Belladonna zu einer Vergrößerung der Pupillen bzw. zu einer Kontraktion der Iris kommt und folgerte, dass die Kontraktion Aussagen über den Gesundheitszustand der Iris gibt. Der Effekt der Pupillenerweiterung ließe sich in etwa einer halben Stunde reproduzieren und dauere anschließend einige Stunden bis einige Tage. Ausdrücklich warnte er davor, dass die Patienten durch die Behandlung undeutlich sehen und die Pupille zu viel Licht durch lassen würde, diese Nebenwirkungen aber auch wieder nach Abklingen der Toxinwirkung vollkommen verschwinden würden. Hyoscyamus verwendete er nicht als Atropinquelle, da er fand, dass es auf die Iris weniger stark wirkt als Atropa Belladonna (Lawrence 1825). Atropin wurde in der Augenmedizin sehr lange eingesetzt. Heutzutage wird Atropin in der Augenheilkunde nur noch in ausgewählten Fällen verwendet, da aufgrund der langen Halbwertszeit und der Potenz ein hoher Anteil an unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Substanzen wie Tropicamid oder Cyclopentolathydrochlorid auftritt.

### **Atropin als Antidot**

Atropin wird als Antidot gegen Insektizide der Organophosphatgruppe sowie Nervengifte eingesetzt. Es wirkt dabei als Parasympatholytikum. Durch Atropinsulfat werden die muskarinartigen Wirkungen von Cholinesterasehemmern und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien ausgeschaltet (MEDIS Intranet-KH®). Während es für Erwachsene genaue Richtlinien bezüglich Einsatz und Dosierung von Atropin als Antidot gibt, fehlen diese für den Einsatz bei Kindern. Die mögliche Verwendung von Nervengiften bei einem Terrorangriff gegen die Zivilbevölkerung stellt deshalb vor allem für Kinder eine Bedrohung dar, weil sich potentiell lebensrettende Behandlungen massiv verzögern können wenn internationale standardisierte Leitlinien fehlen (Sandilands et al. 2009).

In Österreich gibt es Atropin als Atropinsulfat in Ampullenform, wobei jede Ampulle 0,5 mg Wirkstoff enthält.

## Abstract

In meiner Arbeit bin ich auf die Problematik von Intoxikationen eingegangen und habe diese von verschiedenen Seiten beleuchtet.

Die von mir in der Arbeit verwendeten Daten der Statistik Austria besagen, dass es zwar selten, aber doch immer wieder zu Todesfällen durch Intoxikationen mit Schädlingsbekämpfungsmittel kommt. In den Jahren 2001 bis 2008 mussten insgesamt zwei Personen aufgrund einer Strychninvergiftung im Krankenhaus stationär versorgt werden. Im gleichen Zeitraum erlitten durchschnittlich 42 Österreicher pro Jahr eine behandlungsbedürftige Pilzintoxikation. Im Durchschnitt wurden jährlich 12 Menschen im Krankenhaus versorgt, weil sie giftige Pflanzen oder Teile davon gegessen hatten.

Von akuten Melamin- und Dioxinintoxikationen, die vergleichbar wären mit dem Fall Viktor Yushchenko oder den Katastrophen in China, Vietnam oder Seveso, sind die Österreicher glücklicherweise bis dato verschont geblieben.

Kontinuierliche Lebensmittelkontrollen sowie Kontaminationsmessungen und die damit verbundene Einhaltung von Grenzwerten können chronische Intoxikationen vermindern. Die Zahl der Strychninvergiftungen konnte durch Einführung des Strychninverbotes verringert werden.

Staatliches Engagement ist aber auch in Bezug auf periodisch auftretende Intoxikationen mit heimischen Pflanzen nötig. Präventiv wären Informationsvermittlung und Aufklärungsarbeit vor der jeweiligen Blühzeit sinnvoll. Wie auch immer, eigenverantwortliches Handeln seitens des Konsumenten ist aber unabdingbar.

## **Abstract**

In this paper I show the problems occurring in case of intoxication.

Data provided by the Statistik Austria show that pesticide intoxication related deaths occur regularly even though it is a small number. From 2001 to 2008 in total two people received an inpatient treatment due to a strychnine intoxication. During the same period as an annual average from 2001 to 2008 42 people were treated because of mycetism and twelve people were treated in hospital for eating (parts of) poisonous plants.

