

Vetsuisse-Fakultät der Universitäten Zürich und Bern

Fachbereich Pharmakologie und Toxikologie

Toxikologie

Ein Begleittext zur Vorlesung
für die Studierenden der
Veterinärmedizin

Felix R. Althaus – Jacqueline Kupper –

Hanspeter Nägeli

HS 2014 / FS 2015

Vorwort

Das vorliegende Manuskript dient als Grundlage für die Vorlesung. Es ist ein „Drehbuch“, die dazugehörige Vorlesung der „Film“. Das oberste Ziel dieser Lehrveranstaltung ist die Schulung des pharmakologischen Denkens für die Therapiegestaltung. Für die Vorlesung stehen Ihnen weitere Informationsquellen zur Verfügung:

- **Das Tierarzneimittelkompendium Schweiz**

Enthält die Arzneimittelinformationen zu sämtlichen in der Schweiz registrierten Tierarzneimitteln; wird von unserem Institut jährlich herausgegeben. Als „elektronisches“ Kompendium mit vielen computerunterstützten Suchmöglichkeiten ist es auch unter www.vetpharm.uzh.ch abrufbar.

- **Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren**

W. Löscher, A. Richter, H. Potschka, Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, 9. Auflage, 741 Seiten, 2014, ISBN: 978-3-8304-1250-2. Nachschlagewerk für Arzneimittelinformationen; als Lehrbuch weniger geeignet, da pharmakologische Ausbildung vorausgesetzt wird.

- **Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für Veterinärmediziner**

H.H. Frey & W. Löscher (Hrsg.), Enke Verlag Stuttgart, 3. Auflage, 672 Seiten, 2010, ISBN: 978-3-8304-1079-9.

- **Pharmakologie und Toxikologie**

K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann & K. Starke, Elsevier Urban & Fischer, München. 10. Auflage, 1248 Seiten, 2009, ISBN: 978-3-437-42522-6. Als Lehrbuch sehr gut geeignet, obwohl humanmedizinisch ausgerichtet.

Das vorliegende Vorlesungsmanuskript ist auch als pdf-file auf unserer Institutsseite verfügbar: www.vpt.uzh.ch

Inhaltsverzeichnis

1	Historisches zum Begriff Gift	7
2	Definition von Giften	8
3	Bedeutung und Arbeitsgebiete der Toxikologie	9
3.1	Klinische Toxikologie.....	9
3.2	Rückstandstoxikologie.....	9
3.3	Umwelttoxikologie	10
4	Mechanismen der Toxizität	10
4.1	Toxikokinetik.....	10
4.2	Toxikodynamik	11
4.3	Giftwirkung durch reaktive Metaboliten	12
4.4	Die Bildung von freien Radikalen	16
4.5	Die antioxidativen Schutzsysteme der Zelle: das Glutathionsystem	18
5	Die Reaktionsmuster der Zelle	20
5.1	Reparaturmechanismen und ihre Koordination mit andern Zellfunktionen	20
5.2	Wie stirbt eine Zelle: Nekrose versus Apoptose.....	22
5.3	Karzinogenese	25
6	Teratogenese	27
7	Endokrine Disruptoren	27
8	Die Bestimmung einer toxischen Wirkung	28
8.1	Die akute Toxizität.....	29
8.2	Subakute Toxizität.....	30
8.3	Subchronische Toxizität	30
8.4	Chronische Toxizität.....	30
8.5	Reproduktionstoxikologie und Teratogenesetests	30
8.6	Mutagene und karzinogene Wirkung.....	32
9	Die Kosten von Toxizitätstests	35
10	Die toxikologische Basis behördlicher Schutzmassnahmen	35
11	Das Chemikalienrecht (http://www.cheminfo.ch)	38
11.1	Die wichtigsten Punkte des Chemikaliengesetzes.....	38
11.2	Gefahrensymbole und -bezeichnung	39
11.3	Verbotene Stoffe	39
12	Die Giftklassen	39
13	Gesetzliche Grundlagen für die Beurteilung von Rückständen in vom Tier stammenden Lebensmitteln	40

13.1 Die Festlegung von Toleranzen (engl.: Tolerance Levels)	41
13.2 Die Festlegung von Absetzfristen	42
14 Umwelttoxikologie.....	45
14.1 Akkumulation	45
14.2 Biodegradierbarkeit.....	47
14.3 Langzeitwirkungen	49
14.4 ‚Endocrine Disruptors‘ – Hormonaktive Chemikalien	50
14.5 Resistenzbildung und "substitute pests"	52
15 Erkennung und Management von Vergiftungen	53
16 Diagnostische Richtlinien	54
16.1 Anamnese	54
16.2 Klinische Untersuchung	55
16.3 Analytik	55
16.4 Amtliche Probeerhebungen	56
17 Therapeutische Richtlinien	57
17.1 Erhaltung der Vitalfunktionen.....	57
17.2 Dekontamination	58
17.3 Förderung der Giftauusscheidung	60
17.4 Weitere symptomatische Massnahmen	60
17.5 Antidottherapie	61
18 Die wichtigsten Tierversgiftungen.....	65
19 Insekticide und Akaricide.....	65
19.1 Amitraz.....	66
19.2 Avermectine und Milbemycine	66
19.3 Carbamate und Organophosphate	68
19.4 Chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe	70
19.5 Nicotin	73
19.6 Pyrethroide.....	74
20 Rodenticide.....	75
20.1 Bromethalin	76
20.2 α -Chloralose	77
20.3 Crimidin.....	78
20.4 Coumarinderivate.....	78
20.5 Phosphide	80
20.6 Scillirosid.....	81
20.7 Strychnin	81
20.8 Thallium	83
20.9 Thioharnstoffderivate	84

21 Molluskicide	85
21.1 Metaldehyd	85
21.2 Methiocarb	86
22 Herbizide	86
22.1 Chlorate	87
22.2 Dinitrophenole.....	88
22.3 Dipyridiniumverbindungen	89
22.4 Phenoxycarbonsäuren	90
23 Fungicide	91
23.1 Kupfer	91
23.2 Quecksilber	93
24 Futter- und Futterzusatzmittel	94
24.1 Botulinustoxin.....	94
24.2 Giftpflanzen	95
24.3 Harnstoff	101
24.4 Ionophore.....	102
24.5 Kochsalz (Natriumchlorid).....	103
24.6 Schimmelpilztoxine (Mykotoxine).....	103
24.7 Schokolade (Theobromin).....	107
24.8 Vitamin D	108
25 Düngemittel	109
25.1 Nitrat/Nitrit	109
25.2 Phosphate.....	110
26 Übergangs- und Schwermetalle	111
26.1 Arsen.....	111
26.2 Blei	112
26.3 Cadmium.....	115
26.4 Chrom	116
26.5 Eisen	117
26.6 Zink	118
27 Technisch-berufliche Stoffe	119
27.1 Cyanverbindungen	119
27.2 Frostschutzmittel (vor allem Ethylenglykol).....	120
27.3 Mineralödestillate	121
27.4 Polychlorierte Biphenyle (PCB).....	122
27.5 Polychlorierte Dibenzo-p-Dioxine (Dioxine)	123
28 Gase	124
28.1 Kohlendioxid (CO ₂) und Kohlenmonoxid (CO).....	124

28.2 Schwefelwasserstoff (Jauchegase)	125
29 Giftige Tiere	126
29.1 Amphibien	126
29.2 Giftschlangen	127
29.3 Insekten und Spinnentiere	127

1 Historisches zum Begriff Gift

Voltaire hat einmal gesagt, dass er alles wisse, bis man ihn frage. Wir alle meinen, den Begriff GIFT definieren zu können, und trotzdem ist dies noch nie mit genügender Präzision gelungen. Wir wollen deshalb versuchen, uns dem Gegenstand zu nähern und greifen - zum griechischen Wörterbuch:

τὸ φάρμακον = Gift, Zaubermittel
ὁ φαρμακεύς = Giftmischer, Zauberer
τοχικός = zum Pfeilbogen gehörig, ev. Pfeilgift

Es ist offensichtlich, dass bei den alten Griechen das Wort Pharmakon ursprünglich eher Gift bedeutete und nicht Heilmittel. Das Wort Toxikon bezeichnete in den Anfängen eher ein definiertes Gift von besonderer Gefährlichkeit.

Besonders interessant ist die Ambivalenz im Wort Toxikon/Gift. So heisst im Englischen Gift = Gabe. Und wie steht es mit dem Ausdruck Genussgift?

In einem Reichsgerichtsurteil vom 14. Januar 1884 wurde zum Thema *Gift* festgehalten: Eine Substanz, welche lediglich durch ihre qualitative Beschaffenheit unter allen Umständen geeignet wäre, die Gesundheit zu zerstören, existiert nicht. Die gesundheitszerstörende Eigenschaft ist vielmehr eine relative; sie ist nicht bloss von der Qualität, sondern auch von anderen Bedingungen, insbesondere von der Quantität des beigebrachten Stoffes und von der körperlichen Beschaffenheit der Person, welcher derselbe beigebracht worden ist, abhängig. Je nach der Verschiedenheit der in Frage kommenden Bedingungen kann derselbe Stoff bald als gesundheitszerstörend, bald nur als gesundheitsschädlich, bald als durchaus unschädlich, endlich sogar als Heilmittel, erscheinen.

Im Mittelalter hiess Gift auch Virus! Die Problematik zeigt sich heute noch im Falle von Lebensmittelvergiftungen: Salmonellose, oder Salmonellentoxikose? Für uns sind heute Gifte allerdings *per definitionem* keine lebenden Organismen. Wir belegen aber von lebenden Organismen stammende Gifte (Botulinus, Diphtherie usw.) mit dem Namen Toxin.

2 Definition von Giften

Viele fundamentalen Konzepte der modernen Toxikologie gehen auf die revolutionären Thesen des Arztes und Alchemisten Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt **Paracelsus**, zurück. In seiner dritten Defensio schrieb er im Jahre 1538: **“Alle Dinge sind Gift und nichts (ist) ohne Gift, allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist”**. Diese Giftdefinition impliziert, dass es von jedem Stoff eine Dosis gibt, welche nicht toxisch ist. Erst über einer gewissen Schwellenkonzentration setzt die Giftwirkung ein. In der modernen Toxikologie findet dieses Konzept der kritischen Schwellenkonzentration immer noch Anwendung, man spricht zum Beispiel vom sogenannten „No-Adverse-Effect-Level“ (NOAEL), d.h. jener Giftkonzentration, welche in einem Organismus keine erkennbaren Schädigungen hinterlässt. Der NOAEL dient in der Rückstandstoxikologie als Richtwert für die Festlegung von duldbaren Giftexpositionen des Menschen, dem sogenannten „Admissible Daily Intake“ (ADI).

Die visionäre These von Paracelsus muss aus heutiger Sicht für gewisse Giftwirkungen etwas modifiziert werden. Bei krebserzeugenden Stoffen (Karzinogenen) geht man davon aus, dass theoretisch auch ein einziges Molekül eine kritische DNS Mutation auslösen kann und damit zur Bildung eines Tumors Anlass geben könnte. Eine Schwellenkonzentration ist demnach nicht eindeutig festzulegen. Die statistische Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Mutation innerhalb der limitierten Lebenszeit eines Säugetieres auftritt und alle erforderlichen Zusatzschritte im Mehrstufenprozess der Tumorbildung auslöst, ist äusserst gering, aber nicht gleich null zu setzen. Das Beispiel illustriert eine weitere Problematik der Toxizitätsbeurteilung: für die Festlegung von NOAELs benötigen wir möglichst detaillierte Kenntnisse über die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen sowie die individuellen Bedingungen, unter denen eine toxische Wirkung entsteht.

Die häufige Frage von Juristen an Gutachter, ob denn dieser oder jener Stoff ein Gift sei, ist also gar nicht schlüssig zu beantworten. Die gesundheitsschädigende Eigenschaft ist eine relative, abhängig von der Qualität, Quantität und Aufnahmeroute des Stoffes, sowie der physiologischen Kondition des betroffenen Individuums. Juristisch bedeutsam ist die Abgrenzung von Arzneimitteln und Giften in den Giftgesetzen der meisten Länder. Obwohl Arzneimittel zu den potentesten Giftstoffen zählen und oft Anlass zu akzidentellen Tiervergiftungen geben, sind sie im Sinne des Gesetzes keine Gifte.

3 Bedeutung und Arbeitsgebiete der Toxikologie

Gehen wir von der Definition eines Giftes aus, lässt sich der Bereich der Toxikologie, der Lehre von den Giften, leicht erahnen.

Der Chemie sind über zwei Millionen Verbindungen bekannt, die Naturstoffe sind noch längst nicht alle erforscht und täglich werden Dutzende von Stoffen erstmals synthetisiert. In der Praxis müssen wir mit rund 50'000 relevanten Giften rechnen, zu denen auch etwa 5'000 Arzneistoffe gehören.

Wenn auch Vergiftungen seit urdenklichen Zeiten bekannt sind und viele Arzneimittel zuerst als Gifte zur Jagd und zur Beseitigung der Nachbarn eingesetzt wurden, entwickelte sich die moderne Toxikologie vorerst als Schwesterdisziplin der Pharmakologie. Die Technisierung und die Chemisierung unserer Umwelt lenkten in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Toxikologen vermehrt auf jene Stoffe, die keine Arzneimittel sind. Die Toxikologie entwickelte sich so zur selbständigen Wissenschaft, deren Schwerpunkte zunehmend in der Umwelttoxikologie und der Rückstands- (= Lebensmittel-) Toxikologie liegen.

3.1 Klinische Toxikologie

Die Verhütung und Behandlung akuter und chronischer Vergiftungen bleiben Schwerpunkte der Medizin. Da Vergiftungen nicht meldepflichtig sind, lässt sich die Morbidität vor allem an der Zahl der freiwilligen Meldungen (siehe Berichte des Toxikologischen Informationszentrums), der Klinikaufnahmen und der Todesfälle abschätzen. Die epidemiologisch wichtigste akute Vergiftung ist beim Menschen immer noch der Rausch, und die wichtigsten chronischen Noxen sind Alkohol und Tabakrauch. Auf der andern Seite verlängern die vielgeschmähten Arzneimittel unser Leben um 15 Jahre, ihre toxischen Nebenwirkungen verkürzen es um 15 Minuten. Eine Analyse von Tierverschickungen ergibt, dass in über 90 % aller Fälle menschliche Fahrlässigkeit die Hauptursache ist.

3.2 Rückstandstoxikologie

Dieses Gebiet wird auch für den Tierarzt zunehmend wichtig, ist er doch selbst indirekt an der Produktion von Lebensmitteln beteiligt oder in der Lebensmittelindustrie tätig. Das Schwergewicht verlagert sich immer mehr von der Bakteriologie zur chemischen Analytik.

Für den Praktiker dürfte die Beachtung der Absetzfristen von Medikamenten im Zentrum stehen. Obschon die Analytik heute kleinste Spuren von Rückständen entdecken kann und die Medien sich an Schauerermeldungen (Hormonskandal, Pestizidskandal etc.) zu überbieten trachten, wollen wir nicht vergessen, dass Fehlernährungen (zu fett, zu süß, zu salzig, zu viel etc.) für Mensch und Tier ungleich gefährlicher sind als Gifte, und dass der fahrlässige Verderb von Nahrungsmitteln mehr schadet als alle Rückstände zusammen.

3.3 Umwelttoxikologie

Auf dieses Gebiet werden sich die Toxikologen in Zukunft konzentrieren müssen. Die Unzahl von Stoffen, mit denen wir Wasser, Boden und Luft versauen, macht jedoch das Setzen von Prioritäten schwierig (siehe dazu auch das Spezialkapitel in diesem Manuskript).

Weitere Spezialgebiete sind im Lehrbuch *PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE* (W. Fort, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke) abgehandelt.

4 Mechanismen der Toxizität

In diesem Kapitel wollen wir die Wirkmechanismen von Substanzen betrachten, welche bei den meisten Säugetierzellen eine toxische (zytotoxische) Wirkung entfalten. Im Zentrum unserer Betrachtungen stehen zwei Fragen:

Was macht der Organismus mit dem Gift? → Toxikokinetik
Was macht das Gift mit dem Organismus? → Toxikodynamik

4.1 Toxikokinetik

Die Faktoren und Mechanismen, welche die Aufnahme, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung von Giften beeinflussen, sind grundsätzlich identisch mit jenen, welche wir in der Vorlesung *Pharmakologie I und Toxikologie I* für Arzneimittel diskutiert haben. Ein prinzipieller Unterschied besteht allerdings. Während die Pharmakokinetik der überwiegenden Mehrzahl von Arzneimitteln durch Reaktionen 1. Ordnung bestimmt wird, zeigt die Toxikokinetik von Giftstoffen oft Reaktionen 0. Ordnung. Der Unterschied ist in der Tatsache begründet, dass bei Vergiftungen meist höhere Konzentrationsbereiche erreicht werden als in der therapeutischen Konzentration von Arzneimitteln, sodass die Mechanismen der Absorption, der Distribution, der Biotransformation sowie der Elimination gesättigt werden. Ein klassisches Beispiel ist die Elimination von Aethanol, welche grösstenteils mit einer Kinetik 0. Ordnung erfolgt, bis die Sättigungsgrenze der Alkoholdehydrogenase bzw. Aldehyddehydrogenase unterschritten wird und die restliche Elimination schliesslich mit einer Reaktion 1. Ordnung abläuft. Die Elimination eines Giftstoffes kann in der initialen Absorptionsphase mit einer Kinetik 1. Ordnung erfolgen, bei Erreichen der Sättigungsgrenze der Biotransformations- bzw. Eliminationsmechanismen auf 0. Ordnung übergehen und schliesslich in der letzten Eliminationsphase wieder mit 1. Ordnung erfolgen. Für das Management von Vergiftungsfällen ist bedeutsam, dass die Ausscheidungskinetik 0. Ordnung generell weniger effizient und mit langen Eliminationshalbwertszeiten verbunden ist. Aufgrund der geringen Glucuronyltransferaseaktivität bei Katzen weist z.B. Salicylsäure eine Eliminationshalbwertszeit von > 38 Stunden auf, während sie bei Pferd und Ziege nur 1 Stunde beträgt.

4.2 Toxikodynamik

Bei den meisten klinisch relevanten Giftstoffen ist der molekulare Wirkmechanismus unklar oder sogenannt *unspezifisch*, dh. er resultiert aus verschiedenen gleichzeitig ablaufenden Reaktionen mit Biomolekülen. In diesen Fällen ist es schwierig, eine aetiotrope („auf die Ursache gerichtete“) Therapie durchzuführen. Nur in relativ seltenen Fällen kann man Vergiftungen durch Antidote („Gegengifte“) gezielt therapieren.

Ein weiteres Merkmal der Klinik von Vergiftungsfällen ist, dass meistens nicht hochpotente Gifte beteiligt sind, sondern Gifte mit schwacher bis mittlerer Potenz. Die potentesten Gifte sind nicht synthetische organische Chemikalien, sondern die natürlichen Toxine von Bakterien, welche in der Evolution erstaunliche Strategien zur Ausschaltung spezifischer Zellfunktionen entwickelt haben. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht:

Gift	minimal tödliche Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$, Msch)	Mr
Botulinustoxin A	0.00003	900'000
Tetanustoxin	0.0001	150'000
TCDD*	1	320
Aflatoxin B ₁	10	312
Strychnin	500	334
Natriumcyanid	10'000	49

*2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

Vergleich der akuten Toxizität und der relativen Molekülmasse verschiedener organischer Giftstoffe. Die potentesten Gifte sind nicht Syntheseprodukte, sondern Bakterientoxine mit einer komplexen modularen Proteinstruktur, welche sehr spezifisch auf den Wirtsorganismus einwirken können (vgl. Text). Botulinustoxin A ist bezüglich letaler Wirkung über dreihundertmillionen Mal potenter als Natriumcyanid!

