

Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie

Neue Folge

Herausgegeben von

O. Hoffmann-Ostenhof, Wien

II. Band

2

Die Biochemie der tierischen Gifte

Von

Erich Kaiser

Dr. med., Medizinisch-chemisches Institut
der Universität Wien

und

Heribert Michl

Dr. phil., II. Chemisches Institut
der Universität Wien

Mit 23 Abbildungen und 57 Tabellen

1958

Franz Deuticke Wien

Alle Rechte — insbesondere das der Übersetzung und des Nachdruckes, auch auszugsweise, als Mikrofilm oder auf photomechanischem Wege — vorbehalten.

Copyright © 1958 by Franz Deuticke Vienna.

Printed in Austria.

Verlags-Nr. 4267

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX

Vorwort.

Das Interesse für Gifte ist — wie für die meisten zerstörenden Prinzipien — zu allen Zeiten groß gewesen, die Kenntnisse auf diesem Gebiet erreichten bereits unter primitiven Lebensbedingungen einen bemerkenswert hohen Stand. Vergiftete Pfeile oder Speere waren schon in der Magdalén-Epoche (30 000—10 000 v. Chr.) bekannt, die Natur selbst lieferte in den Gifttieren Vorbilder und Material. Auch die medizinische und kriminelle Anwendung von Giften war zu allen Zeiten üblich und selbst heute noch erhält die Forschung aus alten Überlieferungen, aus Zufallsbeobachtungen und ähnlichen Quellen wertvolle Hinweise auf das Vorkommen von pharmakologisch wirksamen Stoffen in der Natur. Das ist auch der Grund, warum sich viele wissenschaftliche Veröffentlichungen mit Gifttieren und ihren Giften beschäftigen. So haben in ausführlichen Darstellungen Zoologen über die Giftapparate und die Zoologie der Gifttiere, Pharmakologen über biologische Eigenschaften der Gifte, Pathologen über die Veränderungen im vergifteten Organismus und Serologen über die Entwicklung spezifischer Sera berichtet. Hingegen hat sich die Chemie und im besonderen die Biochemie erst relativ spät mit einem exakten Studium der tierischen Gifte befaßt; eine zusammenfassende Darstellung über Chemie und Biochemie der tierischen Gifte ist unseres Wissens bisher noch nicht veröffentlicht worden.

Die vorliegende Abhandlung versucht nun, diesem Mangel abzuhelpfen. Die gestellte Aufgabe erschien anfangs recht einfach, erwies sich jedoch im Laufe der Arbeit als immer schwieriger, da der Umfang der Literatur ins Ungeheuerliche wuchs. 1948 haben HARMON und POLLARD eine Bibliographie über tierische Gifte veröffentlicht, wobei 4157 Arbeiten Erwähnung fanden. 1954 hat SCHÖTTLER diese Bibliographie durch eine weitere Liste mit etwa 1200 Arbeiten ergänzt, und HALSTEAD stellte uns seine Sammlung der Literatur über giftige Meerestiere mit fast 1700 Zitaten zur Verfügung. Wir selbst stießen noch auf eine ganze Anzahl weiterer Arbeiten, sodaß uns schließlich ungefähr 10000 Publikationen zumindest im Zitat bekanntgeworden sind. Da diese Literatur sehr zerstreut ist und viele Arbeiten in kaum zugänglichen Zeitschriften, Institutspublikationen und Sonderveröffentlichungen erschienen sind, kann jedoch auch hier kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden. Da ferner der Umfang des vorliegenden Werkes festgelegt war und es auch gar nicht wünschenswert erschien, ältere und zum Teil überholte Theorien zu

besprechen, wurde eine verhältnismäßig enge Auswahl getroffen. Doch enthalten die angegebenen Arbeiten die entsprechenden Hinweise auf die hier nicht zitierten Veröffentlichungen. Wie jede Auswahl ist auch die vorliegende subjektiv gefärbt und oft durch rein äußere Ursachen bedingt. Wir sind uns der Tatsache völlig bewußt, daß eine Reihe wertvoller Arbeiten nicht erwähnt wurde. So mußten wir vor allem auf verschiedene interessante serologische und pharmakologische Daten verzichten, die jedoch in ausgezeichneten Zusammenfassungen hinlänglich behandelt worden sind. Aus dem gleichen Grunde wurde auch auf die Besprechung der Gifte von Einzellern verzichtet. Beide Gebiete wurden nur soweit gestreift, als es uns für das Verständnis der Zusammenhänge wichtig erschien.

Wir hoffen, daß das vorliegende Werk vor allem auch Anregungen zu einem genaueren chemischen und biochemischen Studium der tierischen Gifte gibt. Angesichts der rund 1,1 Millionen rezenter Tierarten scheint es verständlich, daß bisher nur ein kleiner Bruchteil untersucht werden konnte. Ein weites Arbeitsgebiet bleibt also künftigem Studium vorbehalten.

Abschließend möchten wir auch an dieser Stelle den Herren Professoren Dr. BRÜCKE, Dr. GALINOVSKY, Dr. KÜHNELT, Dr. SEELICH und Dr. WESSELY für die Durchsicht des Manuskripts unseren aufrichtigsten Dank sagen; sie alle haben durch wertvolle Anregungen wesentlich zum Gelingen des Werkes beigetragen. Den Zoologen Dr. EISELT, Dr. FABER und Dr. KRITSCHER haben wir besonders für die Hilfe bei der Einordnung der einzelnen Gifttiere in die zoologische Taxonomie zu danken. Für ihre Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts und für die Durchsicht der Korrekturen sind wir Frau Dr. G. MICHL zu großem Dank verpflichtet. Wir haben weiterhin allen jenen zu danken, die uns durch verschiedene wertvolle Anregungen und durch die Überlassung von Originalarbeiten unterstützt haben. Schließlich sind wir dem Herausgeber der Serie für seine vielen Hinweise bei den Korrekturen sowie dem Verlag Deuticke und der Manzschens Druckerei für die vorbildliche Ausstattung des Werkes zu Dank verpflichtet.