No melamine or dioxine related intoxications, comparable to the case Viktor Yushchenko or the disasters in China, Vietnam or Seveso, have been reported for Austria so far. Persistent food controls resulting in maintaining the limit values help to prevent chronic intoxications. The number of strychnine related intoxications decreased since the ban of strychnine. Governmental acting is needed regarding periodically occurring intoxication caused by indigenous plants. Information and awareness training before the anthesis is needed. Nevertheless a responsible consumer acting is indispensable.

### Quellenangaben aus Büchern, Zeitungen/Zeitschriften und Fachjournalen:

Allen L M, Briggie T V, Pfaffenberger C D (1982) Adsorption and excretion of cyanuric acid in long-distance swimmers. *Drug Metab Rev*, 13(3):499-516

Awang D V C und Kindack D G (1989) Atropine as possible contaminant of comfrey tea. *The Lancet*, Vol 334, Issue 8653, p. 44

Aylward L L, Brunet R C, Carrier G (2005) Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modelling for moderately to high exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 15: 51-65

Battista M E, Vitale A A, Pomilio A B (2000) Relationship between the Conformation of cyclopeptides isolated from the fungus *amanita phalloides* (vaill. ex fr.) secr. and its toxicity. *Molecules*, 5(3): 489-490

Baynes R E, Barlow B, Mason S E, Riviere J E (2010) Disposition of melamine residues in blood and milk from dairy goats exposed to an oral bolus of melamine. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 2542-2546

Van den Berg M, De Jongh J, Poiger H, Olson J R (1994) The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance for toxicity. *Crit Rev Toxicol*, 24:1-74

Bergner A D (1950) Studies on colchicine derivatives. *Cancer*, Vol 3, Issue 1, p. 134-141

Bingham E, Cohrssen B, Powell C H (2001) *Patty's Toxicology*. Vol 1-9, 5. Ausgabe. John Wiley & Sons. New York. p.4: 1335

Bock, Hieronymus (1595) *Kräuterbuch*. p. 211

Brown C A, Jeong K S, Poppenga R H, Puschner B, Miller D M, Ellis A E, Kang K I, Sum S, Cistola A M, Brown S A (2007) Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. *J Vet Diagn Invest*, Sep. 19(5): 525-31

Brugsch H, Klimmer O R (1966) *Vergiftungen im Kindesalter*, 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. p. 309

Burn D J, Tomson C R V, Seviour J, Dale G (1989) Strychnine poisoning as an unusual cause of convulsions. *Postgraduate Medical Journal*, 65: 563-564.

Butler J, Lewis M (2001) Lorazepam or diazepam for generalised convulsions in adults. *Emerg Med J*, 18: 116-117

Chan E Y Y, Griffiths S M, Chan C W (2008) Public-health risks of melamine in milk products. *The Lancet*, Vol. 372. 1444-1445

Comba P, Ascoli V, Belli S (2004) Lung cancer mortality in a district of La Spezia (Italy) exposed to air pollution from industrial plants. *Tumori* 2004, 90: 181-185

Cooke J E, Mathers D A, Puil E (2009) R-isovaline inhibits neurons in ventrobasal thalamus. *Neuroscience*, 20090828

Coutsoudis A, Coovadia H M, King J (2009) The breastmilk brand: promotion of child survival in the face of formula-milk marketing. *The Lancet*, 374: 423-25

Dauderer M (1995) Pflanzen- und Tiergifte – Diagnostik und Therapie, 11. Kompendium der klinischen Toxikologie, Teil III, III-11.3.1, p. 1-12

Dauderer M (1999) Gifte im Alltag, 1. Auflage, C. H. Beck Verlag, p. 84-85

Demitsch W, Henrici A v, Alksnis I, Kobert R (1968) Historische Studien zur russischen Volksmedizin. Nachdruck aus dem Zentralantiquariat der Deutschen Demokratischen Republik in Leipzig, p. 196-199, 221, 237-238

Denison M S, Nagy S R (2003) Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 43: 309-334

Dietl W, Jorquera M (2003) Wiesen und Alpenpflanzen. Österreichischer Argrarverlag, p. 586

Dinkel M und Bedner M (2001) Der Biorausch – ein neuer Trend. *Der Notarzt*, Issue 3. 17: 105-107

Dobson R L M, Safa Motlagh S, Quijano M, Cambron R T, Baker T R, Pullen A M, Regg B T, Bigalow-Kern A S, Vennard T, Fix A, Reimschuessel R, Overmann G, Shan Y, Daston G (2008) Identification and Characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. *Toxicological Sciences Advanced publication*, p. 252-262

Duvoisin R C und Katz R C (1968) Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmin. *Journal Amer Med Ass*, 206: 1963-1965

Ebermann R und Elmadfa I (2008) Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung. Springerverlag Wien/New York, p. 75

Eyer F, Felgenhauer N, Zilker T (2004) Die Entwicklung eines toxischen Megakolons bei Knollenblätterpilzvergiftungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129: 137-140.