Die hochpotenten bakteriellen Toxine bestehen aus modular aufgebauten Proteinen, welche wegen ihrer Grösse die Zellmembran nicht durchdringen können. Spezialisierte Proteindomänen sind für die Andockung an spezifische Membranrezeptoren verantwortlich, sie bewirken die Aufnahme des Toxins oder seiner aktiven Gruppe in die Zelle. Im Zellinnern wird der katalytisch aktive Enzymteil aktiviert, welcher spezifische Zielstrukturen modifiziert. Die enzymatisch aktive Domäne ist häufig eine ADP-Ribosyltransferase, welche spezifische Proteine im Zellinnern ADP-Ribosyliert und so ihre Funktionen verändert oder gänzlich ausschaltet. Das Botulinumtoxin C₂ ADP-ribosyliert das G-Aktin, welches nicht mehr zu F-Aktin polymerisieren kann. Dies führt zu einer Zerstörung des mikrofilamentären Netzwerkes der Zelle. Clostridium botulinum produziert aber auch eine neurotoxische Protease (Botulinustoxin A), welche über periphere Nervenendigungen aufgenommen und in der motorischen Endplatte angereichert wird. Dort spaltet sie ein synaptosomales Protein, die exocytotische Freisetzung von Acetylcholin wird blockiert. Klinisch resultiert das Bild einer schlaffen Lähmung der quergestreiften Muskulatur.

4.3 Giftwirkung durch reaktive Metaboliten

Die sogenannte „unspezifische“ Giftwirkung vieler Xenobiotika wird erst durch reaktive Metaboliten ausgelöst, welche im Organismus während der Biotransformation entstehen („Giftung“). Die wichtigsten Mechanismen führen zur Bildung von Elektrophilen und Radikalen:

- Bildung von Elektrophilen, d.h. Metaboliten mit einer Tendenz zur Elektronenaufnahme. Sie entstehen z.B. nach oxidativer Biotransformation von Xenobiotika durch Cytochrom P-450 und können leicht mit elektronenreichen Atomen in nukleophilen Molekülen (d.h. solche die eine Tendenz zur Elektronenabgabe haben) reagieren. Elektrophile Metaboliten sind häufig involviert bei Vergiftungen mit organischen Chemikalien.
- Bildung von freien Radikalen, d.h. von Molekülen, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen im äussersten Orbital aufweisen. Freie Radikale weisen eine sehr hohe chemische Reaktivität auf. Bei der Biotransformation von Xenobiotika können verschiedene Radikale entstehen, welche zur Bildung sekundärer Radikale aus Lipiden, Proteinen oder Nucleinsäuren Anlass geben können. Dabei entsteht eine Kettenreaktion, welche die Zellschädigung deutlich verstärkt.

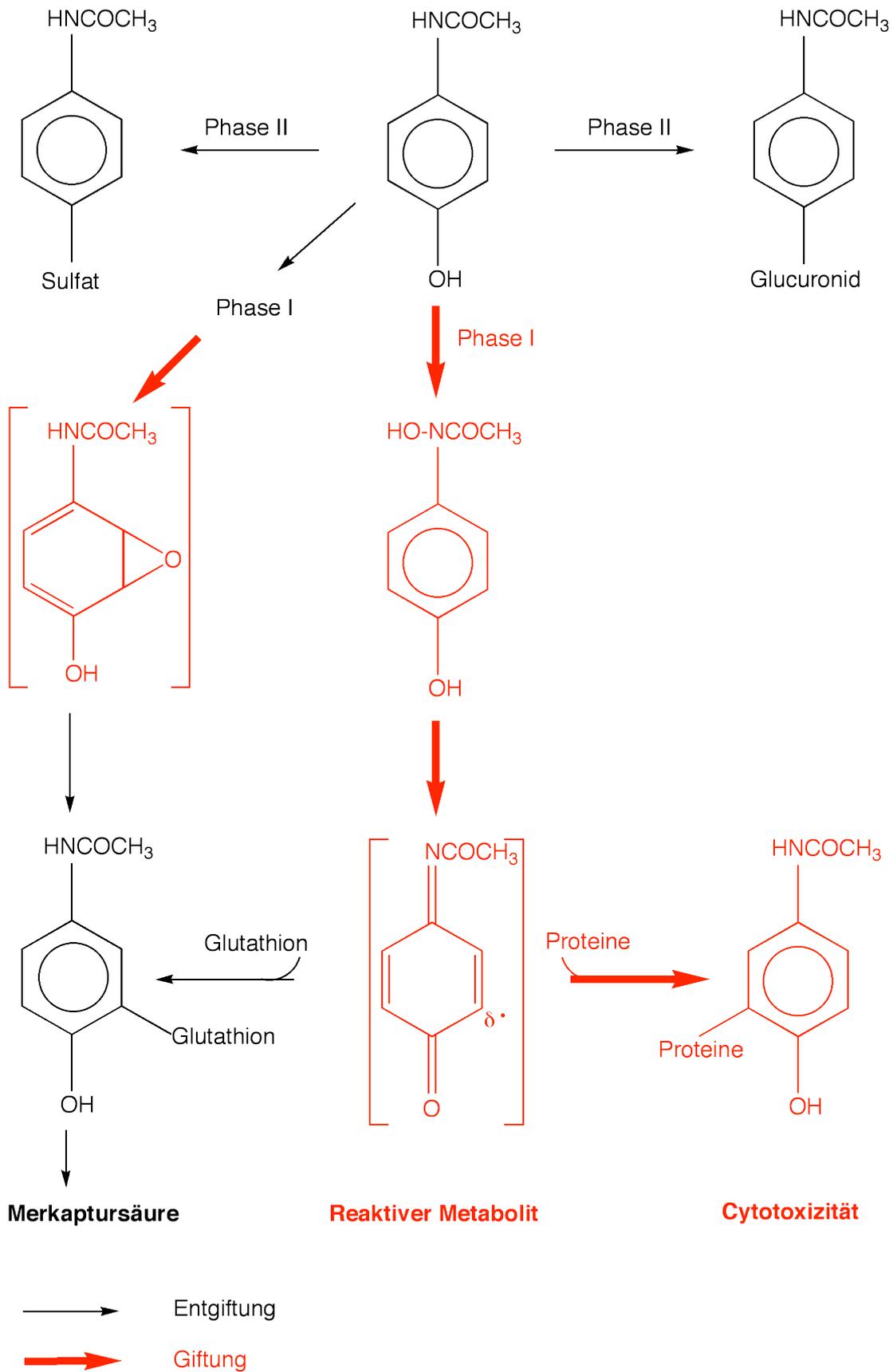
Beispiele für die Giftung von Chemikalien durch Bildung elektrophiler Metaboliten:

Substanz	Enzym, welches zur Giftung beiträgt	Elektrophiler Metabolit	Tox. Wirkung
Acetaminophen	P450, Peroxidasen	N-acetyl-p-benzo-Chinonimin	Lebernekrosen
Aethanol	ADH	Acetaldehyd	Hepat. Fibrose
Aflatoxin B ₁	P450	Aflatoxin B ₁ 8,9-epoxide	Hepatokarzinogen
Allylalkohol	ADH	Allylaldehyd (Acrolein)	Lebernekrosen
Benzo(a)pyren	P450	Benzo(a)pyren 7,8-diol-9,10-epoxid	Karzinogen
Halothan	Cyt. P450	Trifluoroacetylchlorid	Immunhepatitis

ADH = Alkoholdehydrogenase; P450 = Cytochrom P450 Multienzymkomplex

Die Entstehung eines reaktiven Metaboliten während der Biotransformation soll am Beispiel von Acetaminophen aufgezeigt werden. **Acetaminophen** (Paracetamol, Analgetikum, Antipyretikum) wird über verschiedene Zwischenstufen biotransformiert, es laufen gleichzeitig Phase I und II – Reaktionen ab. Biologisch gesehen findet man zudem ein Nebeneinander von Giftungs- und Entgiftungsreaktionen.

ACETAMINOPHEN



Bioaktivierung von Acetaminophen

Ein Teil des Acetaminophens wird also direkt über Konjugationsreaktionen einer Ausscheidung aus dem Körper zugeführt. Bei Erschöpfung dieser Mechanismen [z.B. bei hohen Dosen von Acetaminophen oder bei Verbrauch des Konjugationspartners (Sulfat) für die gleichzeitige Biotransformation anderer Xenobiotika] wird ein zusätzlicher Weg eingeschlagen, nämlich die N-Hydroxylierung über Phase I-Reaktionen. Dabei entsteht ein reaktiver Metabolit, welcher durch die Glutathion-S-transferase mit Glutathion konjugiert wird. Sobald das zelluläre Glutathion aufgebraucht ist, wird der akkumulierende reaktive Metabolit kovalent mit Proteinen reagieren. Die zytotoxische Wirkung beruht auf diesem Mechanismus. Versuche an Ratten haben gezeigt, dass der Ernährungsstatus die Empfindlichkeit für Acetaminophen-Toxizität drastisch beeinflussen kann. Fasten führt zu einer Depletion des zellulären Glutathions, die Tiere sterben an einer Dosis von Acetaminophen, welche *ad libitum* gefütterte Tiere unbeschädigt überstehen können.

Der reaktive Metabolit von Acetaminophen, N-Acetyl-p-benzochinonimin, kann eine Kettenreaktion auslösen, die noch weitere Glutathion Moleküle verbraucht. Dabei kommt es durch einen Redoxzyklus zur Bildung von Sauerstoffradikalen, welche ihrerseits Lipide angreifen und zur Bildung von Lipidperoxyradikalen Anlass geben können.

Ein weiteres Beispiel ist die Biotransformation von **Benzo(a)pyren**. Benzo(a)pyren ist ein klassischer Vertreter einer grossen Gruppe von Umweltchemikalien, welche bei unvollständiger Verbrennung von organischem Material (Kehrichtverbrennungsanlagen, Zigarettenrauch, geräuchertes oder gegrilltes Fleisch) freigesetzt werden. Benzo(a)pyren ist ebenso repräsentativ für die zahlenmässig wichtige Gruppe von sogenannten **Prokarzinogenen**, d.h. Chemikalien, welche erst durch körpereigene Biotransformation in ein **ultimales Karzinogen** umgewandelt werden. Es handelt sich hier wiederum um eine Giftungsreaktion.

Die Biotransformation als bestimmender Faktor für die unterschiedliche Giftempfindlichkeit verschiedener Spezies:

Substanz	Biotransformation	Speziesunterschiede der Wirkung
Parathion (Insektizid)	1. Sulfoxidation zu Paraoxon (Giftung) 2. Nitrogruppenreduktion im Pansen	Beim Wiederkäuer weniger giftig als beim Nichtwiederkäuer Die Reaktionen 1 und 2 konkurrenzieren sich.
Phenole	Glucuronidierung	Fische und Katzen empfindlich. Bei Katzen fehlt Glucuronyltransferase, bei Fischen Uridinphosphat-glucosedehydrogenase.
Aromatische Amine (Sulfonamide, Phenacetin)	Hydroxylierung	Arylhydroxylamine bewirken Ferri-Hb- Bildung, Reaktionsrate Schwein < Rind < Schaf
Atropin	Serumesterase	Ziegen sind sehr resistent gegen Atropin, ebenso gewisse Kaninchenrassen.

4.4 Die Bildung von freien Radikalen

Vielfach wird das zusätzliche Elektron auf ein Sauerstoffmolekül übertragen, wobei ein Sauerstoffradikal entsteht. Die schrittweise Reduktion des Sauerstoffmoleküls führt über das Superoxidradikalanion ($^{\circ}\text{O}_2^-$), das Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das Hydroxylradikal ($^{\circ}\text{OH}$) zur Bildung von Wasser (H_2O). Das Hydroxylradikal ist toxikologisch von grösster Bedeutung. Verschiedene Enzyme, Elektronentransportsysteme (oder ganz allgemein die Hämproteine) können zur Bildung von Sauerstoffradikalen Anlass geben. Wenn die Bildungsrate die Kapazität der antioxidativen Systeme der Zelle übersteigt, spricht man von oxidativem Stress.

Ausgewählte Beispiele für die Bildung von Sauerstoffradikalen in der Zelle	
Enzymkatalysierte Reaktionen	Cytochrom-P450 System Prostaglandin-Synthase Aldehydoxidase Dopamin- β -hydroxylase
Nichtenzymatische Reaktionen	Hämproteine (Cytochrome) Thiole Katecholamine
Biologische Systeme	Mitochondriale Elektronentransportkette Phagozyten

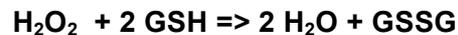
Oxidativer Stress liegt vielen pathophysiologischen Reaktionen zugrunde. Dazu gehören Entzündungsreaktionen, Zellalterung, diabetische Angiopathien, postischämische Gewebeschädigungen, sowie Karzinogenese und Teratogenese. Viele chemische Substanzen können die endogene oxidative Stressbelastung durch Radikalbildung verstärken: ihre organotoxische Wirkung kann u.a. durch die Überlastung der antioxidativen Schutzsysteme in spezifischen Organen zustande kommen.

Einige Beispiele sind nachfolgend aufgeführt:

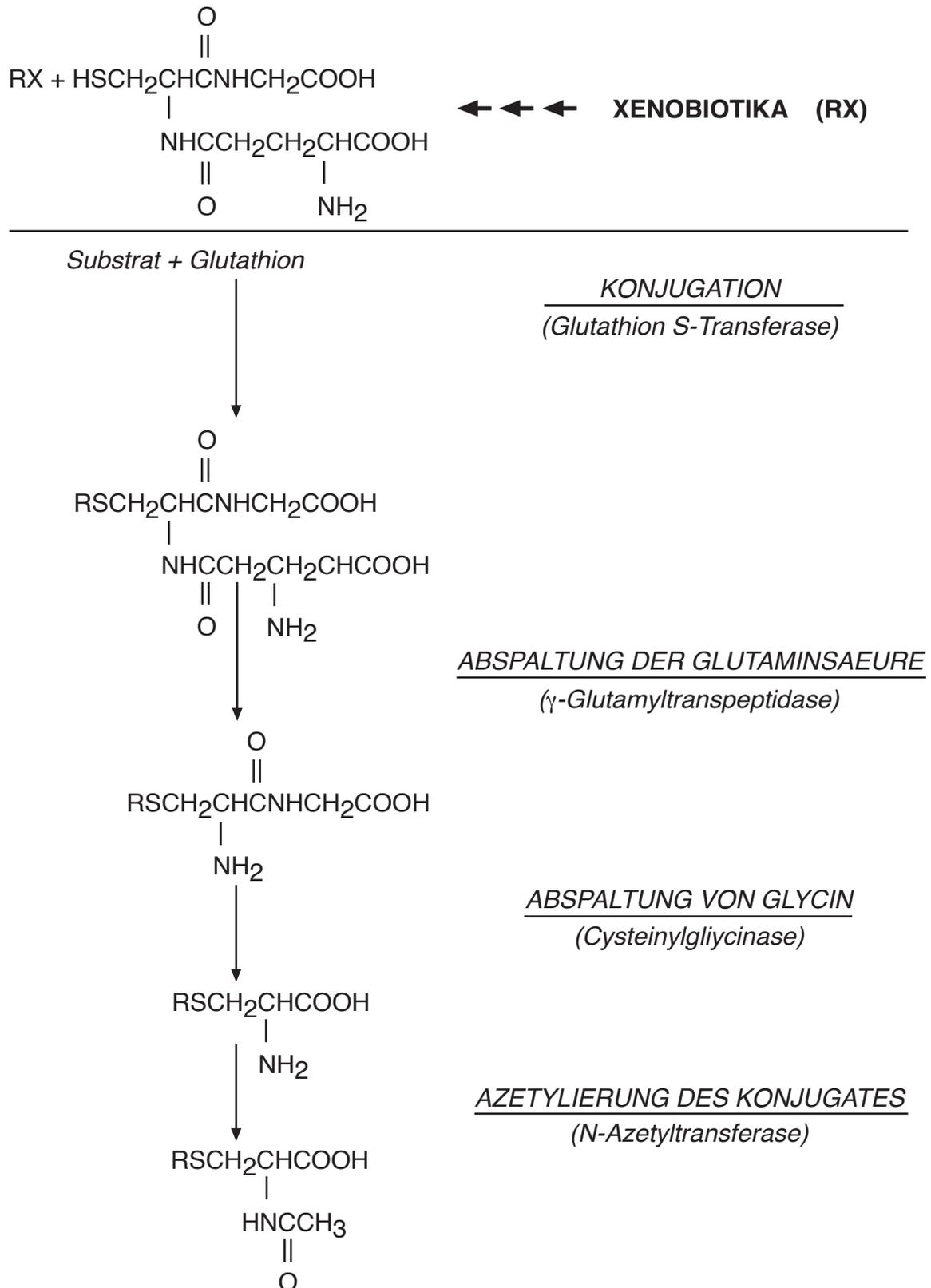
Substanz	Zielorgan der Giftwirkung
Acetaminophen	Leber
Adriamycin	Herz
Bleomycin	Lunge
Eisen	je nach Applikationsart
Ethanol	Leber
Paraquat	Lunge
Tetrachlorkohlenstoff	Leber

4.5 Die antioxidativen Schutzsysteme der Zelle: das Glutathionsystem

Die zellulären Schutzsysteme gegen Sauerstoffradikale umfassen Antioxidantien wie die Vitamine A, E und C und das Glutathion, sowie die Enzyme Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase. Das Beispiel des Acetaminophens illustriert die zentrale Bedeutung des Glutathionsystems bei der Entgiftung von reaktiven Metaboliten. Glutathion (GSH) ist ein Tripeptid (Glutamyl-Cysteinyl-Glycin) und kommt intrazellulär in hohen Konzentrationen vor. Es kann mit der Thiolgruppe des Cysteins direkt mit verschiedenen Sauerstoffradikalen reagieren, wobei ein Thiol-Radikal (GS^\bullet) entsteht. Zwei GS^\bullet -Radikale können unter Bildung von Glutathiondisulfid (GSSG) direkt miteinander reagieren. Das Enzym Glutathion-peroxidase sorgt zusammen mit der Katalase dafür, dass die intrazelluläre (H_2O_2) Konzentration nicht zu hoch wird und dass dadurch die Belastung mit sekundären Radikalen unter physiologischen Bedingungen tief gehalten wird. Die Glutathionperoxidase-reaktion führt ebenfalls zur Bildung von Glutathiondisulfid unter Reduktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser:



Um die antioxidative Kapazität in der Zelle aufrechtzuerhalten, muss schliesslich noch das Verhältnis von GSH zu GSSG möglichst hoch gehalten werden. Dies wird durch die NADPH-abhängige Glutathionreduktase sichergestellt. Zum Glutathionsystem gehören ferner Enzyme, welche die GSH-Konjugate „entsorgen“ helfen. Dies geschieht in einer mehrstufigen Reaktion, an deren Ende Mercaptursäure als Ausscheidungsprodukt steht:



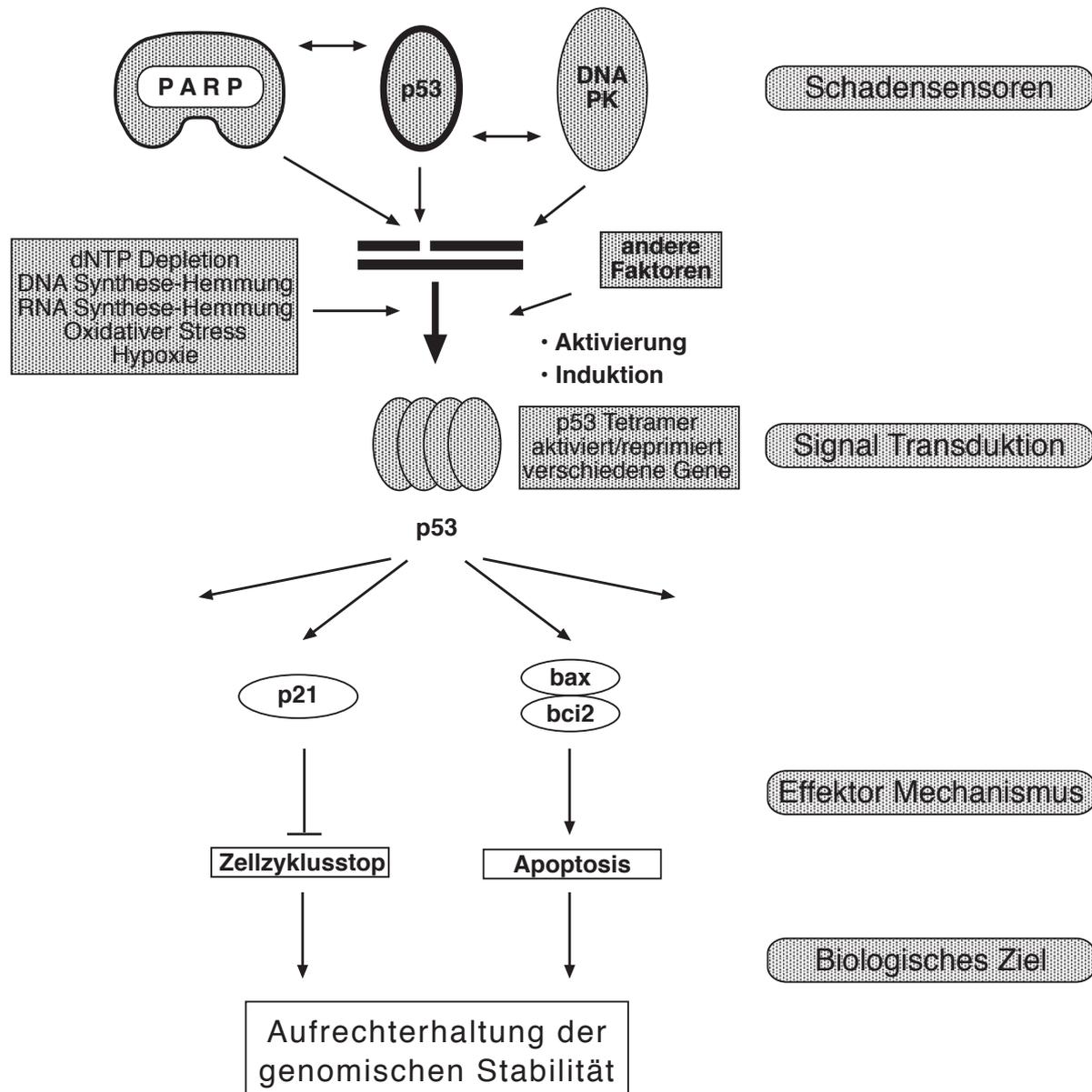
Merkaptursäure (renal ausgeschieden)

5 Die Reaktionsmuster der Zelle

Wie reagiert eine Zelle, deren Moleküle durch reaktive Metaboliten beschädigt wurde? – Am besten untersucht sind die Reaktionen bei Schädigung der DNS. Der Zustand der DNS wird ständig von einem aufwendigen Apparat von mehreren Dutzend Reparaturproteinen überwacht. Spezialisierte Sensorenproteine registrieren das Ausmass der DNS Schädigung und rekrutieren die Reparaturproteine, welche die Schäden beheben. Bei übermässiger DNS Schädigung besteht eine erhöhte Gefahr für Mutationen, Zelltransformation und Entstehung von malignen Tumoren. In diesem Fall wird eine andere Strategie eingeschlagen: über die Aktivierung eines Signalnetzwerkes kann ein genetisch programmiertes Zelltodprogramm (Apoptose) ausgelöst werden, die betroffene Zelle wird aus dem Gewebeverband entsorgt. Sowohl die Reparaturstrategie als auch die Entsorgungsstrategie zielen darauf ab, die genomische Stabilität im Gesamtorganismus aufrechtzuerhalten.

5.1 Reparaturmechanismen und ihre Koordination mit andern Zellfunktionen

Der am besten verstandene Reparaturmechanismus wird bei der Schädigung der DNS aktiviert. Bei der DNS Exzisionsreparatur sind insgesamt über 30 Proteine beteiligt, welche beschädigte DNS Domänen erkennen, ausschneiden, entsorgen und durch korrekte Neusynthese ersetzen können. Bei den verschiedenen Reparaturmechanismen beobachtet man sowohl eine Spezialisierung auf gewisse DNS Schadentypen (z.B. DNS Mismatch Reparatur, Basenexzisionsreparatur, Nukleotidexzisionsreparatur), als auch ein gegenseitiges Aushelfen bei Vorliegen von grossen Schadenmengen verschiedenen Typs. Gemeinsam ist all diesen Mechanismen, dass sie sehr effizient und genau arbeiten und selten neue Fehler (z.B. Einsetzen einer falschen Base) einführen. Ferner sind die Reparaturmechanismen in der Lage, Prioritäten zu setzen, um die am meisten gefährdeten DNS Abschnitte, wie z.B. Gene, die gerade in Transkription sind, zuerst zu reparieren. Zudem sorgen Signalübertragungsproteine dafür, dass während des eigentlichen Reparaturvorgangs heikle Prozesse in der Zelle ruhen (Koordination des Reparaturvorgangs mit Transkription und Zellzyklusaktivität). Als Beispiel für die Funktionsweise dieser Koordinationsprozess soll kurz das am besten untersuchte p53 Signalnetzwerk diskutiert werden. Die Funktion des p53 Proteins in der Zelle besteht in der Unterdrückung der neoplastischen Transformation, was zur Bezeichnung „Tumorsuppressorprotein p53“ geführt hat. p53 wird durch genotoxische Substanzen (Karzinogene, oxidative DNS Schädigung) sowie Stressfaktoren (wie z.B. Hypoxie, Defizit an Nukleotiden) aktiviert. p53 übernimmt also die Funktion eines Schadensensors. In dieser Aufgabe wird es von andern Schadensensoren unterstützt. So können z.B. PARP [=Poly(ADP-ribose)polymerase] oder DNA-PK [DNA-abhängige Proteinkinase] wie p53 das Vorhandensein von DNS Strangbrüchen registrieren und Alarm auslösen.

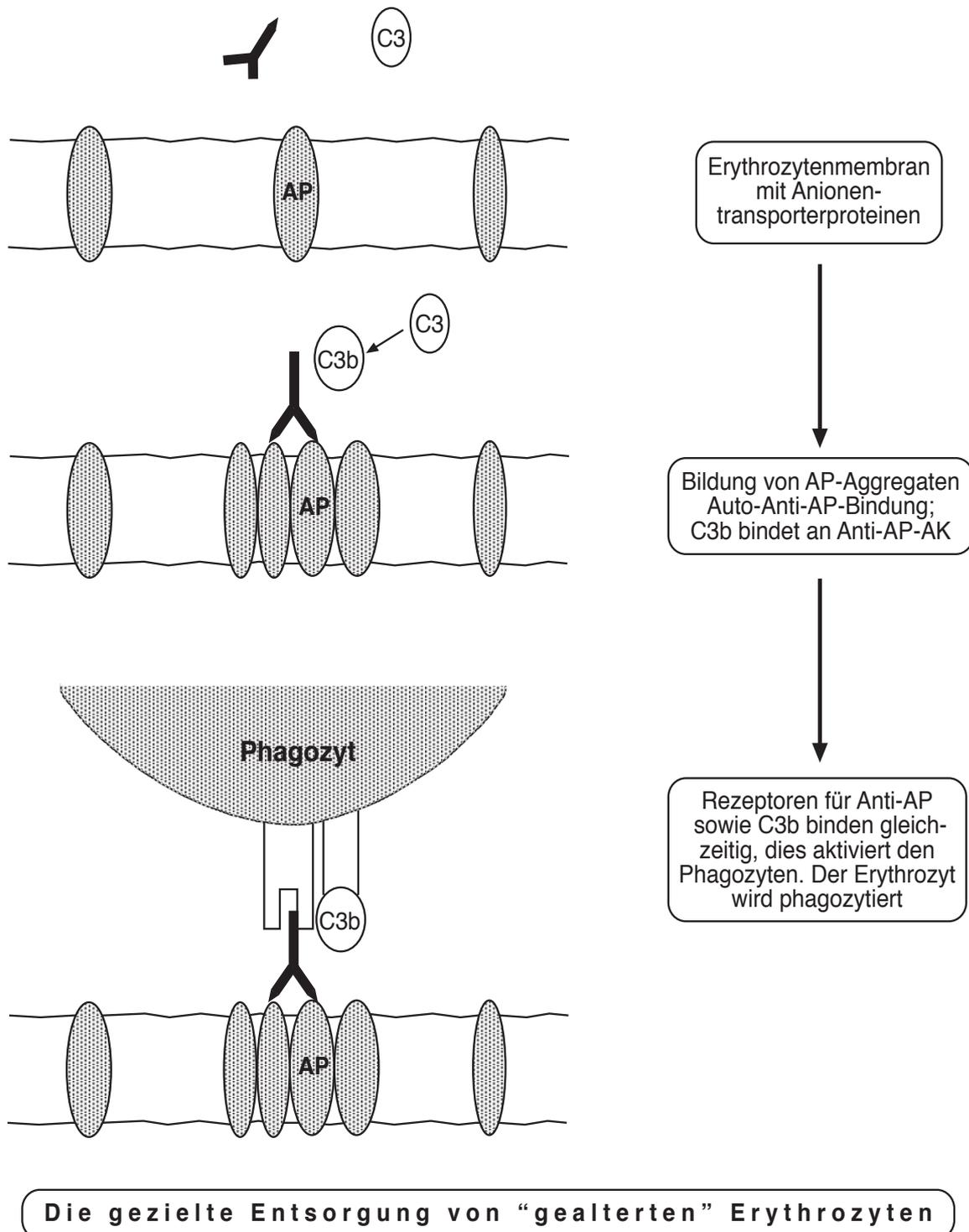


Bei der Aktivierung von p53 bildet das Protein ein Tetramer und in dieser Form wirkt es als Transkriptionsfaktor, d.h. es bindet an spezifische Sequenzen in den Promotoren von über 30 Genen und kann so diese Gene aktivieren oder reprimieren. Einzelne dieser Gene (z.B. p21) sind an der Zellzyklusregulation beteiligt, ihre Aktivierung führt über verschiedene Schritte zu einem Zellzyklusstopp. Dies schafft Zeit für die Reparatur von DNS Schäden und verhindert, dass Veränderungen in der Basensequenz bei der DNS Replikation weiterpropagiert werden und Mutationen auslösen. Ausser bei DNS Schäden wird das p53 Netzwerk bei den verschiedensten Störfällen aktiviert, wie z.B. bei einer Verschiebung des Redoxpotentials, bei Absinken der intrazellulären ATP Konzentration, bei einer toxininduzierten Hemmung der Mitose bzw. DNS- oder RNS-Synthese oder bei einem Defizit an Nukleotiden für die DNS- oder RNS Synthese. Das p53 Signalnetzwerk spielt also eine entscheidende Rolle in der Zelle bei der erfolgreichen Bewältigung von verschiedenartigen Stresssituationen. Bei starker DNS Schädigung, d.h. bei Vorliegen irreparabler DNS Schäden, kann das p53 Signalnetzwerk über weitere Signalpartner (z.B. bax, bcl-2) ein Not-

fallprogramm auslösen: die „diskrete“ Entsorgung der betroffenen Zellen aus dem Gewebeverband über das Apoptoseprogramm. In diesem Fall funktioniert das p53 Tetramer als Transkriptionsfaktor für die Apoptosegene. Durch die apoptotische Entsorgung wird die Gefahr der Tumorbildung gebannt.

5.2 Wie stirbt eine Zelle: Nekrose versus Apoptose

Wie stirbt eine Zelle normalerweise? Wie stirbt sie nach einer Gifteinwirkung? Ein besonders anschauliches Beispiel ist die selektive Entsorgung von oxidativ geschädigten, d.h. „gealterten“ Erythrozyten. Nach einer durchschnittlichen Lebensdauer von 120 Tagen werden die „alten“ Erythrozyten selektiv „entsorgt“. Pro Sekunde macht dies bei einem adulten Menschen 3 Mio Erythrozyten aus, d.h. 2×10^{11} Zellen pro Tag. Ein 60-jähriger Mensch hat also bereits etwa 400 kg Erythrozyten entsorgt. Wie funktioniert der Auswahlprozess? Zirkulierende Autoantikörper wirken als „Alterungssensoren“, sie binden mit niedriger Affinität an Anionentransporterproteine (AP) in der Erythrozytenmembran. Im Laufe der Erythrozytenalterung nimmt die Aggregation der AP wegen oxidativer Proteinschädigung zu. Die Auto-AP-Antikörper binden nun stark an die AP-Aggregate und dies aktiviert das Komplementsystem. Das Fragment C3b bindet an die Antikörper und diese C3b-Anti-AP-Komplexe werden von spezifischen Phagozyten-Rezeptoren erkannt. Die Bindung der C3b-Anti-AP-Komplexe an diese Rezeptoren führt zur Aktivierung der Phagozyten, welche sich die Erythrozyten einverleiben. Der Ablauf der Reaktion ist im folgenden Schema vereinfacht dargestellt.

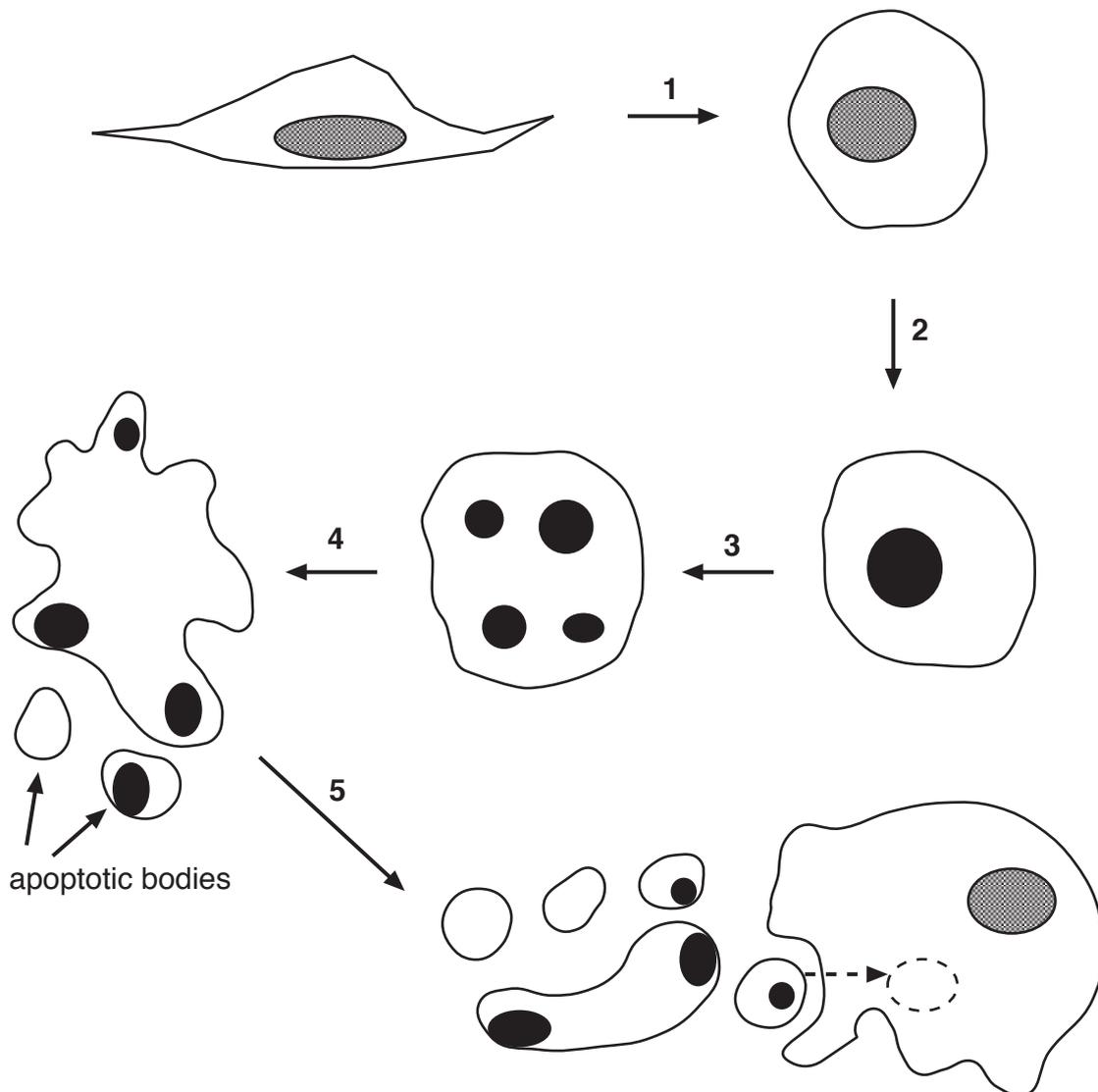


Das Beispiel der Erythrozyten zeigt wie „gealterte“ Erythrozyten, beschädigt durch endogene Oxidation, entsorgt werden. Die selektive Phagozytose verhindert, dass der Zellinhalt „ausgeschüttet“ wird und dadurch bleibt die Entzündungsreaktion aus.

Eine giftgeschädigte Zelle kann grundsätzlich auf mindestens zwei Arten sterben. Man unterscheidet den nekrotischen Zelltod (*griech. Nekrosis, Leiche*), der über folgende morphologisch erkennbare Phasen abläuft: Zellschwellung, Bläschenbildung ("Blebbing"), Mitochondrienlyse, Kernlyse, DNA-Lyse. Die Zellen platzen also und schütten ihren Inhalt ins Gewebe, was zu einer massiven lokalen Entzündungsreaktion mit zellulärer Infiltration

(Nekroseherd) führt. Beim apoptotischen Zelltod (*griech. Apoptosis, Ab-Fall, Aas*) wird gerade das Gegenteil beobachtet: Abrundung der Zelle (1), Chromatinkondensation (2), Kernfragmentation (3), Bildung von „apoptotic bodies“ (4), Aussenden von Phagozytose-signalen (Cytokine) an Nachbarzellen (5) und Phagozytose und Abbau der „apoptotic bodies“. Eine Entzündungsreaktion bleibt aus.