Wien, im Oktober 1957.

E. KAISER und H. MICHL.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	I
I. Teil	
1. Stamm: <i>Spongia</i> (Schwämme)	4
2. Stamm: <i>Cnidaria</i> (Nesseltiere)	4
3. Stamm: <i>Vermes</i> (Würmer)	9
Klasse: <i>Plathelminthes</i> (Plattwürmer)	9
Ordnung: Trematodes (Saugwürmer)	9
Ordnung: Cestodes (Bandwürmer)	10
Ordnung: Turbellaria (Strudelwürmer)	12
Klasse: <i>Nemertini</i> (Schnurwürmer)	12
Klasse: <i>Nemathelminthes</i> (Fadenwürmer)	13
Ordnung: Nematodes (Fadenwürmer)	13
Ordnung: Acanthocephali (Kratzer)	15
Klasse: <i>Annelidae</i> (Gliederwürmer)	15
Ordnung: Hirudineae (Egel)	15
Ordnung: Polychaeta (Vielborster)	16
Ordnung: Oligochaeta (Wenigborster)	17
4. Stamm: <i>Arthropoda</i> (Gliederfüßer)	17
Klasse: <i>Myriapoda</i> (Vielfüßer)	17
Ordnung: Chilognatha (Tausendfüßler)	17
Ordnung: Chilopoda (Hundertfüßer)	18
Klasse: <i>Hexapoda</i> (Insekten)	19
Ordnung: Blattaria (Schaben)	19
Ordnung: Phthiraptera (Tierläuse)	19
Ordnung: Rhynchota (Schnabelkerfe)	20
Ordnung: Hymenoptera (Hautflügler)	21
Ordnung: Coleoptera (Käfer)	39
Ordnung: Lepidoptera (Schmetterlinge)	48
Ordnung: Diptera (Zweiflügler)	50
Ordnung: Aphaniptera (Flöhe)	53
Klasse: <i>Arachnoidea</i> (Spinnentiere)	53
Ordnung: Scorpionida (Skorpione)	53
Ordnung: Araneae (Spinnen)	61
Ordnung: Solifugae (Walzenspinnen)	68
Ordnung: Acarina (Milben)	68
5. Stamm: <i>Mollusca</i> (Weichtiere)	69
Klasse: <i>Gastropoda</i> (Schnecken)	70
Klasse: <i>Lamellibranchiata</i> (Muscheln)	72
Klasse: <i>Cephalopoda</i> (Kopffüßer)	74
Ordnung: Dibranchiata (Tintenfische)	74
6. Stamm: <i>Echinodermata</i> (Stachelhäuter)	77
7. Stamm: <i>Chordata</i> (Chordatiere)	77
Klasse: Agnatha (Rundmäuler)	79
Ordnung: Cyclostomata	79
Klasse: <i>Elasmobranchii</i> (Knorpelfische)	79
Klasse: <i>Teleostomi</i> (Knochenfische)	79

	Seite
Klasse: <i>Amphibia</i> (Lurche)	93
Ordnung: Gymnophiona (Schleichlurche).....	94
Ordnung: Urodela (Schwanzlurche).....	94
Ordnung: Anura (Froschlurche).....	102
Klasse: <i>Reptilia</i> (Kriechtiere)	134
Ordnung: Sauria (Echsen).....	134
Ordnung: Ophidia (Schlangen).....	134
Klasse: <i>Mammalia</i> (Säugetiere)	168
Ordnung: Monotremata (Kloakentiere).....	169
Ordnung: Insectivora (Insektenfresser).....	169

II. Teil

1. Die Enzyme der tierischen Gifte und ihre Bedeutung für die Toxizität.....	170
A. Esterasen	171
1. Phospholipasen A und B	172
a) Phospholipasen A	172
b) Phospholipasen B	180
2. Phosphoesterasen	180
a) Phosphomono- und diesterasen	180
b) 5-Nucleotidasen	182
3. Nucleasen	183
4. Cholinesterasen	184
B. Polyphosphatasen	187
1. Adenosintriphosphatasen	187
2. Diphosphopyridinnucleotid-Pyrophosphatasen	190
C. Mucopolysaccharidasen.....	192
1. Hyaluronidasen	192
2. Chondroitinasen.....	196
D. Proteolytische Fermente.....	196
1. Endopeptidasen.....	197
2. Exopeptidasen	197
3. Kollagenasen	199
4. Renninaktivität.....	200
5. Bradykinin	200
E. Blutgerinnungsfermente.....	200
1. Thrombokinaseartige Wirkung.....	204
2. Thrombinartige Wirkung	205
3. Fibrinolytische Wirkung	206
4. Gerinnungshemmende Wirkung.....	206
F. Oxydoreductasen	207
1. Katalasen	207
2. Aminosäuredehydrogenasen.....	208
G. Fermenthemmungen	213
H. Pathophysiologische Bedeutung.....	215
2. Tierische Gifte als Antigene.....	222
A. Natürliche Immunität gewisser Tiere	222
B. Experimentelle Immunisierung gegen tierische Gifte	223
Register der Tiernamen	226
Sachregister	233
Autorenregister	248

Einleitung.

Nach PAWLOWSKY¹⁾ wird der Begriff des Giftes am besten in folgender Weise definiert: „Unter Giften versteht man solche Stoffe, die dank ihrer physikalisch-chemischen Beschaffenheit beim Eintritt in den menschlichen oder tierischen Körper, sogar in kleinen Dosen, dessen Gesundheit schädigen oder den Tod herbeiführen können.“ Es besteht kein Grund, diese umfassende Definition zu ändern; es soll hier nur eine zusätzliche Begrenzung in Hinsicht auf die Dosis eingeführt werden: wir fassen alle jene Stoffe als Gifte auf, die in Mengen bis zu einigen 100 mg/kg den Organismus schädigen. Ohne eine solche Begrenzung wären auch Substanzen wie das Kochsalz oder die Essigsäure als Gifte zu bezeichnen.