Eyer F (2004) Erwiderung zu den Äußerungen des Kollegen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129: 1276-1278

Flood R G (1999) Strychnine poisoning. *Pediatr Emerg Care*, 15:286-7

Frederich M, Choi Y H, Angenot L, Harnischfeger G, Lefeber A W M, Verpoorte R (2004) Metabolomic analysis of *Strychnos nux-vomica*, *Strychnos icaja* and

Strychnos ignatii extracts by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectrometry and multivariate analysis techniques. *Phytochemistry*, 65: 1993-2001

Frohne und Dietrich (2002) Heilpflanzenlexikon, 7. Auflage. Wissenschaftlicher Verlag Stuttgart. p. 97-101

Frohne D und Pfandler H J (1983) A colour atlas of poisonous plants. Wolfe Publishing Ltd. London. p. 291

Fromherz K und Welsch A (1931) Die Herzwirkung des Convallatoxins, eines kristallisierten Glykosids aus *Convallaria majalis*. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Vol 161. 3: 306-309

Gardini F G (1955) La nostra esperienze clinica con un alcaloide del colchicum autumnale. *Der Krebsarzt*, 10. Jahrgang. p. 306

Gautam V, Thapar R, Sharma M (2010) Biomedical waste management: incineration vs. environmental safety. *Indian journal of medical microbiology*, 28 (3): 191-192  
Genevieve P, De Mol P, Zèches-Hanrot M, Nuzillard J-M, Tits M-H, Angenot L, Frédéric M (2003) *Phytochemistry*, 62: 623-629

Goldberg M S, al-Homsi N, Goule L, Riberdy H (1995) Incidence of cancer among persons living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec. *Arch Environ Health*, 50: 416-24

Goldberg M S, Siemiatyck J, DeWar R, Désy M, Riberdy H (1999) Risks of developing cancer relative to living near a municipal solid waste landfill in Montreal, Quebec. *Arch Environ Health*, 54: 291-96

Görz H (1985) *Die Natur heilt*. Südwest Verlag GmbH & Co KG, p.178

Grunert P (2009) *Wie wir uns vergiften*. TRIAS Verlag in MVS Medizinverlag Stuttgart GmbH & Co KG, p. 182

Grünhage F, Fischer H P, Sauerbruch T, Reichel C (2002) Medikamenten- und fremdstoffbedingte Hepatotoxizität. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 41: 565-578

Heindl S, Binder C, Desel H, Matthies U, Lojewski I, Bandelow B, Kahl G F, Chemnitius J-M (2000) Ätiologisch zunächst unklare Verwirrtheit und Exzitation im Verlauf einer Tollkirschenvergiftung mit suizidaler Absicht. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 125: 1361-1365

Herishanu Y, Landau H (1972) Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Br J Anaesth*, Jul 44(7):747-8, PMID: 5069181

Holt E (2005) Doctor sues clinic over Yushchenko poisoning claims. *The Lancet*, 365: 1375

Hong Lu, Supratim Choudhuri, Kenichiro Ogura, Iván L. Csanaky, Xiaohong Lei, Xingguo Cheng, Pei-zhen Song, Curtis D Klaassen (2008) Characterization of Organic Anion Transporting Polypeptide 1b2-null Mice: Essential Role in Hepatic

Ubtake/Toxicity of Phalloidin and Microcystin-LR. *Toxicological Sciences*, 103 (1): 35-45

Kai-ching Hau A, Kwan T H, Kam-tao Li P (2009) Melamine Toxicity and the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, Issue 20, p. 245-250

Katiyar C, Kumar A, Bahttacharya L S (2009) Singh LR. Ayurvedic processed seeds of nux-vomica: neuropharmacologica & chemical evaluation. *Fitoterapia*, 20090820

Kaye P, O`Sullivan I (2002) The role of magnesium in the emergency department. *Emerg Med J*, 19: 288-291

Kedderis L B, Andersen M E, Birnbaum L S (1993) Effect of dose, time and pretreatment on the biliary excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 21: 405-411

Koch, Mueller, Lorenz, Michalski, Friess, Krammer, Stremmel, Mueller (2007) Induktion von p53- und p73- medierter Apoptose als Pathomechanismen des Leberversagens durch das Knollenblätterpilztoxin Amanitin. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, Issue 1, p-106-107. 2.22