Etappen des apoptotischen Zelltodes

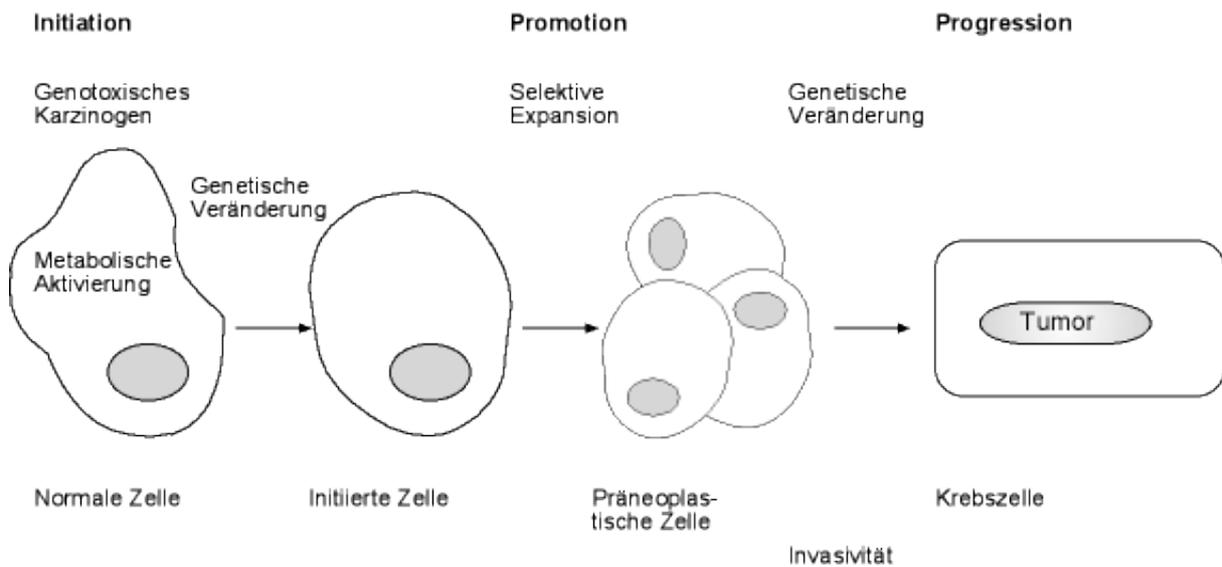


Der Zellkern, die Zellorganellen, sowie verschiedene Makromoleküle (Proteine, DNS) werden sorgfältig in kleinere Teile demontiert. Spezifische Proteasen (z.B. aus der Familie der Caspasen) schneiden Schlüsselproteine in spezifische Teilpeptide und eine Nuklease zerlegt die DNS in Fragmente von exakt 150 Basenpaaren. Die anschließende Einpackung der Fragmente in die „apoptotic bodies“ ist ebenfalls ein aktiver Prozess. In keiner Phase der Apoptose wird Zellinhalt ins Gewebe ausgeschüttet

5.3 Karzinogenese

Eine Fehlfunktion bzw. der Ausfall des apoptotischen Zelltodprogrammes kann zur neoplastischen Transformation einzelner Zellen führen, welche durch klonale Expansion zur Bildung eines malignen Tumors Anlass geben können. In über 50% von menschlichen Tumoren findet man Mutationen im Gen des Tumorsuppressorproteins p53, welches dadurch seine Fähigkeit zur Auslösung des Apoptoseprogrammes verliert. Das Beispiel zeigt, dass auf zellulärer Ebene Tod und „Unsterblichkeit“ (d.h. die Acquisition eines unbeschränkten Replikationspotentials), sehr nahe zusammen-liegen.

Karzinogenese ist ein komplexer Mehrstufenprozess, der durch eine jahre- bzw. jahrzehntelange Latenzzeit zwischen initialer Karzinogeneinwirkung und dem Auftreten klinisch manifester Tumore gekennzeichnet ist. Der Prozess durchläuft drei aufeinanderfolgende Stadien, welche als **Initiation, Promotion und Progression** bezeichnet werden. Die Initiationsphase ist durch das Auftreten genetisch irreversibler, aber morphologisch inapparenter Veränderungen charakterisiert. Bei der Initiation werden durch Genmutation, Insertion, Substitution oder chromosomale Translokation Protooncogene aktiviert und Tumorsuppressorgene inaktiviert. Die Produkte dieser Gene können als Transkriptionsfaktoren oder Signalproteine direkt ins Signalnetzwerk der Zelle eingreifen (vide supra: p53). Die Promotionsphase umfasst die klonale Expansion initiiertter Zellen. Exogene und endogene Faktoren, welche den Übergang in die Promotionsphase beschleunigen, wirken typischerweise über epigenetische (d.h. nicht genotoxische) Mechanismen proliferationsstimulierend und apoptosehemmend. Tumorpromotoren führen zu organspezifischen, anfangs noch reversiblen Veränderungen im Genexpressionsprogramm der Zellen, welche nach wiederholter, längerdauernder Applikation irreversibel werden. Aufgrund der vielfältigen funktionellen Veränderungen sind präneoplastische Zellen in der Promotionsphase auch histochemisch identifizierbar. In der Progressionsphase entstehen schliesslich durch weitere genetische Veränderungen (weitere Aktivierung von Protoonkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen) maligne Tumorzellen, welche zusätzlich mit den Eigenschaften des invasiven Wachstums und der Metastasierung ausgestattet sind. – Karzinogenese entsteht also aus dem komplexen Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Faktoren.



Chemische Karzinogene können entweder auf alle drei Phasen der Karzinogenese einwirken („komplette Karzinogene“) oder nur auf einzelne Schritte. Man unterscheidet entsprechend ihrer Teilwirkung *Initiatoren* und *Promotoren*. Auch *Progressoren* konnten identifiziert werden, doch ist ihre Zuteilung weniger eindeutig. Schliesslich muss noch die Organspezifität der Wirkung beachtet werden. Sie wird hauptsächlich von den Promotoren bestimmt. Nachstehend einige Beispiele für Initiatoren und Promotoren für die Karzinogenese in der Mauhaut, einem Modell, das häufig für die Identifizierung von Tumorpromotoren herangezogen wird:

Initiatoren	Promotoren
UV-Licht	Okadainsäure
Cis-Platin	Tetradecanoylphorbolacetat (TPA)
Dimethylbenzanthrazen	Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)
Ethylnitrosoharnstoff	

6 Teratogenese

Mit dem Begriff „Teratogenese“ bezeichnet man Giftwirkungen, welche Missbildungen in der Embryo- und Fetogenese auslösen. Bis vor kurzem ist es trotz intensiver Forschung nicht gelungen, ein grundlegendes mechanistisches Prinzip für die teratogene Giftwirkung zu identifizieren. Die teratogene Wirkung unterscheidet sich von „konventioneller Toxizität“ in verschiedenen Kriterien:

- Die teratogene Dosis liegt weit unterhalb der Dosis für Toxizität beim Muttertier.
- Die teratogene Wirkung ist scharf begrenzt auf ein embryonales Entwicklungsfenster von wenigen Tagen (im ersten Trimester der Trächtigkeit).
- Teratogenese wird auch von Karzinogenen ausgelöst, allerdings erst im höheren Dosisbereich.
- Die Wirkung einiger Teratogene (z.B. Thalidomid) ist ausgesprochen spezies-spezifisch; dies erschwert ihre Identifizierung im Tierversuch. Andere Stoffe, wie z.B. Aethanol, sind hingegen universelle Teratogene.

Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass **oxidativer Stress** auch bei arzneimittelinduzierten Missbildungen am Embryo und Föten eine wichtige Rolle spielt. Teratogene Substanzen wie Aethanol, Phenytoin und Thalidomid verursachen eine oxidative DNS Schädigung durch freie Radikale. Wegen der in der Embryonal- bzw. Fötalphase noch ungenügenden Kapazität der antioxidativen Schutzsysteme kommt es zu einer selektiven Schädigung des Föten, während dieselben Schutzsysteme im Muttertier die freien Radikale zu neutralisieren vermögen. Radikalfänger können sowohl die oxidative DNS Schädigung in Embryos als auch die teratogene Wirkung von Aethanol, Phenytoin und Thalidomid verhindern bzw. stark reduzieren.

7 Endokrine Disruptoren

Endokrine Disruptoren ('hormonaktive Stoffe') sind Chemikalien, die Hormonsysteme bei Mensch und Tier nachhaltig stören können. Eine Liste der Europäischen Union verzeichnet über 500 solcher Chemikalien, die in Industrie und Gewerbe weit verbreitet sind. Sie können entweder direkt an Hormonrezeptoren binden oder den Metabolismus von Hormonen beeinflussen. Einige relevante Stoffgruppen umfassen:

<u>Stoffgruppe</u>	<u>Vorkommen/Anwendung</u>
Bromierte Flammschutzmittel	Textilien, Elektronikgeräte, Baumaterialien
UV Filter	Sonnenschutzmittel, Kosmetika
Phthalate, Bisphenol A, Nonylphenol	Kunststoffe, Weichmacher in Plastikprodukten
Tributylzinn	Fungizid, Schiffsanstriche ('Antifouling')
Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	Biozide, Landwirtschaft

Endokrine Disruptoren werden als 'Tarnkappenchemikalien' bezeichnet, da sie ihre Wirkung weit unter den bisher bekannten toxischen Grenzwerten (vgl. Kapitel 22.7) entfalten können. Die toxische Wirkung besteht in einer diskreten Störung des Genexpressionsprogramms (Epigenoms) während der Organdifferenzierung in der Embryo- und Fötogenese. Die höchste Gefährdung besteht also wie bei der Teratogenese durch Exposition während der Trächtigkeit bzw. Schwangerschaft, die Folgen werden aber oft erst beim adulten Tier bzw. Menschen festgestellt: Störungen im Urogenitalsystem, im Stoffwechsel, der Hirnentwicklung sowie erhöhte Tumorfrequenz. Bei Wildtieren sind Missbildungen bei Wasserschnecken, Fischen, und Säugetieren festgestellt worden, die sogar zum regionalen Aussterben einzelner Spezies (z.B. Fischotter) geführt haben. Beim Menschen geht man davon aus, dass die seit Jahrzehnten abnehmende männliche Fruchtbarkeit auf die Exposition mit diesen Chemikalien (z.B. Phthalate, Tributylzinn, bromierte Flammschutzmittel) zurückzuführen ist, die in den letzten Jahrzehnten neu auf dem Markt eingeführt wurden. Sie ersetzen dabei Substanzen, deren akute Toxizität wesentlich höher war (z.B. Tributylzinn anstelle von Kupferverbindungen) oder stellten technische Innovationen dar (Flammschutzmittel). Endokrine Disruptoren sind eine neuartige Bedrohung für Mensch, Tier und Umwelt, sie werden in konventionellen Toxizitätsprüfverfahren noch nicht erfasst.

8 Die Bestimmung einer toxischen Wirkung

Zu den vornehmsten Aufgaben der Toxikologie gehört die Schaffung wissenschaftlicher Grundlagen, mit deren Hilfe rationale Massnahmen zum Schutze des Menschen und seiner Umwelt vor Giftwirkungen getroffen werden können. Je nach Art der Giftwirkung gestaltet sich die toxikologische Erfassung von Risiken für Mensch und Umwelt unterschiedlich schwierig, der zeitliche und finanzielle Aufwand für solche Analysen kann enorme Ausmasse annehmen. Am schwierigsten sind die Risiken jener Gifte zu erfassen, welche erst nach einer grossen Latenzzeit ihre schädlichen Wirkungen auf Mensch und Umwelt entfalten. Diese Latenzzeit kann zum Beispiel für karzinogene Stoffe mehr als dreissig Jahre betragen. Im Bereich der Umwelttoxikologie gibt es ebenfalls Giftwirkungen, deren Konsequenzen oft erst nach Jahrzehnten in ihrer vollen Bedeutung abgeschätzt werden können.

Ein zweiter wichtiger Aspekt in der toxikologischen Risikobeurteilung ist die Frage: **Was ist ein akzeptables Risiko?** Die Toxikologie kann hier nur Entscheidungsgrundlagen schaffen, die Antwort auf diese Frage wird natürlich stark von gesellschaftlichen Wertvorstellungen geprägt.

Bei der Erfassung der toxischen Wirkung hat sich weltweit eine Einteilung durchgesetzt, welche von der **Latenzzeit** der möglichen Giftwirkung ausgeht. Je nach erwarteter Latenzzeit unterscheidet man eine Prüfung auf akute, subakute, subchronische oder chronische Toxizität.

8.1 Die akute Toxizität

Bei einem akuten Toxizitätstest werden steigende Dosen einer Substanz einmal verabreicht und die potentielle Giftwirkung wird innerhalb von 5 Tagen beurteilt.

In der Schweiz beruht die Einteilung der Giftklassen auf einem akuten Toxizitätstest, wobei die Testsubstanz meist oral verabreicht und als Giftwirkung die LD₅₀ (d.h. jene Dosis, welche bei 50% der Versuchstiere den Tod verursacht) bestimmt wird. Momentan laufen grosse Anstrengungen, dieses Testverfahren zu ersetzen, weil

- es nicht den Bestrebungen der Tierschutzgesetzgebung entspricht.
- nicht jede gefährliche Giftwirkung letal sein muss.
- es keine zuverlässige Extrapolation für die Gefährdung des Menschen erlaubt.

8.1.1 Alternatives Vorgehen

Vor dem Tierversuch: Sorgfältige Analyse der Testsubstanz und Vergleich mit bekannten Giftstoffen (chemische Struktur, Löslichkeit, Dissoziation, Membranpermeabilität, möglicher Metabolismus etc.)

- **In Vitro Tests:** zum Beispiel Prüfung in Zellkulturen
- **Prüfung an Invertebraten**
- **Tierversuch (zum Beispiel Nagetiere):** kleine Tierzahlen (zum Beispiel 7 statt 100), nur wenige Dosierungen (zum Beispiel im 'Limit-Test' nur bis 2 g/kg; keine Prüfung kleinerer Dosen, wenn keine Toxizität nachweisbar)
- Nur **eine Verabreichungsart**, welche am ehesten dem potentiellen Expositionsrisiko in der Praxis entspricht
- **Verhaltenstoxikologische** und **labormedizinische** Methoden zur Erfassung diskreter Giftwirkungen

8.2 Subakute Toxizität

Die Toxizität wird nach täglicher (meist oraler) Verabreichung nach 14 Tagen bestimmt. Typischerweise werden vier verschiedenen Dosierungen verabreicht, die Beurteilung erfolgt ähnlich wie beim alternativen Vorgehen für die akute Toxizitätsprüfung. Der subakute Toxizitätstest dient auch der Ermittlung adäquater Dosierungen für die subchronische Toxizitätsprüfung.

8.3 Subchronische Toxizität

Drei Dosierungen werden normalerweise über 90 Tage getestet. Beurteilt werden Futterverzehr, Gewichtszunahme, Hämatologie (Zytologie, Gerinnung, Enzyme, Elektrolyte, Schlüsselmetaboliten), Urin (Chemie und Sediment), makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Organe.

8.4 Chronische Toxizität

Die Testdauer richtet sich nach der erwarteten Exposition des Menschen (zum Beispiel 6 Monate für ein Antibiotikum, mindestens 2 Jahre für ein potentiell Karzinogen; vgl. auch Abschnitt "Karzinogenesetests").

8.5 Reproduktionstoxikologie und Teratogenesetests

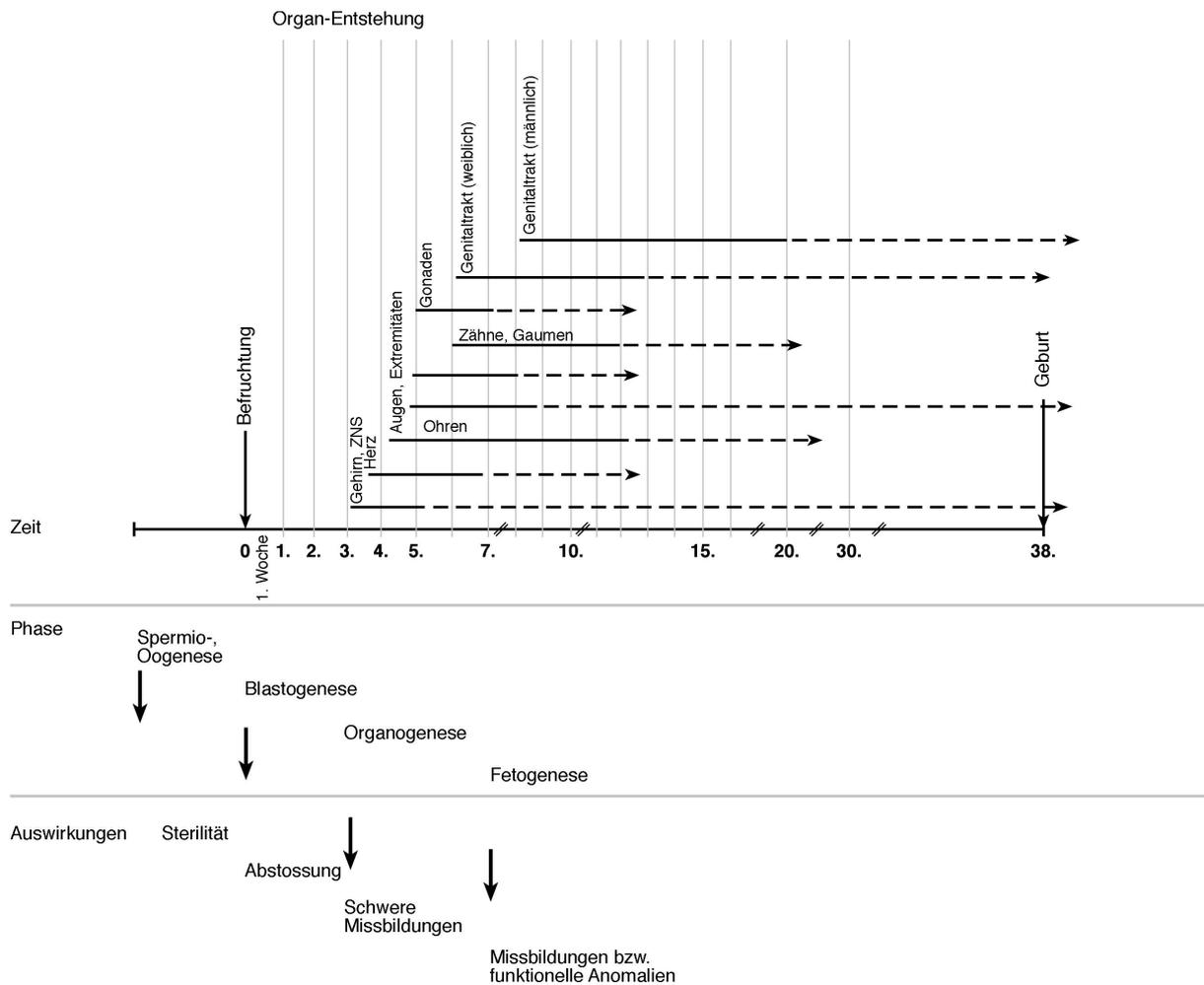
Mit den vorgängig genannten Prüfverfahren lässt sich die potentiell schädliche Wirkung einer Testsubstanz auf die Fortpflanzung oder die Embryo- und Foetogenese nicht erfassen. Die entsprechenden Testprotokolle müssen speziell auf die Fragestellung ausgerichtet sein:

8.5.1 Reproduktionstoxizität

Das Ziel dieser Tests ist die Erfassung schädlicher Einflüsse auf den Fruchtbarkeitsindex (Prozentsatz der Paarungen, welche zur Trächtigkeit führen), den Viabilitätsindex (Prozentsatz der Tiere, welche 4 Tage nach Geburt noch leben), den Laktationsindex (d.h. Prozentsatz der Tiere, welche auch eine 21-tägige Laktationsperiode überlebt haben), und verschiedene andere Indices. Die Testprotokolle werden so gestaltet, dass die Exposition sowohl **in utero** als auch über die Laktation erfolgt.

8.5.2 Teratogene Wirkung

Versuche haben gezeigt, dass der Embryo in der Phase der **Organogenese** (beim Mensch in der 3. bis 7. Woche der Schwangerschaft) am empfindlichsten auf Gifteinflüsse reagiert, und dass Giftexposition in dieser Phase die schwersten Missbildungen hervorruft.



Für die Erfassung potentiell teratogener Stoffe konzentriert man sich deshalb auf das erste Trimester der Trächtigkeit von Versuchstieren. Ein typisches Testprotokoll beinhaltet eine Giftexposition im ersten Trimester sowie Gewinnung der Foeten durch Kaiserschnitt. Letzteres ist u.a. deshalb nötig, weil die Muttertiere eine Tendenz haben, missgebildete Neugeborene einfach aufzufressen! Dann erfolgt eine Analyse des Uterus (Gewicht, makroskopische Beschaffenheit) und eine Bestimmung der Anzahl lebender, toter bzw. resorbierter Foeten. Die lebenden Foeten werden sorgfältig auf Missbildungen untersucht.