Die Angabe der Toxizität kann in verschiedener Weise erfolgen; im allgemeinen sind folgende Toxizitätsangaben gebräuchlich:

- LD₀ höchste Dosis, die zu einer Mortalität von 0% führt;
- LD₅₀ niedrigste Dosis, die zu einer Mortalität von 50% führt;
- LD₁₀₀ niedrigste Dosis, die zu einer Mortalität von 100% führt [mit der sog. CLD (*certain lethal dosis*) identisch].
- DLM (*Dosis letalis minima*), niedrigste Dosis, bei der eine Mortalität bei den Versuchstieren zu beobachten ist; identisch mit dem in der angelsächsischen Literatur häufig verwendeten Begriff der MLD (*minimal lethal dosis*).

SCHÖTTLER²⁾ weist darauf hin, daß die erwähnten Toxizitätsangaben kein sehr zuverlässiges Maß für die Toxizität darstellen, da sie nur aus einem Punkt der sog. Mortalitätskurve gewonnen werden. Er schlägt daher vor, die sog. „mean lethal dosis“ (mittlere letale Dosis) graphisch zu bestimmen, da sie das genaueste Maß für die Toxizität darstellt. Die „mean lethal dosis“ ist mit LD₅₀ nicht identisch, wenngleich die Unterschiede sehr gering sind. Zur Bestimmung der „mean lethal dosis“ verfährt man nach SCHÖTTLER²⁾ in folgender Weise: die Mortalitätskurve nach REED und MUENCH³⁾ wird in ein Koordinatensystem eingetragen, dessen Abszisse

1) E. N. PAWLOWSKY: Gifttiere und ihre Giftigkeit. Jena 1927. S. 1.

2) W. H. A. SCHÖTTLER: Amer. J. Trop. Med. 31, 500 (1951).

3) L. J. REED und H. MUENCH: Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938).

die Giftdosis in mg/g Körpergewicht und dessen Ordinate die Mortalität in Prozent darstellen. Die Fläche zwischen Ordinate, Abszisse, der 100%-Mortalitäts-Linie und der Mortalitätskurve wird planimetrisch bestimmt, woraus sich die „mean lethal dosis“ berechnen läßt.

Die Toxizitätsangaben der einzelnen hier besprochenen Gifte ließen sich leider nicht auf einen gemeinsamen Nenner bringen. Abgesehen davon, daß die Toxizität vielfach auf Grund verschiedener Bezugsgrößen berechnet wurde, stimmen die Toxizitätsangaben einzelner Autoren oft selbst bei identischen Versuchsbedingungen in keiner Weise überein. Diese Diskrepanzen treten besonders bei jenen Giften in Erscheinung, die nicht in gereinigtem Zustand vorliegen (z. B. nativen Schlangengiften) und können auf die verschiedensten Ursachen zurückgeführt werden, wie z. B. Jahreszeit der Giftenaufnahme, Ernährungszustand des Gifttieres, Aufbewahrung des Giftes. Dementsprechend sind die Toxizitätsangaben bei derartigen Giften nicht als absolut verläßlich zu werten. Günstiger liegen die Verhältnisse bei reinen, chemisch definierten Giften, wobei nur der biologische Fehler der Auswertungsmethode zu berücksichtigen ist. Die im folgenden angeführten Toxizitätsangaben wurden den verschiedenen Originalarbeiten entnommen, wobei aus den Versuchsangaben nicht immer eindeutig hervorging, wie die Berechnung der Toxizität durchgeführt wurde.

Die Gifttiere können in aktiv und passiv giftige Tiere eingeteilt werden. Im allgemeinen werden unter aktiv giftigen Tieren solche verstanden, die mit besonderen Giftapparaten oder Organen ausgerüstet sind, welche es dem Tier ermöglichen, das Gift auf ein anderes Tier einwirken zu lassen. Die passiv giftigen Tiere verfügen über keine derartigen Organe, ihre Giftigkeit äußert sich z. B. erst beim Genuß des Tieres (vgl. z. B. Tetraodon-Toxin).

Die Einteilung des Werkes folgt weitgehend der zoologischen Systematik, wobei im Interesse der Übersichtlichkeit kein starrer Unterschied zwischen aktiv und passiv giftigen Tieren gezogen wurde. Den Chemiker und Pharmakologen wird die rein zoologische Einteilung im 1. Teil dieses Buches vielleicht befremden. Eine Gliederung nach chemischen oder pharmakologischen Gesichtspunkten scheidet aber an den großen Lücken, die unsere Kenntnisse der tierischen Gifte noch aufweisen. Nach verschiedenen Versuchen in dieser Richtung sind wir deshalb zu der allgemein üblichen zoologischen Einteilung zurückgekehrt. Eine Ausnahme bilden nur die in vielen tierischen Giften vorkommenden Enzyme. Diese wurden, um Wiederholungen zu vermeiden, bei dem betreffenden Gift nur kurz erwähnt und dann im 2. Teil dieses Buches etwas ausführlicher behandelt.

Bei der Nomenklatur der Enzyme haben wir uns weitgehend an die noch unveröffentlichten Vorschläge der Nomenklaturkommission der deutschsprachigen Enzymologen (Tagungen Berlin und Mosbach 1956) gehalten, die uns vom Herausgeber zur Verfügung gestellt wurden.