Kohle C, Bock K W (2007) Coordinate regulation of phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2. *Biochem Pharmacol*, 73: 1853-1862

Lancet, the (1880) Recent researches on the action of drugs. Vol. 116, Issue 2979, p. 543-544

Lancet, the (1902) The history of atropine. Vol. 159, Issue 4101, p. 983-984

Lancet, the (1952) Atropine Alkaloids. Vol. 260, Issue 6732, p. 472-473

Landi M T, Bertazzi P A, Baccarelli A (2003) TCDD-mediated alterations in the AhR-dependant pathway in Seveso, Italy, 20 years after the accident. *Carcinogenesis*, 24: 673-680

Lawrence (1825) *The Lancet*, Vol. 6, Issue 140, p. 161-166

Lipschitz W L, Stokey E (1945) The Mode of Action of Three New Diuretics: Melamine, Adenine and Formoguaniamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 83, p. 235-249

Lockey A S (2002) Emergency department drug therapy for status epilepticus in adults. *Egerg Med J*, 19: 96-100

Lohmeyer K (1954) *Schweizerische Apotheker-Zeitung*, p. 505

Lüllmann K, Mohr K, Ziegler A (1996) *Taschenatlas der Pharmakologie*. Thieme Verlag Stuttgart. p. 64, 224

Main A R und Hastings F L (1966) Carbamylation and binding constants for the inhibition of acetylcholinesterase by physostigmine (eserine). *Science*, 154: 400-402

Mc Kinley M K, Kedderis L B, Birnbaum L S (1993) The effect of pre-treatment on the biliary excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran and 3,3e,4,4e-tetrachlorobiphenyl in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 21: 425-432

MEDIS Intranet-KH®, Stand 04.09.2010

Meyers F H, Abreu B E (1952) A Comparison of the central and peripheral effects of Atropine, Scopolamine and some synthetic atropine-like compounds. *The Journal of Pharmacology*. Vol 104 No. 4: 387-395

Melnick R L, Boorman GA, Haseman JK, Montali RJ, Huff J (1984) Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol*, 72 (2): 292-303

Michelot D, Zheleva A, Zhelev Z (1996) Mode of action of amatoxins. Involvement of the tryptathionin moiety in the toxicity of alpha-amanitin. *Toxicon*, Vol 34, Issue 10, p. 1097-1098

Miller R W, Schmidtmann E T, Wauchope R D, Clegg C M, Herner A E, Weber H (1996) Urinary delivery of cyromazine for suppressing house and stable flies (Diptera muscidae) in outdoor dairy calf hutches. *J. Econ. Entom.* 89 (3): 689-694

Mimura J, Fujii-Kuriyama Y (2003) Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta*, 1619: 263-268

Moeschlin S, Meyer H, Lichtman A (1953) The Effect of Demecolcin on the Peripheral Blood and Bone Marrow in the Rabbit and Cat. *Schweiz. Med. Wschr*, 83. 990

Moeser T und Martens F (2005) Tea Time. *Der Notarzt* Issue 5. 21: 169-171

Mühlendahl K E, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M (2003) Vergiftungen im Kindesalter, Thieme Verlag. p. 16, 376, 4, 168, 447

Munro P T (2000) Management of eclampsia in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*, 17: 7-11

Na Guan, Qingfend Fan, Jie Ding, Yiming Zhao, Jingqiao Lu, Yi ai, Guobin Xu, Sainan Zhu, Chen Yao, Lina Jiang, Jing Miao, Han Zhang, Dan Zhao, Xiaoyu Liu, Yong Yao (2009) Melamine-Contaminated Powdered Formula and Urolithiasis in Young Children. *The New England Journal of Medicine*, Vol 360, No. 11, p. 1067-1074

Neuwinger H D (1998) *Afrikanische Arzneipflanzen und Jagdgifte*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft Stuttgart. p. 518

O'Brien R D (1968) Kinetics of the carbamylation of cholinesterase. *Molec. Pharmacol.* 4: 121-130

Oberpaur B, Donoso A, Claveria Ch, Valverda C, Azocar M (1999) Strychnine poisoning: an uncommon intoxication in children. *Pediat Emerg Care*, 264-5

Oehlmann J und Markert B (1997). *Humantoxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, p. 177

Okino S T, Quattrochi L C, Pookot D, Iwahashi M, Dahiya R (2007) A dioxin-response enhancer 3e of the human CYP1A2 gene. *Mol Pharmacol*, 72: 1457-1465