Bei der Auswertung solcher Resultate ist zu berücksichtigen, dass jede Substanz in einer für das Muttertier toxischen Dosierung auch zu Missbildungen beim Foeten führen kann. Deshalb spricht man nur von einer teratogenen Wirkung, wenn die erforderliche Dosis wesentlich unter der maternalen Toxizitätsdosis liegt.

Beispiel für ein starkes Teratogen

Die akute Toxizität von Thalidomid beim Menschen ist äusserst gering, eine in suizidaler Absicht eingenommene Dosis von 14 g blieb folgenlos. Hingegen kann die Einnahme von 3 x 100 mg Thalidomid im ersten Trimester der Schwangerschaft bereits zu schwersten Missbildungen führen.

8.6 Mutagene und karzinogene Wirkung

Für die toxikologische Risikobeurteilung geht man davon aus, dass eine mutagene Substanz auch karzinogen ist. Diese Annahme wird durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. – Nachstehend sollen noch einmal einige Charakteristiken der Karzinogenese in Erinnerung gerufen werden:

- grosse Latenzzeit (Jahre)
- Mehrstufenprozess
- Initiation: ausgelöst durch "Initiatoren", d.h. **krebsauslösende** Substanzen. Initiatoren sind genotoxisch. Initiierte Zellen befinden sich in einem latenten Zustand, der erst nach Promotion zu Tumorzellen führt.
- Promotoren, d.h. **krebsfördernde**, nicht genotoxische Substanzen. Promotoren bewirken, dass bereits initiierte Zellen in den transformierten Zustand übergeführt werden.

Für das Zusammenwirken von Initiatoren und Promotoren gelten folgende Regeln:



FAZIT

- Experiment 1 Einmalige Verabreichung eines Initiators führt nicht zu Tumoren.
- Experiment 2 Einmalige Verabreichung eines Initiators gefolgt von nochmaliger Applikation eines Promotors führt zur Entstehung von Tumoren.
- Experiment 3 Die Initiatorwirkung weist einen "Memory-Effect" auf.
- Experiment 4 Das Prinzip ist nicht umkehrbar.
- Experiment 5 Promotion allein genügt nicht.
- Experiment 6 Die Promotorenwirkung ist zum Teil reversibel, bei längeren Applikationsintervallen beobachtet man keine Tumoren.

Charakteristiken der Initiations- und Promotionswirkung:

Initiation (Beispiel: Nitrosamine)	Promotion (DDT, polychlorierte Biphenyle, Methylthiouracil)
Irreversibel	Reversibel
Additiv	Nicht additiv
Keine Schwellenkonzentration	Schwellenkonzentration

Viele Chemikalien haben initiierende und promovierende Wirkqualitäten, man nennt sie deshalb auch **komplette** Karzinogene (Beispiel: Aflatoxin B₁). Entscheidend für die toxikologische Beurteilung ist deshalb die erwartete Exposition: werden solche Stoffe regelmässig und in kurzen Zeitintervallen aufgenommen, so kommt ihre Promotionswirkung zum Tragen. Einmalige Applikation einer genotoxischen Substanz ist hingegen unbedenklich bezüglich der zu erwartenden chronischen Toxizität.

Es gibt heute eine grosse Anzahl von **in vitro** Schnelltests, welche die Erfassung karzinogener Substanzen erlauben. Mit diesen Tests können Ganztiersversuche ganz erheblich eingeschränkt werden. Das Prinzip dieser Tests besteht darin, die genotoxische Wirkkomponente von Initiatoren zu erfassen.

Genotoxizität:

Schädigung der nukleären DNS durch Substanzen, welche chemisch mit der DNS reagieren können.

Bei den genotoxischen Substanzen unterscheidet man **direkt wirkende Karzinogene** (z.B. Dimethylsulfat, Cyclophosphamid) und **Prokarzinogene**, aktivierungs-abhängige chemische Stoffe, welche erst durch Biotransformation in ein ultimates Karzinogen umgewandelt werden (vide supra).

Karzinogenesetests müssen deshalb aus mindestens zwei Komponenten bestehen, nämlich aus einem System, welches die Biotransformation eines potentiellen Prokarzinogens bewirkt, und einem Indikatorsystem, welches die genotoxische Wirkung erfasst. Für die Aktivierung von Prokarzinogenen werden kultivierte Leberzellen oder Leberextrakte verwendet, welche die Biotransformationsenzyme in angereicherter Form enthalten.

Für die Beurteilung der genotoxischen Wirkung dienen u.a. folgende Indikatorsysteme:

- Quantifizierung von Mutanten bzw. Revertanten in Bakterien (Beispiel *Ames Test*)
- Mutationen in einem Indikatorlocus bei Säugetierzellen
- Messung der durch genotoxische Substanzen induzierten DNS Reparaturaktivität in Säugetierzellen
- Quantifizierung von induzierten Chromosomenanomalien in Säugetierzellen.

Ein Nachteil dieser Prüfverfahren auf Genotoxizität ist, dass die Promotionswirkung nicht erfasst wird. Promotoren entfalten ihre Wirkung ohne nachweisbare Genotoxizität. Ihr Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt aber zahlreiche Hinweise, dass sie die biologische Expression einer genotoxischen Wirkung so beeinflussen, dass die Transformationshäufigkeit drastisch ansteigt. Die Wirkung von Promotoren kann deshalb nur im Tierversuch erfasst werden. Für die toxikologische Risikobeurteilung ist die Tatsache relevant, dass Initiatoren keine (oder eine sehr geringe) Schwellenkonzentration der Wirkung aufweisen, während für Promotoren scheinbar eine Dosislimite existiert, unterhalb welcher keine Wirkung zustande kommt.

Beispiele für Promotoren

- DDT (Insektizid)
- Phorbolester (Pflanzlicher Inhaltsstoff)
- Saure Fraktion des Zigarettenrauchs
- Barbiturate
- Polychlorinierte Biphenyle (PCBs)
- Methylthiouracil (Thyreostatikum)
- TCDD

9 Die Kosten von Toxizitätstests

Test	Kosten pro Testsubstanz (in US \$)
Tierversuche	
Akute Toxizität (Ratte, 2 Verabreichungsformen)	12'000.--
Akute dermale Toxizität (Kaninchen)	6'000.--
Subakute Toxizität (Ratte)	80'000.--
Subchronische Toxizität (Ratte)	160'000.--
Chronische Toxizität (Ratte)	900'000.--
Teratogenesetest (Ratte)	65'000.--
In Vitro Tests	
Ames Test	5'500.--
DNS Reparaturtest	10'000.--
Drosophila (Mutation)	30'000.--

10 Die toxikologische Basis behördlicher Schutzmassnahmen

Die behördlichen Massnahmen zum Schutze des Menschen und seiner Umwelt vor Gifteinwirkungen basieren auf einer Risiko-Nutzen-Analyse. Selbst bei Einsatz sämtlicher Ressourcen eines Landes für diese Aufgabe wäre eine "Null-Risiko" Situation nicht erreichbar. Die "Delaney Clause", welche 1958 in die amerikanische Gesetzgebung aufgenommen wurde, ist von der Zielsetzung ausgegangen, der Bevölkerung einen absoluten Schutz vor karzinogenen Substanzen zu bieten:

Delaney Clause (Auszug)

„No additive shall be deemed to be safe if it is found to induce cancer when ingested by man or animal, or if it is found after tests which are appropriate for the evaluation of the safety of food additives, to induce cancer in man or animals.“

Diese kategorisch restriktive Gesetzgebung hat ein grosses Dilemma offengelegt. Mit modernen toxikologischen Nachweismethoden können auch minimalste Risiken erfasst werden,

welche im Vergleich zu anderen von uns akzeptierten Risiken (zum Beispiel bedingt durch unseren Lebensstil) um mehrere Grössenordnungen kleiner sind. Im Sinne der Delaney Clause wäre nach heutigem Erkenntnisstand der Einsatz gewisser Insektizide bei der Malaria bekämpfung undenkbar, obwohl dadurch Millionen von Menschen in Drittweltländern einem wesentlich grösseren Risiko ausgesetzt würden.

Die Frage der Verhältnismässigkeit: Was ist ein akzeptables Risiko?

Die Versicherungsstatistiken können uns einen Eindruck vermitteln, welche Todesfallrisiken mit gewissen Aktivitäten verbunden sind ("Lebensstilrisiken"):

Aktivität	Todesfallrisiko pro Million Menschen pro Jahr
Reisen	
Motorrad	2'000
zu Fuss	40
Auto	20 - 30
Flugzeug	9
Sport	
Autorennen	1'200
Klettern	1'000
Skifahren	170
Schwimmen	10 - 30
Verschiedenes	
20 Zigaretten/Tag	2'000 - 5'000
1 Flasche Wein täglich	75
Haushaltsunfall	12
Schwangerschaft	230
Pockenschutzimpfung	3

Fazit

→ Je nach Lebensstil nehmen wir beträchtlich unterschiedliche Risiken auf uns.

Welches Restrisiko wird bei der Festlegung von behördlichen Schutzmassnahmen noch als akzeptabel eingeschätzt? Obwohl nirgends gesetzlich festgehalten, wird in der behördlichen Praxis ein Lebenszeitkrebsrisiko $< 1 : 1'000'000$ für Lebensmittelrückstände als akzeptabel angesehen (vgl. obige Tabelle). Als Zulassungsbedingung wird das Vorliegen einer analytischen Methode gefordert, welche jene Rückstandsmengen zuverlässig erfassen kann, die nach chronischer Aufnahme zu diesem Restrisiko führen.

Für die Toxizitätstests ergibt sich das Problem, dass die toxische Wirkung in einem Niedrigdosisbereich erfasst werden muss. Für die direkte Ermittlung eines Lebenszeitkrebsrisikos in einem Tierversuch müssten zur Erfassung einer Krebshäufigkeit von $1 : 1$ Million mehrere Millionen Versuchstiere eingesetzt werden.

In der toxikologischen Risikoanalyse versucht man deshalb, eine Dosis-Wirkungskurve für ein bestimmtes Karzinogen in einem *in vitro* Test zu etablieren. Dann werden wenige Tierversuche in einem ausgewählten (hohen) Dosisbereich durchgeführt und das Risiko im niedrigeren Dosisbereich wird rechnerisch extrapoliert. Für die Festlegung einer gesetzlich zulässigen Rückstandsmenge wird dann noch eine Sicherheitsmarge (Faktor 10-100fach tiefere Konzentration) eingebaut.

Bei nicht karzinogenen Stoffen wird im Tierversuch zuerst ein **No Adverse Effect Level** (NOAEL) bestimmt, d.h. die höchste im chronischen Toxizitätstest ermittelte Konzentration, welche in keinem der geprüften Parameter (siehe Kapitel 4) auf eine schädigende Wirkung hinweist. Aufgrund dieser Experimente wird ein **Acceptable Daily Intake** (ADI) definiert, d.h. eine Dosis, welche typischerweise noch 10 - 100fach unter dem NOAEL liegt.

N.B.: Die Festlegung einer ADI durch den Gesetzgeber bedingt eine permanente Überwachung durch die kantonalen Labors!

11 Das Chemikalienrecht (<http://www.cheminfo.ch>)

Grundlage: Bundesgesetz über den Schutz vor gefährlichen Stoffen und Zubereitungen, Chemikaliengesetz (ChemG) vom 15. Dezember 2000.

11.1 Die wichtigsten Punkte des Chemikaliengesetzes

Zweck (Art. 1):

Dieses Gesetz soll das Leben und die Gesundheit des Menschen vor schädlichen Einwirkungen durch Stoffe und Zubereitungen schützen.

Ausdehnung des Geltungsbereiches (Art. 2)

(...) Die Bundesversammlung kann durch Verordnung den Geltungsbereich dieses Gesetzes oder einzelne Bestimmungen ausdehnen auf (...) den Schutz des Lebens und der Gesundheit von Nutz- und Haustieren.

Definition (Art. 3)

Als gefährlich gelten Stoffe und Zubereitungen, die das Leben oder die Gesundheit durch physikalisch-chemische oder toxische Wirkung gefährden können.

N.B.: Arzneimittel, auch noch so giftige, fallen nicht unter das ChemG. Für Pflanzenschutzmittel und Biozide gelten strengere Regelungen.

Selbstkontrolle (Art. 5)

Wer als Herstellerin Stoffe oder Zubereitungen in Verkehr bringt, muss dafür sorgen, dass diese das Leben und die Gesundheit nicht gefährden. Insbesondere muss die Herstellerin Stoffe und Zubereitungen:

- a) **auf Grund ihrer Eigenschaften beurteilen und einstufen;**
- b) **entsprechend ihrer Gefährlichkeit verpacken und kennzeichnen**

N.B.: Die Verantwortung einer korrekten Abgabe obliegt dem Hersteller und Verkäufer.

Aufbewahrung, Lagerung (Art. 21)

Gefährliche Stoffe und Zubereitungen müssen ihrer Gefährlichkeit entsprechend sicher aufbewahrt und gelagert werden. Insbesondere müssen sie:

- a) **vor gefährlichen äusseren Einwirkungen geschützt werden;**
- b) **für Unbefugte unzugänglich sein;**
- c) **so aufbewahrt oder gelagert werden, dass Verwechslungen, namentlich mit Lebensmitteln, oder irrtümliche Verwendungen verhindert werden.**

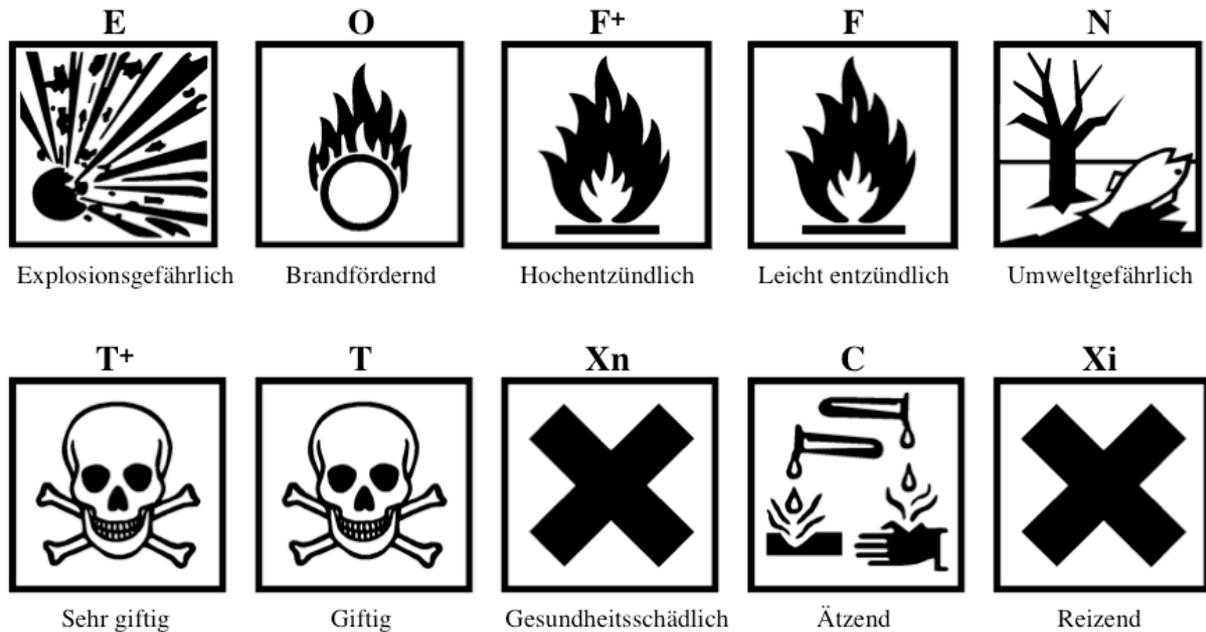
N.B.: Verschlussbarer „Giftschrank“ für besonders gefährliche Stoffe und Zubereitungen; Verlust, Diebstahl oder irrtümliche Abgabe melden; Gifte nicht zusammen mit Arznei- oder Lebensmitteln lagern.

Strafbestimmungen (Art. 49-52)

Wiederhandlungen gegen das ChemG werden mit Gefängnis von bis zu 5 Jahren oder Bussen von bis 500'000 Franken bestraft.

11.2 Gefahrensymbole und -bezeichnung

Für die Kennzeichnung von gefährlichen Stoffen und Zubereitungen müssen folgende Gefahrensymbole verwendet werden:



11.3 Verbotene Stoffe

Der Umgang mit besonders gefährlichen Chemikalien ist verboten oder eingeschränkt. Dazu gehören z.B. Blei, Thallium, Strychnin, Arsenverbindungen, Asbest, chlorierte zyklische Kohlenwasserstoffe, bromierte Flammenschutzmittel, Benzol und Azofarbstoffe.

12 Die Giftklassen

Die früheren Giftklassen wurden durch eine viel differenziertere Kennzeichnung der Gefahren ersetzt. Die Zuordnung der Giftklassen im modernen Chemikalienrecht ist wie folgt:

Akute orale LD ₅₀	Giftklasse	Zuordnung gemäss Chemikalienverordnung
bis 5 mg/kg	Giftklasse 1	„sehr giftig“
5 - 50mg/kg	Giftklasse 2	„giftig“ oder „ätzend“
50 - 500 mg/kg	Giftklasse 3	„besonders gefährlich“
500 - 2000 mg/kg	Giftklasse 4	„gefährlich“
2000-5000 mg/kg	Giftklasse 5	„gefährlich“

13 Gesetzliche Grundlagen für die Beurteilung von Rückständen in vom Tier stammenden Lebensmitteln

Die gesetzliche Grundlage für die Beurteilung von Rückständen ist die **Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln**:

Art. 1 hält fest:

"In oder auf Lebensmitteln werden Fremd- und Inhaltsstoffe (Stoffe) nur geduldet, soweit sie in **gesundheitlich unbedenklichen** und **technisch unvermeidbaren** Mengen vorhanden sind".

Art. 2: Höchstkonzentrationen, Toleranz- und Grenzwerte

Höchstkonzentrationen

Mit Höchstkonzentration wird die Konzentration eines Stoffes und seiner toxikologisch bedeutsamen Folgeprodukte angegeben, die in oder auf einem bestimmten Lebensmittel im Zeitpunkt der Abgabe an den Konsumenten vorhanden sein darf."

Die Höchstkonzentrationen von Stoffen werden angegeben als:

- **Toleranzwerte:** bei deren Überschreiten wird Lebensmittel von der Behörde **beanstandet**.
- **Grenzwerte:** bei deren Überschreiten ist das Lebensmittel **ungeeignet** für die menschliche Ernährung.

Potentiell gefährliche Rückstände stammen aus verschiedenen Quellen:

- Einige Lebensmittel enthalten konstitutiv Stoffe, die oft nur für bestimmte Gruppen von Menschen (Idiosynkrasie) schädlich sein können. Tyramin im Käse, Histamin im Fisch und potente Allergene in Schalentieren sind Beispiele.
- Viele Stoffe gelangen aus der Umwelt in Lebensmittel, wie Quecksilber in Fische (Minamata-Krankheit), Cadmium in Pilzen und Kalbsnieren, chlorierte Kohlenwasserstoffe und polychlorierte Biphenyle in Öle und Fette.
- Etwa 300 Verbindungen werden als Chemotherapeutika, Leistungsförderer u.ä. dem Tierfutter zugesetzt.
- Eine weitere Quelle für Rückstände ist die lebensmittelverarbeitende Industrie; bekanntestes Beispiel ist Nitrit.