Schließlich seien hier noch einige zusammenfassende Darstellungen zum Gesamtproblem oder zu wesentlichen Teilgebieten verzeichnet:

A. DO AMARAL: Animais venosos do Brasil. Sao Paulo 1931.

A. DO AMARAL: Animais veneniferos et antivenenos. Sao Paulo 1945.

- E. N. BUCKLEY und N. PORGES (editors): Venoms (Papers presented at the first International Conference on Venoms. Dec. 27—29, 1954. Berkeley, Calif.): Publ. No. 44. Amer. Assoc. Advancement of Science, Washington D. C. 1956.
- H. E. ESSEX: Certain animal venoms and their physiologic action. *Physiol. Revs.* 25, 148 (1945).
- E. S. FAUST: Tierische Gifte. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Herausgeg. v. HEFFTER, Bd. II/2, S. 1748. Springer, Berlin 1924.
- F. FLURY: Die giftigen Abscheidungen der Tiere. In: *Handbuch der Biochemie*. Herausgeg. v. C. OPPENHEIMER. Bd. 5, S. 687. G. Fischer, Jena 1925.
- F. FLURY und K. GEMEINHARDT: Tierische Gifte. In: *Physiologische Chemie*. Herausgeg. v. B. FLASCHENTRÄGER und E. LEHNARTZ. Bd. I, S. 1245. Springer, Berlin 1951.
- F. DA FONSECA: Animais peconhentos. Sao Paulo 1949.
- O. GESSNER: Tierische Gifte. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Herausgeg. v. W. HEUBNER und O. SCHÜLLER. Bd. VI, S. 1. Springer, Berlin 1938.
- R. W. HARMON und C. B. POLLARD: *Bibliography of Animal Venoms*. University of Florida Press, Gainesville 1948.
- C. H. KELLAWAY: Animal poisons. *Ann. Rev. Biochem.* 8, 541 (1939).
- T. A. MAASS: Verschiedene Sammelreferate in *Tabulae Biologicae*. W. Junk, Berlin, Den Haag. VI, 625 (1930); VIII, 343 (1933); IX, 105 (1934); XI, 345 (1936); XIII, 1 (1937).
- M. C. C. DE MELLO LAITAO: Animais peconhentos. Rio de Janeiro 1948.
- E. N. PAWLOWSKY: Gifttiere und ihre Giftigkeit. G. Fischer, Jena 1927.
- M. PHISALIX: Animaux vénimeux et vénins. Masson et Cie., Paris 1922.
- H. SCHLOSSBERGER und K. ISHIMORI: Tierische Toxine. In: *Handbuch der Biochemie*. Herausgeg. v. C. OPPENHEIMER. Bd. 1, S. 909. G. Fischer, Jena 1924.
- H. SCHLOSSBERGER und F. KOCH: Tierische Toxine. In: *Handbuch der Biochemie*. Herausgeg. v. C. OPPENHEIMER. Erg. Werk. Bd. 1, S. 582. G. Fischer, Jena 1933.
- W. H. A. SCHÖTTLER: Lista suplementar de bibliografia sobre venenos animais publicada nos anos de 1863 ate 1946. *Mem. Inst. Butantan* 26, 7 (1954).
- J. VELLARD: Los Animales Venenosos. La Universidad y el pueblo (Lima), Vol. 5, 1947.

I. Teil.

1. Stamm: *Spongia* (Schwämme).

Von dem etwa 5000 Arten umfassenden Stamm der Schwämme (*Spongia*, *Porifera*) gelten einige tropische Kieselschwämme als giftig. Bei der Berührung können durch die spitzen Skelettnadeln Verletzungen eintreten und die Giftstoffe dann eine schädigende Wirkung entfalten. Toxische Substanzen wurden in Schwämmen schon mehrfach nachgewiesen (vgl. ¹⁾). RICHET²⁾ konnte beispielsweise aus dem Preßsaft des Meereskieselschwammes *Suberites domuncula* OLIVI eine pharmakologisch wirksame Substanz mit Alkohol ausfällen. Aus einigen Süßwasserschwämmen gelang es ARNDT³⁾, hitzebeständige Stoffe zu isolieren, die eine lähmende Wirkung ausüben. An niedermolekularen Stoffwechselprodukten konnten aus dem Riesenkieselschwamm *Geodia gigas* O. SCHM. Agmatin (δ -Amino-butylguanidin), Histamin, Eledonin, Glykokollbetain, Guanin und Methyladenin^{4, 5, 8)} isoliert werden. In anderen Schwämmen wurden Acetylcholin und Guanidinderivate nachgewiesen^{6, 7)}. Die Toxizität der erwähnten Stoffe ist jedoch sicherlich zu gering, um eine nennenswerte Giftwirkung bei Berührung der giftigen Schwämme entfalten zu können; die Frage nach dem eigentlichen Giftstoff blieb bisher unbeantwortet.

2. Stamm: *Cnidaria* (Nesseltiere).

Zu den Nesseltieren gehören die Polypen (*Hydrozoa*) mit etwa 2700, die Schirmquallen (*Scyphozoa*, *Acalephae*) mit über 200 und die Blumentiere (*Anthozoa*) mit ungefähr 6100 Arten.

¹⁾ M. W. DE LAUBENFELS: A Guide to the Sponges of Eastern North America, S. 29. Miami 1953; vgl. auch P. A. ZAHL: zit. nach B. W. HALSTEAD: In „Venoms“, herausgeg. von E. E. BUCKLEY und N. PORGES, S. 9. Washington 1956.

²⁾ C. RICHET: Compt. rend. soc. biol. **58**, 598, 686 (1906).

³⁾ W. ARNDT: Zool. Jahrb. Abt. allg. Zool. u. Physiol. **45**, 343 (1928).

⁴⁾ F. HOLTZ: Z. Biol. **81**, 65 (1923).

⁵⁾ D. ACKERMANN, F. HOLTZ und H. REINWEIN: Z. Biol. **82**, 278 (1924).

⁶⁾ R. L. MITOPOLITANSKAYA: Compt. rend. acad. sci. URSS **31**, 717 (1941) [Chem. Abstr. **37**, 951/3 (1943)].