Olson J R, Mc Garrigle B P, Gigliotti P J, Kumar S, Mc Reynolds J H (1994) Hepatic uptake and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran. *Fundam Appl Toxicol*, 21: 405-411

Palatnick W, Meatherall R, Sitar D, Tenenbein M (1997) Toxicokinetics of acute strychnine poisoning. *J Toxicol*, 35: 617-20

Palazzo E, Guida F, Migliozi A, Gatta L, Marabese I, Luongo L, Rossi C, Novellis V, Fernandez-Sanchez E, Soukupova M, Zafra F, Maione S (2009) Intra-Periaqueductal Gray glycine und D-serine exert dual effects on the Rostral Ventromedial Medulla ON and OFF cell activity and thermal threshold in the rat. *Journal of neurophysiology*, 20090923

Pesatori A C, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi P A (2009) Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the „Seveso accident“: twenty years of follow up. *Environmental Health*, 8:39 doi: 10.1186/1476-069X-8-39

Poland A, Knutson J C (1982) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Toxicol*, 24: 1-74

Rifkind A B (2006) CYP1A in TCDD toxicity and in physiology with particular reference to CYP dependant arachidonic acid metabolism and other endogenous substrates. *Drug Metab Rev*, 38: 291-335

Rosenthal E (2004) Liberal leader from Ukraine was poisoned. *New York Times*, 12. Dezember 2004

Roth, Daunderer, Kormann (1994) *Giftpflanzen und Pflanzengifte*. Nikol Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 4. Auflage, p. 112, 157-159, 254-256, 261-263, 682, 683-685, 935-936, 806, 790, 782-788, 765

Sandilands E A, Good A M, Baterman D N (2009). *Emerg Med J*, 26: 690-694

Schofield S R, Pantin, C S (1895) A case of Belladonna poisoning. *The Lancet*. Vol. 146. Issue 3752. p. 199-200

Santavý F, Reichstein T (1950) Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose *Colchicum autumnale* L., Substanzen der Herbstzeitlose und Ihre Derivate. *Helvetica Chimica Acta*; Volume 33, Issue 6, p. 1606-1627

Schär B, Loustalot P, Gross F (1954) Demecolcin (Substanz F), ein neues, aus *Colchicum autumnale* isoliertes Alkaloid mit starker antimitotischer Wirkung. *Klinische Wochenschrift*. 32. Jahrgang. Heft 3 / 4

Schleufe P, Seidel C (2003) Knollenblätterpilz-Intoxikation in der Schwangerschaft. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 38 (11): 716-718

Shah S R, Freedland S J, Aronson W J, Kane C J, Presti Jr. J C, Amling C L, Terris M K (2009) Exposure to Agent Orange is a significant predictor of prostate-specific antigen (PSA)-based recurrence and a rapid PSA doubling time after radical prostatectomy. *BJUI International*. 103. p. 1168-1172

Senior K, Mazza A (2004) Italian Triangle Of Death linked to waste crisis. *The Lancet Oncology*, Vol 5. p525-527

Smith B A (1990) Strychnine poisoning. *J Emerg Med*, 8: 321-4

Sorg O, Zennegg M, Schmid P, Fedosyuk R, Valikhnovskiy R, Gaide O, Kniazevych V, Saurat J-H (2009) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurements of TCDD metabolites. *The Lancet*, Vol 374, p. 1179-1185

Stajner D, Milić N, Canadanović-Brunet J, Kapor A, Stajner M, Popović B M (2006) Exploring *Allium* species as a source of potential medicinal agents. *Phytother Res*, Jul. 20(7):581-4

Stellman J M, Stellman S D, Christian R, Weber T, Tomasallo C (2003) The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Nature*, Vol 422, p. 681-687

Sulistyaningdyah W T, Ogawa J, Li Q S (2004) Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins by cytochrome P450 BM-3 and its mutant. *Biotechnol Lett*, 26: 1857-1860

Teuscher E (1997) *Biogene Arzneimittel*, 5. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. p. 359-369

Thriene B (2004) Müllverbrennungsanlagen – Planung, Organisation und Betrieb aus gesundheitlicher Sicht. *Gesundheitswesen*, 66: 827-832

Voigt R (2006) *Pharmazeutische Technologie*, 10. Auflage. Deutscher Apothekerverlag. Stuttgart. p. 527

Wacker A, Riethmüller J, Banerjea M, Abele H, Poets C, Goelz R (2006) Mütterliche *Amanita phalloides* (Knollenblätterpilz-) Vergiftung am Ende der Schwangerschaft – ein Fallbericht. *Zeitschrift für Geburtshilfe Neonatologie*, 210 p. 105