13.1 Die Festlegung von Toleranzen (engl.: Tolerance Levels)

Eine der wichtigsten Aufgaben der modernen Toxikologie ist die Festlegung von Toleranzen, d.h. von Konzentrationen (Luft-, Wasser-, Arbeitsplatz-, Lebensmittel- usw.), die nicht überschritten werden dürfen.

Die Lösung der Probleme ist deshalb schwierig, weil von Annahmen ausgegangen werden muss, die meist schwer verifizierbar sind.

Noch in den frühen 60er Jahren wurden getrost Null-Toleranzen verlangt, wenn es sich um sehr gefährliche Stoffe handelte. Ein Beispiel dafür ist das Delaney Amendment (Food, Drug and Cosmetic Act, USA; vide supra).

Dies war in der Praxis durchsetzbar, weil die analytischen Methoden um einen Faktor zwischen 10^3 und 10^6 weniger empfindlich waren als heute. Der Null-Toleranzwert war damals und ist auch heute eine Funktion der Methode!

13.1.1 Probleme mit der Festlegung von Toleranzen ("No Adverse Effect Level")

Im Tierversuch muss jene Menge des Stoffes festgelegt werden, die auch bei langer Aufnahme zu keinen Schäden führt. Oft sind Versuche über zwei Generationen nötig. Am aussagekräftigsten ist meist der histologische Befund. Verwendet werden sollte die empfindlichste Tierart. Man nimmt generell an, dass für nicht karzinogene Stoffe mindestens $4 \cdot 10^4$ Moleküle pro Zelle für eine Wirkung nötig sind, bei Hormonen ca. $5 \cdot 10^3$.

13.1.2 Das Problem mit den Karzinogenen

Da es gute Gründe für die Annahme gibt, dass im schlimmsten Falle ein einziges Molekül zu Krebs führen kann, lässt sich kein praktisch brauchbarer "no adverse effect level" im üblichen Sinne postulieren. Obschon es möglich ist, tumorinitiierende Stoffe in Industrie, Haushalt und Landwirtschaft zu verbieten, sind wir trotzdem solchen Stoffen in der Umwelt ausgesetzt, z.B. Nitrosaminen und Aflatoxinen. In solchen Fällen versucht man die Anzahl zusätzlicher Krebserkrankungen (z.B. pro 1'000'000 Menschen in 70 Jahren) zu berechnen, die bei einer bestimmten Exposition auftreten. Fraglich ist dann noch, was als akzeptables Risiko zu gelten hat. Als Massstab werden dabei Risiken herangezogen, die wir im täglichen Leben ohne weiteres akzeptieren (vide supra). Danach kann ein zusätzlicher Krebstodesfall pro 10^6 Menschenleben à 70 Jahre als akzeptabel gelten. Auf Grund solcher Überlegungen wurde z.B. für Aflatoxine eine Toleranz von < 5 ppb in Milch festgelegt (Deutschland).

13.1.3 Das Problem mit dem Umrechnungsfaktor

Ist einmal im Tierversuch der "no adverse effect level" festgelegt, gilt es nun einen entsprechenden Wert für den Menschen (**A**dmissible **D**aily **I**ntake, **ADI**) abzuleiten. Diese Berechnungen sind mit vielen Unsicherheiten belastet: Längere Lebensdauer, anderer Metabolismus, Idiosynkrasien etc. Üblicherweise wird ein Divisor von 10 - 100 als angemessen betrachtet, bei Teratogenen ein solcher von 1'000.

13.1.4 Das Problem mit dem Lebensmittelkorb

Ist einmal die Menge eines Giftes festgelegt, die pro Tag 70 Jahre lang ohne Schaden eingenommen werden kann, muss noch die zulässige Konzentration in einzelnen Lebensmitteln errechnet werden (finite tolerance). Diese hängt in starkem Masse von den Essgewohnheiten der Bevölkerung ab. Im EU-Raum werden momentan 500 ml Milch und Milchprodukte sowie 130 g Fleisch und Fleischprodukte als Berechnungsgrundlage genommen. Berechnet auf ein Menschenleben ist der Milchkonsum 4 - 75 mal höher als der Fleischkonsum, sodass die tolerierten Werte in der Milch meist rund 10 mal tiefer liegen als im Fleisch.

13.2 Die Festlegung von Absetzfristen

Dieses Problem ist vor allem für den Tierarzt von grosser Bedeutung, soll er doch den Tierhalter wenn möglich vor Verlusten bei der Schlachtung von behandelten Tieren bewahren.

Selbstverständlich spielt hier die biologische Halbwertszeit eine entscheidende Rolle. Allerdings ist zu beachten, dass sie sich meist auf den Blutspiegel und nicht auf den Gewebespiegel bezieht. Ausserdem sagt sie nichts über etwaige Metaboliten aus. Mit andern Worten braucht der Lebensmittelhygieniker häufig viele Zusatzinformationen, bis er vernünftige Absetzfristen berechnen kann. Eine Unbekannte bleibt jedoch meistens bestehen: Der Einfluss von Erkrankungen auf die Messgrössen!

Schlussbetrachtung

Bei allen Diskussionen um Rückstände in Lebensmitteln darf man nicht vergessen, dass die Hauptgefahren vom Verbraucher selbst verantwortet werden müssen. Die folgende Tabelle zeigt die Rangfolge der Gefahren aus der Sicht der Wissenschaft und aus jener des Laien:

Rangfolge "Wissenschaft"	Rangfolge "Laie"
1. Falsche Ernährung (zu viel, zu süß, zu fett, zu salzig)	1. Umweltverschmutzung
2. Lebensmittelverderb	2. Zusatzstoffe in Lebensmitteln
3. Natürliche Giftstoffe	3. Falsche Ernährung, vor allem Pilzgerichte
4. Umweltverschmutzung	4. Lebensmittelverderb
5. Zusatzstoffe in Lebensmitteln	5. Natürliche Giftstoffe, vor allem Pilzgifte

Es ist leicht ersichtlich, dass auch der Laie die drei wichtigsten Risiken durch sein Verhalten grösstenteils selbst vermindern kann. – „Alle Pilze sind essbar, manche nur einmal!“

HEITERER AUSKLANG

HUMOR AUS DER RETORTE

Der Schweizer Bürger Jakob Spät
verschrieb sich eine Nulldiät,
begründet durch das viele Gift,
das man in Lebensmitteln trifft:

Das Wasser, reservoir-gespeichert,
ist mit Nitraten angereichert.
Im Kalbfleisch sind Hormone,
und auch die Poulets sind nicht ohne.

Sogar die Eier sind betroffen
von Chlor mit Kohlenwasserstoffen!
Er meidet den Salat, gewitzt,
bedenkend, dass man ihn gespritzt.

Auch alles, was von Korn und Mehle,
ist ebenfalls nicht ohne Fehle.
Es ist der Mehlwurm sich bewusst:
Das Giftgas ist des Müllers Lust!

Das wissen wir dank unsern braven
Chemielaborchromatographen.
Nun ist der arme Jakob Spät
gestorben an der Nulldiät.

Auf seinem Grabstein steht die Schrift:
Er starb an seiner Angst vor Gift.
Wir ändern leben froh und heiter
trotz allen diesen Giften weiter.

Wir essen bleigewürzten Kohl,
Vergiften uns mit Alkohol.
Wir werden, auch als Giftbehälter,
im Landesdurchschnitt immer älter

und wissen, was das Gift betrifft:
Allein die Dosis macht das Gift!

(Autor and Quelle unbekannt.)

14 Umwelttoxikologie

Bedeutung für den Tierarzt:

- Die in der landwirtschaftlichen Produktion eingesetzten Fremdstoffe können zu einer Umweltbelastung führen (Beispiel das antiparasitäre Mittel Ivermectin)
- Umweltgifte können die Gesundheit und Leistung von Nutztieren beeinträchtigen (Beispiel Schwermetalle).

Aus dem grossen Problemerkis "**Umwelttoxikologie**" sollen drei Punkte herausgegriffen werden:

- Die Akkumulation von Fremdstoffen in der Nahrungskette
- Die Biodegradierbarkeit von Fremdstoffen
- Langzeitwirkungen von Pestiziden in der Umwelt

14.1 Akkumulation

Beispiel: DICHLORDIPHENYLTRICHLORETHAN (DDT, Insektizid)

- Eigenschaften:**
- chlorierter zyklischer Kohlenwasserstoff
 - sehr gut fettlöslich
 - schlecht biodegradierbar (siehe unten)
 - wenig toxisch für Warmblüter (LD₅₀ oral: 250 mg/kg, Ratte)
 - äussert wirksam bei der Malariabekämpfung
 - billig (Einsatz in Drittweltländern!)

Obwohl wenig wasserlöslich gelangt das DDT adsorbiert an Staubpartikel in die Gewässer, wo es vom Plankton aufgenommen wird. In der Nahrungskette von Seevögeln akkumuliert DDT um einen Faktor von bis zu 1200 (z.B. beim Seeadler). Die Akkumulation wird als Menge Insektizid pro kg Biomasse ausgedrückt. Die folgende Abbildung illustriert das Akkumulationsphänomen.

Durch den globalen Einsatz von DDT, welches einen entscheidenden Beitrag zur weltweiten Malariabekämpfung geleistet hat, hat die Umweltkontamination mit diesem Insektizid alarmierende Ausmasse angenommen. Ein lange Zeit unterschätzter Faktor für diese globale Verteilung (auch im Polareis findet man beträchtliche Mengen DDT) ist die Verdampfung und Ausbreitung über Niederschläge.

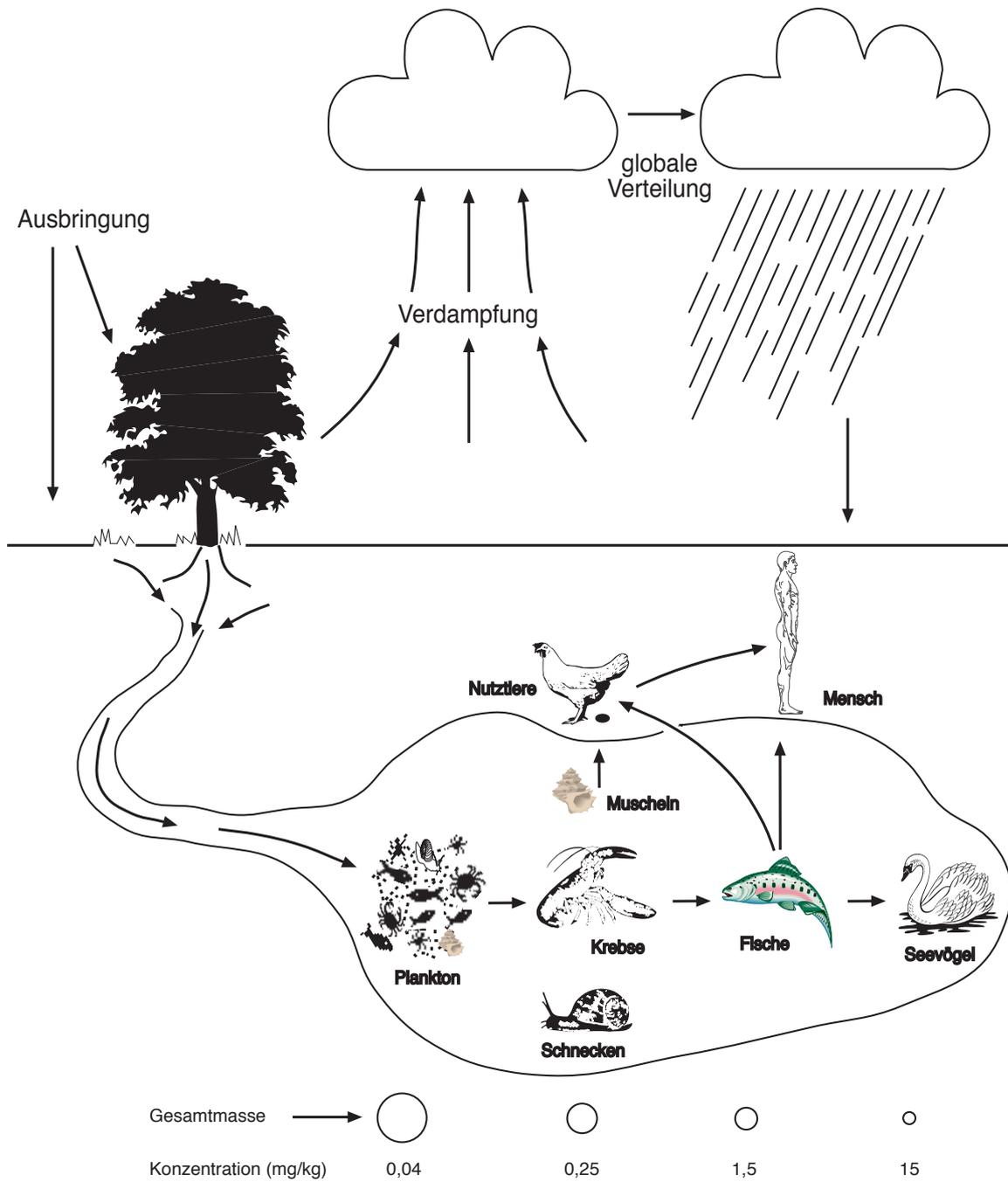


Abbildung 12.1.
Die Akkumulation von DDT in der Nahrungskette

Umweltschädigung durch DDT:

Die Eier von Vögeln werden dünnwandig und nur noch beschränkt ausbrütbar; Gefährdung der Arterhaltung bei gewissen Vögeln, Überhandnehmen der entsprechenden Beutetierpopulationen.

Quecksilberverbindungen (Fungizide, Saatbeizmittel) und gewisse **Schwermetalle** (z.B. Cadmium) akkumulieren ebenfalls über die Nahrungskette. Quecksilberverbindungen verursachen Neurotoxizität (ADI der World Health Organisation für den Menschen: 0.1 mg). In Schalen- und Krustentieren sowie Fischen wurden Werte bis zu 1 mg/kg festgestellt! Cadmium akkumuliert in Vögeln und erzeugt Sterilität.

14.2 Biodegradierbarkeit

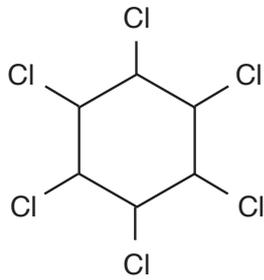
Bei der Entwicklung von Pestiziden werden chemische Verbindungen bevorzugt, welche bei ihrem Feldeinsatz eine möglichst anhaltende Wirkung erzielen. Diese Substanzen müssen gegen die verschiedensten chemisch-physikalischen Einflüsse resistent sein, und sie sollten im Organismus der Schädlingspopulation nicht allzu rasch inaktiviert werden. Genau diese Eigenschaften sind dafür verantwortlich, dass viele Pestizide zu einer **Umweltbelastung** führen.

Die **Biodegradierbarkeit**, d.h. die Abbaubarkeit über die Biotransformationssysteme der Bodenbakterien, Kleinlebewesen, Pflanzen etc. ist eine entscheidende Determinante für die Umweltverträglichkeit eines Pestizides. Es sei daran erinnert, dass die Biotransformationssysteme in der Evolution hoch konserviert wurden, d.h. dass der bakterielle Fremdstoffabbau im Prinzip gleich funktioniert wie bei den höheren Säugetieren.

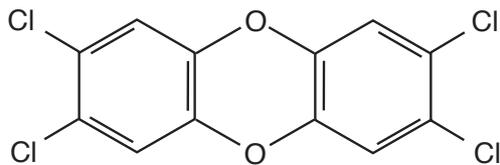
Die Gruppe der insektiziden Organochlorverbindungen (Beispiel DDT) illustrieren diese Problematik sehr deutlich. Die gleichen Eigenschaften, welche die gute Wirksamkeit dieser Verbindungen ausmachen, bestimmen auch ihre ökotoxikologischen Nachteile.

Grund:

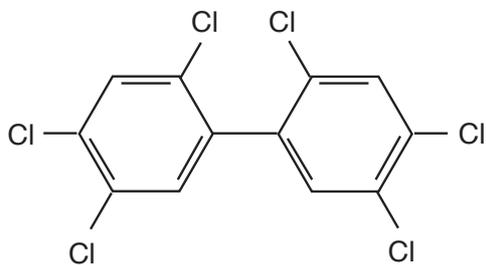
Bei der Biotransformation von polychlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffen greift das Zytochrom P450 System den aromatischen Ring durch Oxidation zweier vicinaler Kohlenstoffe an. Sind diese halogeniert, so ist ein enzymatischer Angriff nicht möglich. Mit dieser einfachen Regel lässt sich die schlechte Biodegradierbarkeit der folgenden Verbindungen zum grössten Teil erklären:

**Beispiel**

Hexachlorcyclohexan (HCH, Insektizid Lindan).

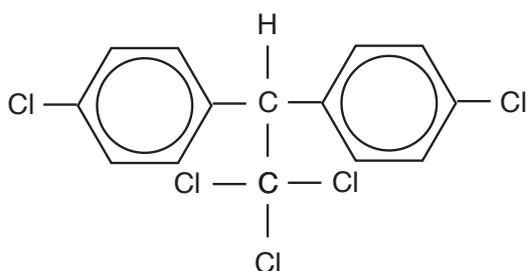
**Beispiel**

Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD, "Dioxin"). In Aschenpartikeln von Verbrennungsanlagen, als Sediment im Boden der Umgebung. Nebenprodukt der Herbizidherstellung.

**Beispiel**

Hexachlorobiphenyl (Polychlorierte Biphenyle, PCBs) Landwirtschaft: Komponente von Schutzanstrichen in Futtersilos (seit 1972 verboten).

Bis 1977 wurden in den USA ca. 500 Mio kg PCBs produziert. PCBs werden auch in Transformator Kühlmitteln verwendet. Eine chemisch ähnliche Gruppe von Verbindungen, die polybrominierten Biphenyle werden als Flammenretardantien in Kunststoffen verwendet.

**Beispiel**

Dichlorodiphenyltrichlorethan (DDT).

Abbildung 12.2.
Polychlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe

Gepaart mit der schlechten Biodegradierbarkeit dieser Verbindungen nimmt die Fettlöslichkeit mit zunehmender Halogenierung zu. Diese Stoffe sind **ORGANOTROP**, sie gelangen also leicht aus dem Blut (oder der Hämolymphe) in die Organe von Lebewesen, wo sie lange persistieren. Dies trägt zur Akkumulation in der Nahrungskette bei (siehe oben).

14.3 Langzeitwirkungen

Man hat enorme Speziesunterschiede in der Pestizidempfindlichkeit festgestellt. Generell gilt, dass Carnivoren mehr gefährdet sind als Herbivoren (v.a. bei Vögeln und Fischen). Mollusken und Anneliden sind im allgemeinen sehr resistent gegenüber Pestiziden, als Beutetiere werden sie zur Gefahr für das nächste Glied in der Nahrungskette.

Wenn Vögel tot vom Himmel fallen und hohe Pestizidkonzentrationen im ZNS gefunden werden, ist ein Kausalzusammenhang relativ leicht herzustellen. Oft ist der Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und toxischen Wirkungen komplizierter. Bsp. 1974 wurden im Staate Missouri der USA Blau- und Schneegänse mit Vergiftungserscheinungen und hohen Konzentrationen von Dieldrin (Organochlorpestizid) im Hirn gefunden, obwohl in diesem Staate kein Dieldrin eingesetzt worden war. Die Exposition der Vögel fand 1000 km südlich statt, wo Dieldrin für die Behandlung von Reissaatgut eingesetzt worden war. Dieldrin wurde von diesen Vögeln in relativ hohen Konzentrationen im Fett eingelagert. Durch Fettmobilisation während des 1000 km langen Fluges nach Norden entstanden hohe Blutkonzentrationen mit den entsprechenden toxischen Konsequenzen.