⁷⁾ I. GARCIA und F. MIRANDA: Compt. rend. soc. biol. **148**, 1187 (1954).

⁸⁾ D. ACKERMANN und P. H. LIST: Naturwiss. **44**, 184 (1957).

Der Giftapparat der Nesseltiere¹⁾.

Für den ganzen Stamm ist die Ausrüstung mit verschiedenartigen Nesselkapseln charakteristisch. Als Waffen werden vor allem die als „Penetranten“ bezeichneten Organe verwendet. Diese sind birnenförmige Kapseln mit einem Durchmesser von ungefähr 50μ , deren oberer Teil in einen dünnen Schlauch übergeht, der wie ein Handschuhfinger umgestülpt ist und im Innern der Kapsel aufgerollt liegt. Das Ende dieses aus einem keratinähnlichen Material²⁾ bestehenden Schlauches (Nesselfaden) ist mit Dornen versehen. Bei einer Reizung des Tieres wird der Faden explosionsartig aus der Kapsel geschleudert, der Dorn durchschlägt die Haut der Beute und der giftige Kapselinhalt ergießt sich in die Wunde. Die Auslösung der Explosion erfolgt nicht nur durch mechanische Reize, auch verschiedene Substanzen können, wenn sie den aus einem proteinartigen Material bestehenden Verschuß angreifen, die Entladung herbeiführen³⁻⁵⁾. Derartige Stoffe sind z. B. Gallensäuren⁶⁾, Thioglykolsäure⁴⁾, Äthanol³⁾, proteolytische Fermente, wie Trypsin⁷⁾, sowie Säuren oder Basen, falls sie den p_H -Wert unter 3 erniedrigen oder über 11 erhöhen⁸⁾. Die Nesselkapseln sind nur für einmaligen Gebrauch vorgesehen und bilden sich im Inneren des Tieres, von wo sie in die Tentakel wandern. Wie später noch zu berichten sein wird (vgl. S. 70), sind auch einzelne Meeresschnecken mit Nesselkapseln ausgerüstet. Diese stammen aber aus den Polypen, die den Schnecken als Nahrung dienen.

Symptomatologie.

Der Kontakt mit Nesseltieren kann auch für Menschen und Warmblüter gefährliche Folgen haben. Gefürchtet sind in dieser Hinsicht einige Korallen, die zu den *Hydrozoen* gehörenden Blasenquallen (*Physalia physalis* L., portugiesische Galeere)⁹⁾ und Milleporiden, die in japanischen Gewässern lebende *Olindioides formosa* GOTO¹⁰⁾ sowie die Schirmquallen *Chiropsalmus quadrigatus* HAECKEL (Würfelqualle), *Aurelia aurita* L. (Ohrenqualle), *Cyanea capillata* L. (gelbe Haarqualle), *Rhizostoma pulmo* MACRI (Lungenqualle)¹¹⁻¹³⁾, *Stomolophus meleagris* AGASSIZ (Kohlkopf)¹⁴⁾ und Vertreter der Gattungen *Dactylometra* und *Pelagia*. An den verletzten Stellen spürt man stark brennende und juckende Schmerzen. Oft bilden sich auch große Blasen. Ferner können Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfälle und Reizung

¹⁾ L. H. HYMAN: The Invertebrates, Bd. I, S. 382. New York 1940.

²⁾ C. H. BROWN: Nature 166, 439 (1950); vgl. aber M. HAMON, Nature 176, 357 (1955).

³⁾ T. M. YANAGITA: J. Fac. Sci. Tokyo Imperial Univ., Sec. IV, Vol. 6, 97 (1943).

⁴⁾ T. M. YANAGITA und T. WADA: Nature 173, 171 (1954).

⁵⁾ W. A. KEPNER et al.: J. Morphol. 88, 23 (1951).

⁶⁾ E. K. RIDEAL: Endeavour 4, 83 (1945).

⁷⁾ T. M. YANAGITA und T. WADA: Nature 173, 171 (1954).

⁸⁾ T. M. YANAGITA und T. WADA: Natl. Sci. Rept. Ochanomizu Univ. (Tokyo) 4, 112 (1953).

⁹⁾ E. D. CRUTCHFIELD: Arch. Dermatol. Syphiliol. 12, 72 (1925).

¹⁰⁾ T. AOKI: Japan. J. Dermatol. Urol. 22, 71 (1922).

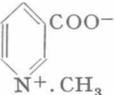
¹¹⁾ H. W. WADE: Amer. J. Trop. Med. 8, 233 (1928).

¹²⁾ M. E. THIEL: Ergeb. Zool. 8, 1 (1935).

¹³⁾ M. A. STUART und T. D. SLAGLE: U. S. Naval Med. Bull. 41, 497 (1943).

¹⁴⁾ M. COLBY, JR.: Proc. Trans. Texas Acad. Sci. 26, 62 (1943).

Tab. I. Pharmakologisch wirksame

Verbindung	Formel	Derivat
<u>Anemonin</u> (Imidazolylessigsäure- dimethylbetain)	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{CH} \end{array}$	Hydrochlorid
<u>γ-Butyrobetain</u> (γ -Dimethylaminobutter- säuremethylbetain, Actinin)	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	Hydrochlorid
<u>Cholin</u>	$\text{OH}^-(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	Dipikrylaminat
<u>Homarin</u> (α -Pyridincarbonsäure- methylbetain)		Hydrochlorid
<u>N-Methylpyridiniumhydroxyd</u>		Pikrat
<u>Tetramethylammoniumhydroxyd</u>	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{OH}^-$	Pikrat
<u>Trigonellin</u> (Nikotinsäuremethylbetain)		Hydrochlorid

der Schleimhäute auftreten. In schweren Fällen werden heftige Krämpfe, vor allem der Atmungsmuskulatur beobachtet. Im allgemeinen gehen die Erscheinungen aber nach 3—4 Stunden zurück. Chronisché Vergiftungen können als Berufskrankheit bei Schwammtauchern auftreten¹⁾.