Weidinger H J (1988) *Mit dem Kräuterpfarrer durchs ganze Jahr*. Verlag Niederösterreichisches Pressehaus. p. 155, 192, 235

Winkler R, Santavý F, Reichstein T (1953) Zur Konstitution von Demecolcin (Substanz F) aus *Colchicum autumnale* L. Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate. *Helvetica Chimica Acta*, Vol 36, Issue 6, p. 1319-1324

Wood D, Webster E, Martinez D, Dargan P, Jones A (2002) Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning. *Critical Care*, 6(5):456-9

Zylka-Menhorn V (2004) Dioxin-Vergiftung: Eine tickende Zeitbombe. *Deutsches Ärzteblatt*, 101(51-52): A-3470 / B-2934 / C-2777

### Quellen aus dem Internet:

<http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=36295&src=suche&p=agent+orange>

<http://www.ages.at/ages/ernaehrungssicherheit/rueckstaende-kontaminanten/dioxine-und-pcb/bedeutung-in-futtermitteln/>

<http://www.ages.at/ages/ernaehrungssicherheit/rueckstaende-kontaminanten/kontrolle-von-milchprodukten-auf-melamin/>

[http://www.ages.at/uploads/media/erhoehte\\_pcp\\_und\\_dioxingehalte\\_in\\_guarkernmehl\\_06.pdf](http://www.ages.at/uploads/media/erhoehte_pcp_und_dioxingehalte_in_guarkernmehl_06.pdf)

<http://www.aphar.at/pdfs/anmeldepflichtigehomoeopathspez.pdf>

<https://www.berlinonline.de/berliner-zeitung/archiv/.bin/dump.fcgi/1999/0811/wissenschaft/0007/index.html>

[http://www.bfr.bund.de/cm/208/gesundheitsliches\\_risiko\\_der\\_verfuetterung\\_von\\_dioxinbelasteten\\_futtermittelausgangsprodukten\\_II.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/gesundheitsliches_risiko_der_verfuetterung_von_dioxinbelasteten_futtermittelausgangsprodukten_II.pdf)

[www.bmg.gv.at/cms/site/attachements/8/3/5/CH0723/CMS1069166549942/vo\\_\(eu\)\\_nr\\_37\\_2010\\_mrl-kompilation.pdf](http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachements/8/3/5/CH0723/CMS1069166549942/vo_(eu)_nr_37_2010_mrl-kompilation.pdf)

[http://www.bmu.de/gesundheit\\_und\\_umwelt/lebensmittelsicherheit/verbraucherschutz\\_eu/doc/41906.php](http://www.bmu.de/gesundheit_und_umwelt/lebensmittelsicherheit/verbraucherschutz_eu/doc/41906.php)

<http://www.carl-roth.de/jsp/de-de/sdpdf/4843.PDF> Sicherheitsdatenblatt gm. Verordnung (EG) Nr. 1907/2006;

[http://www.cbif.gc.ca/pls/pp/ppack.info?p\\_psn=144&p\\_type=all&p\\_sci=sci](http://www.cbif.gc.ca/pls/pp/ppack.info?p_psn=144&p_type=all&p_sci=sci)

<http://www.codexalimentarius.net/web/jmpr.jsp>

[www.derstandard.at](http://www.derstandard.at)

DHHS/NTP; Toxicology and Carcinogenesis Studies of Melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies) Technical Rpt Series 245 (1983) NIH Pub 83-2501. [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpt/tr245.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpt/tr245.pdf) 17. Sept. 08

[www.diepresse.at](http://www.diepresse.at); 20.04.2010; 06.02.2009;

[http://www.dr-merz.com/Toxikologie/Chronische\\_Intoxikation/ADI-Konzept/adi-konzept.html](http://www.dr-merz.com/Toxikologie/Chronische_Intoxikation/ADI-Konzept/adi-konzept.html)

[http://einestages.spiegel.de/static/topicalbumbackground/4451/der\\_horror\\_von\\_seve-so.html](http://einestages.spiegel.de/static/topicalbumbackground/4451/der_horror_von_seve-so.html)

[http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/index_en.html)

[http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/library/press/press170\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/press/press170_de.pdf)

[www.erc.edu](http://www.erc.edu)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32007R1451:DE:NOT>

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:307:0001:0001:DE:PDF>

[http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa\\_output\\_en.asp](http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa_output_en.asp)  
Evaluation of certain food additives and contaminants (Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series; No. 922, 2004

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PeerReviewofScientificInformationandAssessments/ucm154869.htm>