Das Beispiel von Dieldrin zeigt, dass bei der Umweltverträglichkeitsprüfung von Pestiziden auch physiologische Eigenheiten gewisser Spezies besser berücksichtigt werden müssen. Lange Fastenperioden zur Zeit des Brütens oder während des Vogelzuges können "harmlose" Pestizidrückstände aus dem Fett mobilisieren und zu gravierenden Vergiftungen führen. Diese physiologischen Eigenheiten werden in Labortests mit Vögeln nicht erfasst.

Auch subtilere Veränderungen, wie z.B. ein verändertes Fluchtverhalten und andere Verhaltensstörungen oder ein gestörtes Reproduktionsverhalten können langfristig zur Ausrottung einer Spezies führen.

14.4 ‚Endocrine Disruptors‘ – Hormonaktive Chemikalien

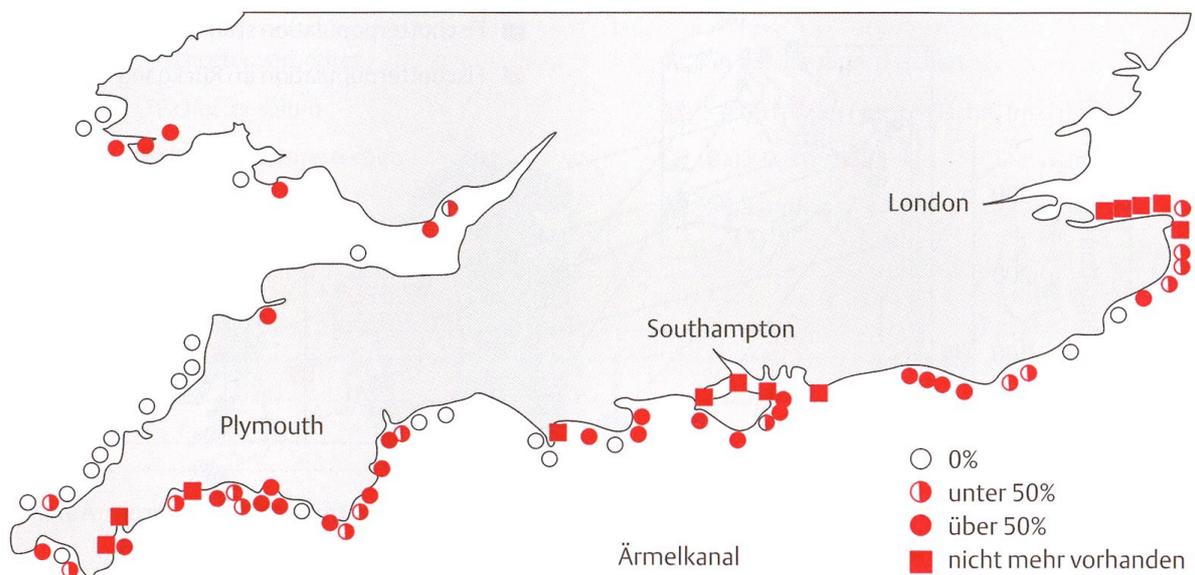
Seit ca. 1990 ist die Umwelttoxikologie auf ein neues Phänomen aufmerksam geworden, nämlich die Tatsache, dass zahlreiche gewerblich-industrielle Chemikalien eine sexhormonähnliche oder thyreotrope Wirkung entfalten können, obwohl sie von der chemischen Struktur überhaupt keine Aehnlichkeiten mit Steroiden aufweisen. Zu den endokrinen Disruptoren gehören u.a. folgende Substanzen bzw. Substanzgruppen:

Stoffgruppe	Vorkommen/Nutzung	Hormonaktive Wirkung
Bisphenol A	Kunststoffe	östrogen
17- α -ethinylestradiol	Abwässer, Antibabypille	östrogen
Phytoöstrogene (Genistein)	Sojaprodukte, Babynahrung	östrogen
Pestizide (DDT, DDE)	ubiquitär, Insektizide	östrogen: Vogeleischalen, Alligatoren
Phthalate	Kunststoffe, Weichmacher	östrogen
Tributylzinn	Schiffanstrichmittel	androgen: Wasserschnecken
Polychlorierte Biphenyle	Schutzanstriche, Kühlmittel	östrogen, antiöstrogen, immunsupprimierend
Polybromierte Flammschutzmittel	Textilien, Teppiche	Schilddrüsenhormonähnlich
UV-Filter (einige)	Kosmetika	östrogen

14.4.1 Wirkmechanismen

Die Toxizität der meisten untersuchten Stoffe lässt sich durch einen der folgenden Mechanismen erklären:

- Störung der Geschlechtsdeterminierung in der Embryonalphase; irreversible Beeinflussung der Ausbildung von Geschlechtsorganen; Wirkungen auf das neuroendokrine System
- Störung des Fortpflanzungsverhaltens wegen verändertem Steroidhormongleichgewicht
- Störung von Biosynthese, Transport und/oder Abbau von Steroidhormonen
- Direkte Bindung an Geschlechtshormon- oder Schilddrüsenhormonrezeptoren bei Adulten; sexsteroidrezeptorenspezifische oder thyreotrope Effekte durch Stimulation oder Blockade



Auftreten von ‚Imposex‘ bei der Nordischen Purpurschnecke als Folge der Tributylzinnbelastung aus Schiffsanstrichen (nach Bryan and Gibbs, 1991). In Hafengebieten sind die Schnecken gänzlich ausgestorben.

14.5 Resistenzbildung und "substitute pests"

Die Resistenzbildung gegen Pestizide hat mit dem weltweiten Einsatz dieser Stoffe stark zugenommen. Schnell reproduzierende Spezies wie z.B. Insekten und Nager sind besonders dafür prädestiniert. Beispiel: Bei einer Rostfliegenart wurden Mutanten gefunden, welche eine 5600-fach höhere Dosis von Aldrin ertragen als die Wildtypen! Resistenzbildung findet man aber auch in Spezies, welche nicht das Ziel eines Pestizideinsatzes waren. Beispiel: Beim Moskitofisch wurden bis zu 1 g/kg Endrin gemessen, ohne dass irgendwelche Intoxikationserscheinungen nachweisbar waren. Als Beutetier für den grünen Sonnenfisch wird er aber zum tödlichen Happen!

Ein weiteres grosses Problem des weltweiten Pestizideinsatzes ist die Entstehung von "Substitute Pests", d.h. das Überhandnehmen von neuen Schädlingen nach Ausrottung einer Zielpopulation des Pestizideinsatzes. Dieses Problem lässt sich auch durch den Einsatz biologischer Schädlingsbekämpfungsmethoden nicht ganz umgehen, wie neuere Untersuchungen zeigen.

15 Erkennung und Management von Vergiftungen

Grundsatz:

Bei Vergiftungsfällen müssen diagnostische und therapeutische Massnahmen nebeneinander und möglichst ohne zeitliche Verzögerung durchgeführt werden. Eine Übersicht der wichtigsten tierärztlichen Handlungen beim Management von Vergiftungen ist in Abb. 1 gezeigt.

Bedeutung der Diagnose:

Vergiftungen lassen sich nur dann vollständig aufklären, wenn von Anfang an die richtigen diagnostischen Schritte, zum Beispiel die Sicherstellung der Proben für die Analytik, durchgeführt werden. Deshalb ist der Tierärztin oder dem Tierarzt anzuraten, sich so früh wie möglich über die Vergiftungsquelle zu informieren und bei Unklarheiten bezüglich dem weiteren Vorgehen den telefonischen Beratungsdienst des Toxikologischen Informationszentrums in Zürich beizuziehen (24h-Notfallnummer: 145). In zunehmenden Masse bietet unsere Entscheidungshilfe auf dem Internet (<http://www.clinitox.ch>) wertvolle Informationen, die ebenfalls rund um die Uhr abrufbar sind.

Besonderheiten der Therapie:

Bei Vergiftungen steht, wie bei anderen Notfallsituationen, eine symptomatische Behandlung zur Erhaltung der lebenswichtigen Organfunktionen im Vordergrund. Entscheidend für den tierärztlichen Eingriff ist demnach die Frage: "Woran stirbt der Patient, wenn ihm nicht geholfen wird?" Von üblichen Notfällen unterscheiden sich Vergiftungen durch die Anwendung von Dekontaminationsmassnahmen, die das Ziel verfolgen, allfällige Giftstoffe abzufangen und deren weitere Resorption zu verhindern. Im folgenden Abschnitt werden Diagnose und Therapie von Vergiftungen der Reihe nach behandelt.

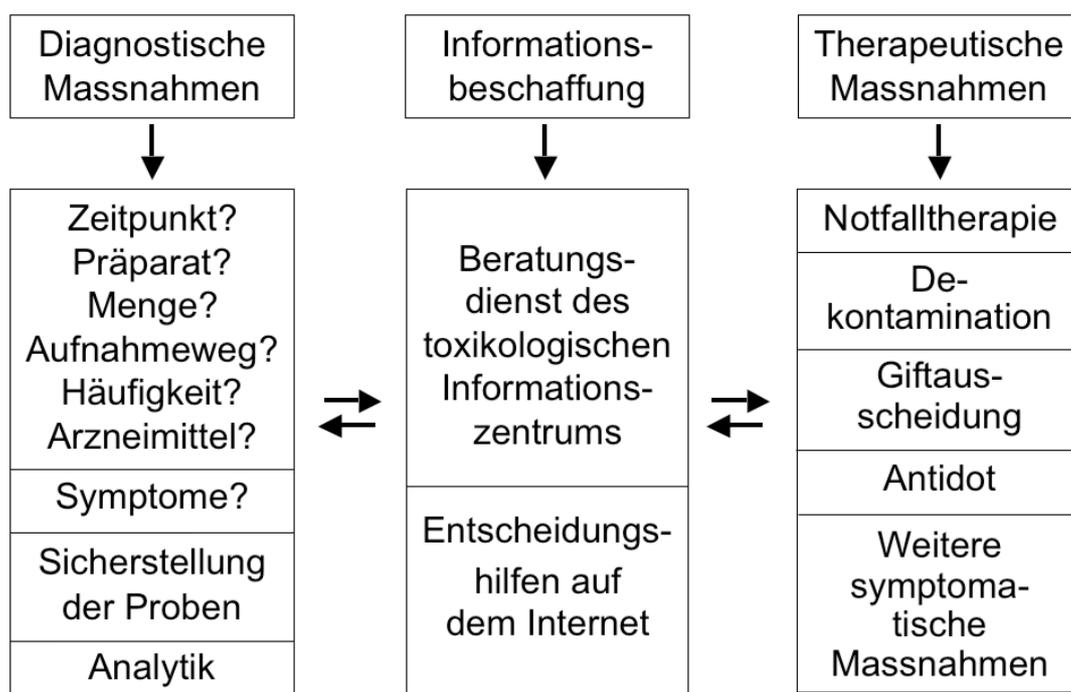


Abbildung 1: Das Management von Vergiftungen

16 Diagnostische Richtlinien

16.1 Anamnese

Durch Befragung des Tierbesitzers muss abgeklärt werden, **wann** der Patient **welches** Gift in **welcher** Menge **wie** aufgenommen hat. Dazu sind folgende Angaben einzuholen:

- Zeitpunkt der Giftaufnahme. Von entscheidender Bedeutung ist, ob die Giftstoffexposition beobachtet wurde oder auf andere Art nachgewiesen werden kann. Bleibt die Vergiftung eine unbegründete Vermutung des Tierhalters, müssen anderweitige Krankheits- oder Todesursachen abgeklärt werden.
- Beschreibung der Giftsubstanz, Name des Präparates und der Inhaltsstoffe. Bereits beim ersten Anruf sollte der Tierbesitzer angehalten werden, die verdächtige Giftquelle mit der Originalverpackung aufzubewahren und allenfalls in die Praxis mitzubringen. Auch Reste von zerstörten Packungen sowie angefressenes oder erbrochenes Material sollten – ebenfalls in einem Plastikbeutel verpackt – aufbewahrt oder mitgenommen werden.
- Menge des Giftstoffes. Es hat keinen Sinn, den Tierhalter nach Milligrammen zu fragen. Um die Menge des Giftstoffes abzuschätzen, sollen als Mass einfache Begriffe wie “Spuren“, “Messerspitze“, “Kaffeelöffel“ oder “Esslöffel“ verwendet werden. Falls Tabletten oder Pillen eingenommen wurden, muss deren Anzahl festgehalten werden.
- Aufnahmeweg. Die Exposition mit einem Giftstoff kann oral, inhalativ, oder durch die Haut erfolgen. Ebenfalls abklären, ob der Giftstoff noch im Fell oder an der Haut haftet.
- Häufigkeit der Giftaufnahme und frühere Vorfälle. Die Möglichkeit einer früheren Exposition muss geklärt werden, denn oft kann ein Giftstoff mehrmals eingenommen worden sein, der Tierarzt wird jedoch erst beim Auftreten der ersten Symptome kontaktiert.
- Arzneimittel. Steht der Patient unter tierärztlicher Behandlung? Wurden dem Patienten Arzneimittel verabreicht?

Neben der Befragung des Tierhalters können besonders bei Pferden und Nutztieren hilfreiche Erkenntnisse durch Inspektion des Futtertroges, der Futtermittelvorräte, des Einstreumaterials und der näheren Umgebung der Tiere gewonnen werden. Vergiftungen entstehen auch im Zusammenhang mit baulichen Veränderungen (z.B. neue Böden oder Wände, neue Stalllüftung).

16.2 Klinische Untersuchung

Häufig auftretende Symptome wie Speicheln, Atemnot, Kolik oder Durchfall bieten kaum Hinweise auf mögliche Vergiftungsursachen. Spezifischere Leitsymptome wie Durst, Husten, Miosis, Hämorrhagien, sowie Haut- oder Schleimhautläsionen können hingegen schon bei der Erstuntersuchung zu einer Verdachtsdiagnose verhelfen. Andere klinische Parameter wie Erbrechen, Puls, Kapillarfüllungszeit, Körpertemperatur oder Nierenfunktion bestimmen das therapeutische Vorgehen. Ferner muss der Schluckreflex geprüft werden. Ist die Kausalität zwischen den Symptomen und der Aufnahme eines Giftes nicht klar, kann die CliniTox-Entscheidungshilfe konsultiert werden (<http://www.clinitox.ch>).

16.3 Analytik

Zur Sicherstellung der Verdachtsdiagnose kann eine Laboruntersuchung veranlasst werden. Die wichtigsten dafür notwendigen Proben sind in Tab. 1 aufgelistet. Mit einer Haaranalyse lassen sich auch länger zurückliegende Expositionen nachweisen. Allerdings wird die Bedeutung der chemischen Analytik bei der Abklärung von Tierverschickungen häufig überschätzt. Eine solche Untersuchung ist nur sinnvoll, wenn:

- Andere Krankheits- oder Todesursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden können
- Ein begründeter Verdacht auf ein bestimmtes Gift besteht
- Die gezogenen Proben fachgerecht gesammelt und aufbewahrt wurden und
- Die vergleichsweise hohen Laborkosten in einem vernünftigen Verhältnis zum Nutzen der zu erwartenden Information stehen.

Dagegen sind toxikologische Laboruntersuchungen für eine gerichtliche Beurteilung von Vergiftungsfällen unabdingbar. Das Material für die toxikologische Analytik sollte immer von einem Untersuchungsantrag mit detaillierten Angaben über Anamnese, Symptome und Verdachtsdiagnose begleitet sein. Die schlichte Anweisung "Untersuchung auf Gift" ist wertlos, denn es müssten gleich mehrere Analyseverfahren angewendet werden und diese Laboruntersuchungen wären mit einem prohibitiven Zeit- und Kostenaufwand verbunden. Vorteilhaft ist auf jeden Fall, schon vor der geplanten Erhebung die zuständige Untersuchungsstelle um Rat bezüglich Art, Entnahme, Aufbewahrung und Versand der Proben anzugehen. Ferner ist der Zusatz von Desinfektions- und Konservierungsmitteln zu unterlassen. Sind Tiere, deren Organe oder Körperflüssigkeiten zur Untersuchung gelangen, mit irgendwelchen Medikamenten behandelt worden, so sind diese mit Dosierung sowie Zeitpunkt der Behandlung zu vermerken. Schliesslich ist dem Auftraggeber deutlich klar zu machen, dass chemische Untersuchungen sehr teuer sein können. Der Katzenbesitzer würde es nicht schätzen, nachträglich für seinen Liebling noch hohe Laborkosten zu bezahlen, vor allem wenn das Resultat negativ ausfällt und das Tier in der Zwischenzeit gestorben ist.

Tabelle 1: Proben für toxikologische Untersuchungen

Von lebenden Tieren	Von gestorbenen Tieren
Erbrochenes	Magen mit Inhalt
Erste Magenspülflüssigkeit	Leber
Heparinisiertes Blut	Niere
Serum	Blase mit Inhalt
Harn	Fett
Haare	
Aus der Umgebung der Tiere	
Futter- und Wasserproben (etwa 0.5 kg)	
Köder	
Proben jedes verdächtigen Materials	
Packungen oder sonstige Behältnisse, welche die verdächtigten Substanzen enthalten	
mögliche Giftpflanzen (ganze Pflanzen oder mindestens einen Ast)	
Tabletten, Pillen	

16.4 Amtliche Probeerhebungen

Bei Versicherungsfällen oder im Vorfeld von gerichtlichen Auseinandersetzungen muss die Probenasservierung für eine unanfechtbare Beweisführung wie folgt durchgeführt werden:

- Beizug einer Amtsperson (zum Beispiel eines Polizisten) bei der Probensicherstellung
- Erhebungsprotokoll über Art, Inhalt, Entnahmestelle und Aufbewahrungsart der Proben
- Versiegelung und Kennzeichnung der Probebehälter (Verfälschungsgefahr!)
- Unterschrift des Tierarztes, Tierbetreuers und der Amtsperson
- Bei Sektionen einen Fachkollegen als Augenzeugen beiziehen

Die Probebehälter sind mit Klebeband und Filzstiftmarkierungen so zu versiegeln, dass es nicht möglich ist, diese zu öffnen, ohne Spuren zu hinterlassen. Auch alle nachfolgenden Handlungen wie Versand, Lagerung und Analyse der Proben müssen lückenlos überprüfbar sein, damit jede Verwechslung oder Manipulation des Untersuchungsmaterials ausgeschlossen werden kann.

17 Therapeutische Richtlinien

Die Behandlung eines vergifteten Patienten geschieht nach den folgenden Grundsätzen:

- Aufrechterhaltung wichtiger Lebensfunktionen
- Schnellstmögliche Dekontamination des Tieres und seiner Umgebung
- Einleitung von symptomatischen Massnahmen
- Verabreichung eines Antidot (allerdings ist es bei nur wenigen Vergiftungen möglich, ein spezifisches Antidot einzusetzen).

17.1 Erhaltung der Vitalfunktionen

Die symptomatischen Massnahmen bei Vergiftungen richten sich nach den jeweiligen Funktionsstörungen und sind nicht auf eine bestimmte toxische Substanz bezogen.

17.1.1 Allgemeines

Eine häufige Todesursache bei Vergiftungen ist die Obstruktion der Atemwege mit Schleim oder Erbrochenem. Daher sollten die Patienten seitlich gelagert werden, der Kopf wird nach vorne und unten geneigt.

17.1.2 Wiederherstellung der Atmung

Dazu werden die Atemwege gereinigt, zum Beispiel durch Absaugen von Schleim oder Entfernung von Erbrochenem. Die Tiere werden mit Sauerstoff beatmet, entweder durch Nasenkatheter, Sauerstoffmaske oder in einem Sauerstoffkäfig. Wenn nötig erfolgt die Beatmung nach Intubation der Luftröhre. Bei Lungenödem kann Furosemid in einer Dosierung von 4-8 mg/kg i.v. verabreicht werden. Die gleiche Dosis von Furosemid kann nach 4-6 Stunden wiederholt werden. Eine Aspirationspneumonie wird antibiotisch versorgt.