Von den wirbellosen Tieren sind die Mollusken nur wenig, Krebse hingegen sehr empfindlich für Aktiniengifte²⁻⁴⁾. Interessant ist nun, daß gerade der Einsiedlerkrebs (*Eupagurus prideauxi* L.), der oft in Symbiose mit *Adamsia palliata* BOHADSCH lebt, gegen das Gift der Blumentiere weitgehend unempfindlich ist. Die Resistenz beruht auf einer aktiven Immunisierung des Krebses, die dieser durch Verzehren von Nesselkapseln erworben hat^{4, 5)}.

Die einzelnen Giftstoffe.

Aus Nesseltieren konnte vor allem ACKERMANN eine Reihe niedermolekularer Stoffe isolieren und diese identifizieren. Tab. I gibt eine Übersicht über

¹⁾ S. G. ZERVOS: Paris Méd. **93**, 89 (1934).

²⁾ N. L. COSMOVICI: Compt. rend. soc. biol. **92**, 1230, 1300, 1373, 1466, 1469 (1925).

³⁾ J. CANTACUZÈNE und N. L. COSMOVICI: Compt. rend. soc. biol. **92**, 1464 (1925).

⁴⁾ J. CANTACUZÈNE und A. DAMBOVICEANU: Compt. rend. soc. biol. **117**, 136, 138, 269 (1934).

⁵⁾ J. CANTACUZÈNE: Compt. rend. soc. biol. **92**, 1133 (1925).

niedermolekulare Substanzen aus Nesseltieren

F. P.	Nachgewiesen in	Toxizität (Maus)	R _f -Werte in BuOH, AcO, H ₂ O-Gem.
180—184	<i>Anemonia sulcata</i> PENNANT ^{1, 2)}	DLM: 1,7 mg/g ¹⁾	0,11 ¹⁾
203—205 ³⁾	<i>Actinia equina</i> L. ⁴⁾	DLM: 5 mg/g ⁵⁾	Bromid ⁶⁾ , 0,52
232—233 ⁷⁾	<i>Anemonia sulcata</i> PENN. ^{1, 2)}	DLM: 0,7 mg/g ⁸⁾ (s. c.)	Azetat 0,55 ⁹⁾
158—159 ^{1, 2)} 170—175 ¹⁰⁾	<i>Anemonia sulcata</i> PENN. ²⁾ <i>Verella spirans</i> ESCHSCHOLTZ ¹¹⁾		0,34 ²⁾
114—115 ¹²⁾	<i>Actinia equina</i> L. ⁴⁾ <i>Fungia actiniformis</i> QUOY und GAIM ¹³⁾	DLM: 3,6 mg/g ¹⁴⁾	
312—313 ¹⁵⁾	<i>Actinia equina</i> L. ⁴⁾ <i>Fungia actiniformis</i> QUOY und GAIM ¹³⁾	DLM: 0,02—0,03 mg/g ¹⁶⁾	Bromid ⁶⁾ 0,49
233—234 ²⁾	<i>Anemonia sulcata</i> PENN. ²⁾	LD ₅₀ 4,8 mg/g ¹⁷⁾	0,28 ²⁾

einige chemische und pharmakologische Eigenschaften dieser Substanzen. Die Giftwirkung der meisten dieser Verbindungen ist allerdings verhältnismäßig

1) D. ACKERMANN und R. JANKA: Z. physiol. Chem. **294**, 93 (1953).

2) D. ACKERMANN: Z. physiol. Chem. **295**, 1 (1953).

3) D. ACKERMANN: Z. Biol. **86**, 199 (1927).

4) D. ACKERMANN, F. HOLTZ und H. REINWEIN: Z. Biol. **80**, 131 (1923); **81**, 61 (1923); D. ACKERMANN und P. H. LIST: Naturwiss. **44**, 184 (1957).

5) W. LINNEWEH: Z. physiol. Chem. **181**, 42 (1929).

6) H. M. BREGOFF, E. ROBERTS und C. C. DELWICHE: J. Biol. Chem. **205**, 565 (1953).

7) D. ACKERMANN: Z. physiol. Chem. **281**, 197 (1944).

8) K. ARAI: Arch. ges. Physiol. **193**, 359 (1922).

9) R. MUNIER: Bull. soc. chim. biol. **33**, 862 (1951).

10) F. A. HOPPE-SEYLER: Z. physiol. Chem. **222**, 105 (1933).

11) F. HAUROWITZ und H. WAELSCH: Z. physiol. Chem. **161**, 300 (1926).

12) M. GIUA und M. GIUA: Gazz. chim. ital. **51**, I, 313 (1921).

13) K. HOSOI: Science Repts. Tohoku Univ. 4th Ser. **18**, 88 (1947).

14) T. ITAI, H. IKEDA, S. KUWAHARA und T. YANAGIMACHI: Bull. Natl. Hyg. Lab. Tokyo **70**, 57 (1952).

15) D. ACKERMANN, F. HOLTZ und H. REINWEIN: Z. Biol. **79**, 113 (1923).

16) J. H. BURN und H. H. DALE: J. Pharmacol. Exptl. Therap. **6**, 417 (1914/15).

17) P. ELLINGER, G. FRAENKEL und M. M. ABDEL-KADER: Biochem. J. **41**, 559 (1947).

gering und kann für sich allein die bei der Berührung von Nesseltieren auftretenden Symptome nicht ausreichend erklären. Außerdem sind aber auch verschiedene höhermolekulare Stoffe aus Nesseltieren isoliert worden¹⁾.