[http://www.focus.de/finanzen/news/3500-tiere-notgeschlachtet\\_aid\\_104728.html](http://www.focus.de/finanzen/news/3500-tiere-notgeschlachtet_aid_104728.html)

[http://www.focus.de/politik/deutschland/dioxin-skandal-gift-im-fruehstuecksei\\_aid\\_176401.html](http://www.focus.de/politik/deutschland/dioxin-skandal-gift-im-fruehstuecksei_aid_176401.html)

<http://www.gifte.de/Giftpilze/phalloides-syndrom.htm>

<http://www.giftpflanzen.com/vergiftungen.html>

[www.gpoaccess.gov/ecfr](http://www.gpoaccess.gov/ecfr) 18. Juni 2007

[http://www.homoeopathieinstitut.at/nux\\_vomica.html](http://www.homoeopathieinstitut.at/nux_vomica.html)

<http://www.iarc.fr/>

<http://www.irac-online.org/>

[www.isotope.com/uploads/File/dirtydozenflyerweb.pdf](http://www.isotope.com/uploads/File/dirtydozenflyerweb.pdf)  
IUCLID (2000) Datasheet on Melamine; <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/> 24. Sept. 2008

<http://www.kammerjaeger.at/ratten.htm>

<http://www.klein.uni-koeln.de/vorlesungen/bioanorganik/BioAnorg-Kap-7.pdf>

<http://www.meriresearch.org/Portals/0/Documents/The%20Dirty%20Dozen%20Dioxins%20Furans.pdf>

OECD (1998) Screening Information Data Set for Melamine, CAS No. #108-78-1  
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108781.pdf>, 17. Sept. 08

OECD (1999) Screening Information Data Set for Isocyanuric acid CAS No. 108-80-5. [www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108805.pdf](http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/108805.pdf) 17. Sept. 08

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cber.19380710209/abstract>

[http://www.pharmazie.uni-frankfurt.de/Neuer\\_Senckenbergischer\\_Arzneipflanzengarten/Blutkreislauf/Convallaria.html](http://www.pharmazie.uni-frankfurt.de/Neuer_Senckenbergischer_Arzneipflanzengarten/Blutkreislauf/Convallaria.html)

[http://www.pharmazie.uni-mainz.de/AK-Stoe/DB/Gruppe01f/colchicum\\_autumnale.htm](http://www.pharmazie.uni-mainz.de/AK-Stoe/DB/Gruppe01f/colchicum_autumnale.htm)

[http://www.pop-dioxindb.de/dokumente/bewertung\\_von\\_dioxingehalten\\_in\\_eiern.pdf](http://www.pop-dioxindb.de/dokumente/bewertung_von_dioxingehalten_in_eiern.pdf)

<http://science.jrank.org/pages/2103/Dioxin-Toxicity.html>

<http://www.toxcenter.de/stoff-infos/a/amatoxine.pdf>

<http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/M116.pdf>

[http://www.uni-graz.at/~katzger/germ/Alli\\_urs.html](http://www.uni-graz.at/~katzger/germ/Alli_urs.html)

[http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm?wir/00000043/9145\\_01.htm?wir/00000043/9145\\_00.htm](http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm?wir/00000043/9145_01.htm?wir/00000043/9145_00.htm)

[www.vfa.de/download/igesstudieinnovation.pdf](http://www.vfa.de/download/igesstudieinnovation.pdf)

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/>

[http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/melamine\\_food\\_20100706/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/melamine_food_20100706/en/index.html)

[www.who.int/topics/melamine/en](http://www.who.int/topics/melamine/en)

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241665223_eng.pdf)  
Pesticides residues in food – 2006. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 187, 2006

<http://www.zeit.de/online/2008/50/fleischskandal-irland-gefahr>

[http://www15.ages.at:7778/pls/psmlfrz/pmgweb2\\$.Startup?z\\_user=www](http://www15.ages.at:7778/pls/psmlfrz/pmgweb2$.Startup?z_user=www)

## Quellen der Tabellen und Abbildungen

Allium ursinum L.: Zeichnung, Hieronymus Bock (1595) Kräuterbuch. p. 278

Atropa belladonna L.: Fotografie, Angelika Beirer, September 2010 in Otterthal

Colchicum autumnale L.: Fotografie, Angelika Beirer, September 2010 in Otterthal

Convallaria majalis L.: Zeichnung, Hieronymus Bock (1595) Kräuterbuch. p. 211

Formelbild Colchicin:

[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=de&N4=855774|ALDRICH&N5=SEARCH\\_CONCAT\\_PNO|BRAND\\_KEY&F=SPEC](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=de&N4=855774|ALDRICH&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC)

Tabelle Äußere Ursachen der Mortalität: Daten aus der Statistik äußerer Ursachen der Mortalität der Statistik Austria 2008

Tabelle An Vergiftungen Verstorbene: Daten aus der Todesursachenstatistik der Statistik Austria 2008

Tabelle Stationär versorgte Vergiftungsfälle: Daten aus der Statistik stationär versorgter Erkrankungsfälle der Statistik Austria 2008

Tabelle Toxizitätsvergleich Colchicin und Demecolcin:

Schär, B., Loustalot, P., Gross, F. 1954. Demecolcin (Substanz F), ein neues, aus Colchicum autumnale isoliertes Alkaloid mit starker antimitotischer Wirkung. Klinische Wochenschrift. 32. Jahrgang. Heft 3 / 4

2880 Otterthal 116

☎ 0676 336 64 14

✉ angelikabeierer@live.at

**ANGELIKA HERMINE BEIRER**

Geburtsdaten  
 Familienstand  
 Staatsbürgerschaft

25. Oktober 1977 in Neunkirchen/NÖ  
 verheiratet mit Dr. Sebastian Beierer  
 ein Kind (Maria \*17. Februar 2008)  
 Österreich

**BERUFLICHER WERDEGANG**

Seit 2005 bis dato	<p><i>Trainerin</i>            Berufliches Bildungs- und Rehabilitationszentrum, 1110 Wien</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Skriptenerstellung, Seminarentwicklung und –durchführung von Gesundheitsworkshops, Gesundheitscoachings, Rückenfitkursen, Nordic-Walking-Einheiten, Jobcoaching, MS-Office-, Telefon- und Bewerbungstrainings</p>
2008 – 2009	<p><i>Mitarbeit im Projekt „Gesunde Gemeinde“</i>            2880 Otterthal</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Planung und Durchführung von Gesundheitworkshops</p>
2005	<p><i>Trainerin</i>            Bfi, 1100 Wien</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Durchführung von MS-Office-Trainings, Aufsicht und Abnahme der Deutschprüfungen im Rahmen des Projektes MOQUA (Qualifizierungsmodell für junge Erwachsene mit nichtdeutscher Muttersprache)</p>
2002 – 2005	<p><i>Trainerin</i>            BTC Weiterbildung GmbH, 1060 Wien</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Durchführung von MS-Office-Trainings, Mitarbeit im Projekt BTC Academy</p>
2001 - 2002	<p><i>Mitarbeit im Generalsekretariat</i>            Gesellschaft der Musikfreunde in Wien, 1010 Wien</p>
1999 – 2000	<p><i>Mitarbeit im Museum</i>            Dr. Karl Renner Museum, 2640 Gloggnitz</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Rezeption, Kassa, Führungen</p>
1997 – 1998	<p><i>Mitarbeit in der Debitorenbuchhaltung</i>            Fa. Köck GmbH, 2880 Kirchberg/We.</p> <p><u>Tätigkeiten:</u> Sortieren der Rechnungen, Vorkontierung, Verbuchung, Zahlungsabwicklung</p>

BILDUNGSWEG

---

1999 – dato	Diplomstudium Ernährungswissenschaften, Universität Wien
1998 – 1999	Diplomstudium Pharmazie, Universität Wien
1997 – 1992	Bundeshandelsakademie mit Matura, 2620 Neunkirchen
1992 – 1988	Gymnasium der Erzdiözese Wien, 2880 Kirchberg
1988 – 1984	Volksschule, 2880 Otterthal

BERUFLICHE WEITERBILDUNG

---

2010	Train the Trainer, BTC Weiterbildung, 1060 Wien
2010	Psychiatrische Krankheitsbilder für Unterrichtende BBRZ, 1110 Wien
2006	Gender Mainstreaming, BBRZ, 1110 Wien
2005	Nordic-Walking-Trainerausbildung, Universitätssportinstitut Wien
2005	ECDL Core, Bfi Wien
2002	Moderationstechniken, BTC Weiterbildung, 1060 Wien
2002	Train the Trainer, BTC Weiterbildung, 1060 Wien
1999	Massageausbildung (Fußreflexzonen, Ganzkörper, Gesichtslymphdrainage) Massageschule Constantin, 1080 Wien
1998	JETFIBU, Finanzbuchhaltungskurs Data Systems Austria, 1234 Wien

Otterthal, Dezember 2010




---

Angelika Beirer