Zur Gewinnung dieser Substanzen wird meist das ganze Tier oder deren Tentakel mit Alkohol²⁻⁶⁾ extrahiert. Bei diesem summarischen Verfahren werden aber nicht nur die Giftstoffe der Nesselkapseln, sondern auch die Inhaltsstoffe der Tiere selbst erfaßt. Die weitere Anreicherung der wirksamen Stoffe erfolgt durch mehrfaches Umfällen, wobei die fortschreitende Anreicherung pharmakologisch verfolgt wird (kleinste krampferzeugende Dosis für Hunde^{2, 7)} oder Grasfrösche⁴⁾).

Der bekannteste der so erhaltenen Stoffe ist das aus Blumentieren isolierte Thalassin^{2, 3-7)}. Thalassin ruft bei intrakutaner Injektion ähnliche Symptome hervor, wie sie bei Berührung des Tieres auftreten. Das aktivste bisher erhaltene Präparat, das allerdings chemisch noch immer nicht einheitlich ist, ruft bei einem 25 g schweren Frosch in Mengen von 0,5 µg die charakteristischen Lähmungserscheinungen hervor⁴⁾.

Die pharmakologische Wirksamkeit des Thalassins soll teilweise auf einer Histaminfreisetzung aus den Geweben beruhen^{5, 6)}. Es scheint sich um ein Polypeptid mit einer Teilchengröße zwischen 1000 und 2000 zu handeln⁴⁾.

Aus Nesseltieren wurden noch weitere pharmakologisch wirksame eiweißartige Stoffe erhalten, die in Tab. 2 zusammengefaßt sind. So enthält z. B. der wäßrige Auszug aus den Tentakeln der portugiesischen Galeere einen anästhetisch wirkenden Stoff, das Hypnotoxin^{2, 7)}. Ein weiterer hochmolekularer Stoff aus Tentakeln von Aktinien und Wurzelmundquallen (*Rhizostomae*), das Congestin, besitzt

Tab. 2. Pharmakologisch wirksame, hochmolekulare Substanzen aus Nesseltieren (nach ^{4, 7)}).

Name	Isoliert aus	Toxizität	Symptome
Congestin ...	<i>Rhizostoma cuvieri</i> EYSENHARDT <i>Anemonia sulcata</i> PENNANT	DLM: 5 mg/kg Hund 9 mg/kg Kaninchen	Erbrechen, Durchfälle
Hypnotoxin .	<i>Physalia pelagica</i> BOSC	Extrakt aus 2 g Tentakel sind tödlich für Tauben (300 g)	lokal anästhesierend
Thalassin ...	<i>Anemonia sulcata</i> PENNANT (<i>Anthea cereus</i> L.)	2,5—9,0 mg/kg Hund 0,5 µg/25 g Frosch	Juckreiz, Lähmungen

1) R. v. ZEYNEK: Mh. Chem. 34, 581 (1913).

2) C. RICHET: Arch. ges. Physiol. 108, 369 (1905) und früher.

3) E. N. PAWLOWSKY und A. K. STEIN: Arch. Dermatol. Syphilis. 157, 647 (1929).

4) R. SONDERHOFF: Ann. Chem. 525, 138 (1936).

5) R. JAQUES: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 11, 655 (1953).

6) R. JAQUES und M. SCHACHTER: Brit. J. Pharmacol. 9, 49 (1954).

7) P. PORTIER und C. RICHET, bzw. C. RICHET allein: Compt. rend. soc. biol. 54, 170, 548, 788, 837, 1438 (1902); 55, 246, 707, 1071 (1903); 56, 302, 777 (1904); 58, 109 (1905); 64, 846 (1908); 65, 404 (1908); 66, 810 (1909).

historisches Interesse, da an ihm von RICHET^{1, 2, 3)} erstmalig die Erscheinung der Anaphylaxie beobachtet wurde. In *Anemonia sulcata* PENN. und *Cotylorhiza tuberculata* AG. konnte ROMANINI⁴⁾ eine Hyaluronidase nachweisen.

3. Stamm: Vermes (Würmer).

Klasse: Plathelminthes (Plattwürmer).

Ordnung: Trematodes (Saugwürmer).

Die Saugwürmer (2400 Arten) sind ausschließlich Parasiten, die entweder auf der Haut und den Kiemen (Ektoparasiten) oder in den inneren Organen (Endoparasiten) anderer Tiere leben. Sie besitzen mindestens einen Saugnapf, der an dem vorderen Ende des Tieres sitzt. Dazu kommt bei fast allen Formen noch ein zweiter, bauchständiger Saugnapf oder eine größere Zahl von Saugnäpfen und Haken, die am hinteren Körperende zu einer großen Haftscheibe vereinigt sind.

Distomum hepaticum L. (*Fasciola hepatica* L., Leberegel) scheidet während der Verdauungszeit Ammoniak, Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Methämoglobin, Fett⁵⁾, niedere Fettsäuren, Gallenfarbstoffe, koaguliertes Eiweiß⁶⁾ aus. Die getrockneten Sekrete hungernder Leberegel wirken toxisch; bei subkutaner Injektion treten starke lokale Reizerscheinungen auf (Schmerz, Schwellungen, Ödembildung), nach intravenöser Applikation (Hund) zeigen sich verschiedene Allgemeinerscheinungen (Mattigkeit, Nahrungsverweigerung, Temperaturanstieg). Beim Kaninchen tritt nach kurzer Zeit Anämie und Eosinophilie auf⁷⁾. Ähnliche Erscheinungen wurden auch beim Meerschweinchen beschrieben⁷⁾. Die Extrakte sind selbst nicht toxisch⁸⁾. Als Ursache dieser Divergenzen wird angenommen, daß nur eine chronische Intoxikation, nicht aber eine akute Vergiftung möglich ist⁹⁾. Gereinigte Extrakte (Gemische aus Lipiden, Zuckern und Polypeptiden?)¹⁰⁾ führen ebenfalls zu Eosinophilie. Man nimmt an, daß diese durch vorhandenes Histamin bedingt ist. Die Vergiftungssymptome sind jedoch kaum auf einen spezifischen Giftstoff zurückzuführen, sondern können als Effekt mehrerer toxischer Substanzen aufgefaßt werden, die teilweise aus dem zerfallenen Gewebe stammen und zum Teil von den Würmern selbst gebildet werden. In neuester Zeit gelang die Isolierung von immunologisch wirksamen Polysacchariden¹¹⁾ und Eiweißkörpern¹²⁾; jüngst

1) C. RICHET: Arch. ges. Physiol. **108**, 369 (1905).

2) P. PORTIER und C. RICHET: Compt. rend. soc. biol. **55**, 246, 707, 1071 (1903).

3) C. RICHET: Compt. rend. soc. biol. **57**, 109 (1905).

4) M. G. ROMANINI: Atti soc. ital. sci. nat. **88**, 65 (1949); Riv. biol. **46**, 29 (1954).

5) W. STEPHENSON: Parasitology **38**, 116 (1947).

6) F. FLURY und F. LEEB: Klin. Wochschr. **5**, 2054 (1926).

7) R. DESCHIENS und M. POIRIER: Compt. rend. soc. biol. **144**, 1350 (1950).

8) R. MANDOU: Compt. rend. soc. biol. **132**, 128 (1939).

9) R. DESCHIENS und M. POIRIER: Compt. rend. soc. biol. **144**, 1345 (1950).

10) R. DESCHIENS und R. POIRIER: Compt. rend. soc. biol. **147**, 1059 (1953).

11) J. O. GONZALES: J. Infectious Diseases **79**, 221 (1946).

12) G. M. URQUHART, M. MULLIGAN und F. W. JENNINGS: J. Infectious Diseases **94**, 126 (1954).

wurde auch ein elektro-phoretisch einheitliches, thermolabiles, kristallisiertes Allergen (Glykoprotein oder Peptid) dargestellt^{1, 2}).

Hyaluronidase konnte in Extrakten von *Fasciola hepatica* L. nicht nachgewiesen werden; der genannte Parasit kann dementsprechend mesenchymale Gewebe des Wirtes nicht passieren³).

Die *Schistosomidae* [*Schistosoma japonicum* KATSUR. (Ostasien), *Schistosoma mansoni* SAMBON (Südamerika, Nildelta)] leben in den Venen der Baucheingeweide, insbesondere in den kleinen Ästen der Pfortader, und rufen schwere Anämien mit Dyspnoe, Herzklopfen und hämorrhagischer Diathese hervor. Gleichzeitig sind auch Milz und Leber befallen; in späteren Stadien der Krankheit kommt es zu Leberschrumpfung und unter Umständen zu Ascites und Ikterus. Suspensionen der Würmer in isotoner Kochsalzlösung zeigen eine hämolytische Wirkung⁴), ebenso wirken ätherische Extrakte, man nimmt an, daß dieser Effekt durch verschiedene vorhandene ungesättigte Fettsäuren (Ölsäure) bedingt ist⁴). Kürzlich wurde in *S. mansoni* SAMBON eine Cholinesterase nachgewiesen⁵). Die Cercarien enthalten Hyaluronidase^{6, 7}). In den Larven von *S. mansoni* SAMBON wurde eine Kollagenase gefunden, die den Durchtritt von Parasiten durch die Basalmembranen und die Bindegewebsgrundsubstanz des Wirtes gestattet⁸).

Ordnung: Cestodes (Bandwürmer).

Ebenso wie die Trematoden sind auch die Cestoden (etwa 1500 Arten) Enteroparasiten. Sie leben im geschlechtsreifen Zustand fast stets im Darmtrakt (vorwiegend im Dünndarm) von Wirbeltieren. Die Finnen (Blasenwürmer oder Cysticercen) können auch in wirbellosen Wirtstieren (hauptsächlich in den parenchymatösen Organen wie Muskel, Leber, Gehirn) vorkommen (vergl. ⁹)). Der Körper des geschlechtsreifen Bandwurmes ist aus übereinstimmend organisierten, plattgedrückten Gliedern (Proglottiden) zusammengesetzt, die voneinander durch Furchen getrennt sind. Nach vorne ist die Kette verjüngt und endet im Skolex (Kopf), der verschiedene Haftorgane trägt, die an der Darmschleimhaut ansetzen können.

Diphyllobothrium latum L. (*Bothriocephalus latus*, *Dibothriocephalus latus*, Hechtbandwurm des Menschen) stellt einen wichtigen Vertreter der Cestoden dar. In gewissen Gegenden (ostpreußische Fischerdörfer) sind fast alle Erwachsenen *Bothriocephalus*-Träger¹⁰). Wenn diese Personen trotzdem nicht die charakteristische

¹) K. MAEKAWA, K. KITAZAWA und M. KUSHIBE: J. Agr. Chem. Soc. Japan **28**, 365 (1954) [Chem. Abstr. **48**, 10901 (1954)]; Compt. rend. soc. biol. **148**, 763 (1954).

²) W. MINNING und G. FUHRMANN: Z. Tropen Med. Parasitenkrh. **6**, 92 (1955).

³) F. BOSCARDI und M. COLTORTI: Riv. parasitol. **12**, 257 (1951).

⁴) S. YAGI: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. **62**, 156 (1910).

⁵) E. BUEDING: Brit. J. Pharmacol. **7**, 563 (1952).

⁶) M. D. LEVINE, R. F. GARZOLI, R. E. KUNTZ und J. H. KILLOUGH: J. Parasitol. **34**, 158 (1948); vgl. R. E. KUNTZ: Exptl. Parasitol. **2**, 397 (1953).

⁷) A. S. EVANS: Exptl. Parasitol. **2**, 417 (1953).

⁸) R. M. LEWERT und CH. L. LEE: J. Infectious Diseases **95**, 35 (1954).

⁹) S. JAECKEL: Würmer. Berlin 1955.

¹⁰) H. VOGEL: Dtsch. med. Wochschr. **55**, 1631 (1929).