17.1.3 Wiederherstellung der Kreislauffunktion

Dazu wird Flüssigkeit (Ringerlaktat oder Mischinfusion, erste Stunde bis 100 ml/kg, danach bis 200 ml/kg/Tag) und ein Plasmaersatzstoff (Hydroxyethylstärke oder Dextran 60: bis 20 ml/kg/Tag einer 6%igen Lösung) i.v. verabreicht. Eine Bluttransfusion ist durchzuführen, wenn der Hämatokrit unter 20% liegt, dabei sollten Blutgruppen-Inkompatibilitäten beachtet werden. Das erforderliche Blutvolumen lässt sich wie folgt berechnen: Volumen (in ml) = erwünschter Hämatokritanstieg x Körpergewicht (in kg) x 2. Bei anaphylaktischem Schock wird Adrenalin i.v. in einer Dosisrate von bis zu 0.2 µg/kg/Minute appliziert (Gesamtdosis bis 100 µg/kg). Beim Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und Kammerflimmern kann Lidocain (2 mg/kg i.v.) verabreicht werden.

17.1.4 Wiederherstellung neurologischer Funktionen

Andauernde Krämpfe führen zu Hyperthermie, Azidose und – wegen der Freisetzung von Myoglobin aus Muskelzellen – Nierenschäden. Tiere mit Krampfanfällen sollten in eine

reizarme Umgebung gebracht werden. Es wird empfohlen, Krämpfe zuerst mit Diazepam in der Dosierung von 0.5-2 mg/kg (i.v. oder i.m.) anzugehen. Diese Dosis kann nach je 10 Minuten wiederholt werden (Halbwertszeit von Diazepam in Stunden: Hund, 2 - 4; Katze, 15 - 20; Rind, < 4; Pferd, 7 - 22). Falls mit Diazepam keine Besserung eintritt, muss Phenobarbital (5 - 10 mg/kg langsam i.v.) oder Pentobarbital (bis 30 mg/kg i.v.) versucht werden (Vorsicht: Atemdepression!). Neuroleptika sind nicht angezeigt, weil diese Wirkstoffe die pressorische Kreislaufregulation ausschalten, die Krampfanfälligkeit verstärken und antiemetisch wirken. Bei Verdacht auf Hirnödemen kann die Therapie mit Mannitol (1 g/kg langsam i.v.), gefolgt von Furosemid (bis 5 mg/kg i.v.), versucht werden.

17.1.5 Wiederherstellung der Nierenfunktion

Wenn nach genügender Flüssigkeitsversorgung die Diurese ausbleibt (weniger als 1 ml Harn/kg Körpergewicht und Stunde), wird die Diurese mit Mannitol (bis 0.5 g/kg) oder Furosemid (bis 5 mg/kg i.v.) gefördert. Die Verabreichung von Mannitol kann nach 1 Stunde wiederholt werden, ohne aber die tägliche Gesamtdosis von 2 g/kg zu überschreiten. Auch Furosemid kann nach mindestens 1 Stunde wiederholt werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Dopamin (bis 3-15 µg/kg/Min. i.v.) einzusetzen, um die Nierendurchblutung zu steigern.

17.2 Dekontamination

Sämtliche Dekontaminationsmassnahmen dienen dazu, die Resorption von Giftstoffen über den Magen-Darm-Trakt oder durch die Haut zu verhindern. Ein wichtiger Grundsatz der Dekontamination, nämlich die Instillation von Aktivkohle, ist dadurch vorgegeben, dass eine überwiegende Mehrheit der Tierversgiftungen auf oralem Weg erfolgt.

17.2.1 Adsorption an Aktivkohle

Zur adsorptiven Bindung von Wirkstoffen eignet sich Aktivkohle (*Carbo medicinalis*), die aus pflanzlichen Materialien oder aus fossilen Brennstoffen hergestellt wird. Entscheidend für die Adsorptionskapazität ist die Partikeloberfläche, wobei mit geeigneten Verkohlungsverfahren Oberflächen von weit über 1000 m²/g erreicht werden. Nur wenige Substanzen – der weitaus kleinere Teil aller möglichen Giftstoffe – wird nicht an Aktivkohle gebunden. Dazu gehören Alkohole, einige Schwermetalle, Nitrit, Cyanid sowie Säuren und Laugen. Bezüglich der Dosierung gilt innerhalb vernünftiger Grenzen die Faustregel "je mehr um so besser". In der Praxis wird Aktivkohle in der Dosis von 1 - 5 g/kg als 10%ige Suspension in Wasser oral eingegeben. Sehr hilfreich sind gebrauchsfertige Präparate, die aromatisiert sind und von Tieren spontan aufgenommen werden. Es ist vorteilhaft, Aktivkohle in Abständen von einigen Stunden wiederholt einzugeben, dabei sollte Aktivkohle jedoch nie mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Es steht fest, dass die repetitive Kohlegabe wirksamer ist als eine Einzelgabe, weil damit der enterohepatische Kreislauf von Giftstoffen, die mit der Galle ins Darmlumen gelangen, unterbrochen wird. Das alte Hausmittel, statt Aktivkohle Holzkohle oder gebrannten Toast zu verabreichen, ist als wirkungslos zurückzuweisen. Auch eine Behandlung mit Milch, Eiweiss oder pflanzlichen Ölen ist abzulehnen, weil diese Mittel die Resorption von Giftstoffen nicht unterbinden, sondern im Gegenteil noch steigern.

17.2.2 Beschleunigung der Darmpassage

Mit Hilfe von salinischen Laxantiern kann die Elimination der kohleabsorbierten Giftstoffe beschleunigt werden. **Glaubersalz** (Natriumsulfatdekahydrat) wird in der Dosis von 1 g/kg p.o. als 5%ige Lösung gegeben. Die Verwendung von schleimhautreizenden (Anthrachinonderivaten, Ricinusöl) oder potentiell toxischen Abführmitteln (Magnesiumsulfat) ist zu unterlassen.

17.2.3 Emesis

Die Anwendung von Emetica wird bei Hunden und Katzen dann vorgenommen, wenn anzunehmen ist, dass sich die toxische Verbindung noch im Magen befindet. Als Faustregel gilt, dass feste Stoffe 2 Stunden und Flüssigkeiten höchstens 1 Stunde nach oraler Aufnahme im Magen verweilen. Beim Hund wird **Apomorphin** eingesetzt, welches in kleineren Dosen auf die ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke liegenden dopaminergen D₂-Rezeptoren der „Chemorezeptor-Trigger-Zone“ wirkt und innerhalb von wenigen Minuten Erbrechen auslöst. Bei höheren Konzentrationen überwiegt die antiemetische Wirkung über die Opioidrezeptoren des ZNS. Deshalb ist es sinnlos, bei Ausbleiben einer Brechwirkung nochmals Apomorphin nachzuspritzen. Apomorphin wird in der Dosierung von 0.08 mg/kg i.m. oder s.c. appliziert. Als zweckmässige Alternative kann Apomorphin in der Dosis von 0.25 mg/kg konjunktival verabreicht werden. Sobald das Erbrechen einsetzt, wird die Bindehaut wieder gründlich ausgespült. Bei der Katze wirkt der α_2 -Agonist **Xylazin** schon in geringen (subsedativen) Konzentrationen emetisch. Dosierung: 1.1 mg/kg i.m. oder s.c. Nachspritzen ist in diesem Fall möglich, sofern die toxische Dosis von 5 mg/kg nicht erreicht wird. Wichtige Voraussetzung für die Emesis ist ein intakter Schluckreflex. Kein Erbrechen darf bei Bewusstlosigkeit, bei Schock oder unter Krämpfen, wie auch nach Ingestion von ätzenden Substanzen, flüchtigen Mineralöldestillaten, organischen Lösungsmitteln oder Detergentien ausgelöst werden.

17.2.4 Magenspülung

Vergleichende Untersuchungen haben ergeben, dass mit Aktivkohle oder Emesis grössere Giftmengen abgefangen werden können als mit einer Magenspülung. Eine wichtige Indikation für die Magenspülung ist die Entfernung von Nahrungsbällen oder von festen, an der Magenschleimhaut haftenden Stoffen (z.B. Tabletten). Daneben dient die Magenspülung der Gewinnung von Untersuchungsmaterial. Als Spülflüssigkeit wird lauwarmes Wasser verwendet. Nach Intubation und unter leichter Anästhesie werden bei Kleintieren eine oder zwei Magensonden eingeführt. Die Magenspülung wird mit je 10 ml/kg 10- bis 15-mal wiederholt. Die erste Spülflüssigkeit sollte für die Analytik aufbewahrt werden. Nach der Spülung wird Aktivkohle in den Magen eingelassen. Beim Pferd wird die Magenspülung mittels Naseschlundsonde durchgeführt, bei Wiederkäuern ist eine Rumenotomie mit Ausräumung des Pansens möglich. Kontraindiziert ist die Magenspülung nach Aufnahme von flüchtigen Mineralöldestillaten, organischen Lösungsmitteln, ätzenden Substanzen oder Detergentien.

17.2.5 Dekontamination von Haut und Fell

Als „Erste-Hilfe-Massnahme“ kann bereits der Tierhalter versuchen, an der äusseren Oberfläche (Fell oder Haut) haftende Noxen mit lauwarmem Leitungswasser abzuwaschen, wobei unbedingt Handschuhe getragen werden müssen. Pulverförmige Gifte können trocken

abgebürstet oder mit Staubsauger entfernt werden. Auf keinen Fall darf das Tier feucht gebürstet oder mit organischen Lösungsmitteln, Säuren oder Laugen behandelt werden. Bei einem wasserunlöslichen Giftstoff kann ein mildes Detergens verwendet und der Waschvorgang alternierend mit Speiseöl durchgeführt werden. Danach müssen Fell und Haut gründlich gespült und abgetrocknet werden. Bei stark klebenden Stoffen sollte das Fell unter Vermeidung von Hautverletzungen geschoren werden. Zur Dekontamination von Augen und Schleimhäuten ist die Spülung mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung über mindestens 10 Minuten fortzusetzen.

17.3 Förderung der Giftauusscheidung

17.3.1 Einleitung einer forcierten Diurese

Ist ein renaler Ausscheidungsweg für das Gift bekannt, kann eine forcierte Diurese durchgeführt werden. Man verabreicht Furosemid (bis 5 mg/kg i.v., 1-3mal täglich) oder Mannitol (bis 0.5 g/kg i.v.) in einer Infusionsflüssigkeit, zum Beispiel Ringerlaktat. Die Mannitol-Verabreichung kann wiederholt werden, wobei die maximale Tagesdosis von 2 g/kg nicht überschritten werden darf.

17.3.2 Ionenfalle

Im ionisierten Zustand werden Säuren oder Basen nicht rückresorbiert. Somit lässt sich durch Alkalinisierung des Harnes die Ausscheidung von organischen Säuren wie Barbituraten, Salicylaten oder Ethylenglykol steigern. Durch Ansäuerung hingegen kann die Ausscheidung von organischen Basen wie Strychnin, Nicotin oder Amphetaminen gefördert werden. Zur Alkalinisierung des Harnes wird die Infusionslösung mit Natriumbicarbonat (bis 2 mmol/kg langsam i.v.) versetzt. Die Bicarbonatverabreichung wird alle 4 Stunden wiederholt, bis der Urin einen pH-Wert von 7.0 übersteigt. Zur Ansäuerung wird Ammoniumchlorid gegeben: bis 10 mg/kg/Stunde i.v., jedoch 50 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Orale Dosierung: Hund, 100-200 mg/kg 2-3mal täglich; Katze, 20 mg/kg 2mal täglich. Dabei wird versucht, den pH im Harn auf 5.5 bis 6.5 einzustellen.

17.4 Weitere symptomatische Massnahmen

17.4.1 Azidosekorrektur

Eine im Verlauf von Vergiftungen auftretende metabolische Azidose – gekennzeichnet durch ein Bicarbonatdefizit (negativer "BE") – wird mit Ringerlaktat oder Natriumbicarbonat korrigiert. Den Bedarf an Natriumbicarbonat lässt sich nach der Formel $(-BE) \times 0.3 \times \text{Körpergewicht (in kg)} = \text{mmol/Tier}$ berechnen. Bei Blindpufferung kann bis 3 mmol/kg i.v. verabreicht werden, 50% innerhalb der ersten Stunde, den Rest mit einer Mischinfusion während 12 Stunden.

17.4.2 Ausgleich der Elektrolytverluste

Bei Erbrechen und Durchfall entsteht ein Elektrolytdefizit, dass mit Ringerlaktat und Kaliumzusatz behoben werden kann.

17.4.3 Regulation der Körpertemperatur

Woldecken verwenden, um zu wärmen, Wasser bei Raumtemperatur zur Kühlung. Wärmelampen und Wärmedecken führen leicht zu Überhitzung und sind deshalb bei unbeaufsichtigter Anwendung gefährlich. Hunde und Katzen können auch durch Auftragen von Isopropylalkohol an Pfoten und Abdomen gekühlt werden.

17.4.4 Antibiotische Versorgung

Bakterielle Infektionen nach Erosionen, Perforationen, Lungenödem oder Aspirationspneumonie werden mit Breitspektrumantibiotika behandelt.

17.4.5 Schmerzbehandlung

bei Kolik oder anderen schmerzhaften Prozessen sollten Analgetika wie Metamizol oder Flunixin verwendet werden.

17.5 Antidottherapie

Das Antidot ist definiert als ein Gegenmittel, welches in der Lage ist, das in den Organismus eingetretene Gift über spezifische Wechselwirkungen zu inaktivieren. Wirkmechanismen:

- Das Antidot blockiert Rezeptoren für die Giftwirkung (Beispiel: Atropin verdrängt Acetylcholin von den Acetylcholinrezeptoren)
- Das Antidot bildet mit dem Gift einen Komplex und macht es dadurch unwirksam (Beispiel: Bindung von Eisen durch Deferoxamin)
- Das Antidot bildet mit dem Gift einen Komplex und beschleunigt dadurch seine Ausscheidung (Beispiel: Bindung von Blei durch Calcium-dinatrium-EDTA)
- Das Antidot konkurrenziert mit der Giftresorption oder verdrängt den Giftstoff von Speicherorganen (Beispiel: Verdrängung von Kupfer durch Molybdän)
- Das Antidot beschleunigt die metabolische Umwandlung des Giftes in ein ungiftiges Produkt (Beispiel: N-Acetylcystein liefert Cysteinreste für die Entgiftung durch Glutathion)
- Das Antidot verhindert die metabolische Umwandlung einer wenig toxischen Vorstufe in ein Gift (Beispiel: 4-Methylpyrazol hemmt die Alkoholdehydrogenase, womit die Bildung von toxischen Metaboliten aus Ethylenglykol verzögert wird)
- Das Antidot stellt die normale Funktion wieder her, indem es den Schaden behebt (Beispiel: Vitamin K₁ erlaubt den Wiederaufbau des Blutgerinnungssystems).

Es folgt eine kurze Zusammenstellung der Antidote, die bei Tierversgiftungen Einsatz finden.

17.5.1 Atipamezol

Ein kompetitiver Antagonist von Pharmaka mit α_2 -mimetischer Wirkung wie Xylazin oder Medetomidin. Atipamezol wirkt auch als Antidot bei Vergiftungen mit Amitraz. Dosierung beim Hund: bis 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.m. Halbwertszeit von Atipamezol: etwa 2 Stunden.

17.5.2 Atropinsulfat

Wird bei Vergiftungen mit Acetylcholinesterasehemmern (Carbamaten oder Organophosphaten) eingesetzt. Atropin blockiert die Acetylcholinrezeptoren und verhindert eine überschüssige cholinerge Reaktion. Dosierung von Atropinsulfat: Hund, Katze und Pferd 0.2 mg/kg; Wiederkäuer 0.5 mg/kg. Ein Drittel der Dosis soll langsam i.v., der Rest i.m. oder s.c. appliziert werden. Plasmahalbwertszeit von Atropin: 2 - 3 Stunden. Bei Bedarf kann i.m. oder s.c. nachgespritzt werden, bis Atemgeräusche und Bradykardie verschwinden. Die Atropinwirkung kann auch über die Feuchtigkeit der Schleimhäute oder das Pupillenspiel kontrolliert werden.

17.5.3 Calcium-dinatrium-EDTA (CaNa_2EDTA)

Eignet sich als Chelator bei Blei- und Zinkvergiftungen. Dosierung: maximal 25 mg/kg in 5%ige Glucoselösung, während 1 Stunde i.v. infundieren; diese Behandlung kann 2 - 4mal täglich, 3 - 5 Tage lang durchgeführt werden. CaNa_2EDTA kann auch subkutan injiziert werden. Die Gesamtdosis von 0.5 g/kg Körpergewicht darf nicht überschritten werden. Nach 3 - 5 Behandlungstagen muss eine Pause von mindestens 5 Tagen eingeschaltet werden, bevor die CaNa_2EDTA -Therapie während maximal 5 weiteren Tagen fortgesetzt werden kann. Die dabei gebildeten EDTA-Komplexe werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, eine genügende Flüssigkeitsversorgung sowie Kontrolle der Nierenfunktion ist daher unerlässlich. CaNa_2EDTA wird oral kaum resorbiert. Plasmahalbwertszeit: 20 - 90 Minuten. Nebenwirkungen: tubuläre Nierennekrosen.

17.5.4 Deferoxamin

Deferoxamin ist ein Chelator, der für dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) eine ausserordentlich hohe Bindungsaffinität aufweist und sich deshalb als Antidot bei Eisenvergiftungen eignet. Dosierung: intravenöse Infusion von 15 mg/kg/Stunde, dabei Herzfunktionen kontrollieren; die Maximaldosis liegt bei 80 mg/kg/Tag. Orale Bioverfügbarkeit: < 15%. Es folgt eine Elimination der Metallkomplexe über die Nieren, der Harn verfärbt sich braun-rot. Nebenwirkungen: Lungentoxizität.

17.5.5 Dimercaptosuccinat (DMSA)

Verfügt über zwei Sulfhydrylgruppen für die Bindung von Metallen und ist vor allem bei Arsen-, Blei- und Quecksilber-Vergiftungen indiziert. Dosierung beim Hund: 10 mg/kg p.o. alle 8 Stunden während 10 Tage. Bei Vögeln lautet die Dosierung 25-35 mg/kg p.o. alle 12 Stunden während 5 Tagen. Nach einer Behandlungspause von 2 Tagen kann die Therapie wiederholt werden. Vorteil: weniger toxisch als CaNa_2EDTA .

17.5.6 Dimercaptopropansulfonat (DMPS)

Verfügt ebenfalls über zwei Sulfhydrylgruppen für die Bindung von Metallen und ist vor allem bei Vergiftungen mit Quecksilber indiziert. Dosierung: 5 mg/kg langsam (während 10

Minuten) i.v. infundieren (6 Verabreichungen im Abstand von 4 Stunden). Danach: 2 mg/kg p.o. alle 8-12 Stunden. Orale Bioverfügbarkeit: etwa 50%. Halbwertszeit des freien DMPS im Plasma: < 2 Stunden. Die resultierenden Komplexe werden mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden renal ausgeschieden. Nebenwirkungen: Haut- und Schleimhautläsionen.

17.5.7 D-Penicillamin

Weist eine hohe Affinität für Kupfer auf und wird deshalb bei Kupfervergiftungen eingesetzt. Dosierung: 15 mg/kg p.o. alle 2 Stunden über 2 Wochen. Orale Bioverfügbarkeit: 40-70%. D-Penicillamin wird in der Leber biotransformiert (Halbwertszeit 1-3 Stunden), die Penicillamin-Metallkomplexe werden renal eliminiert. Nebenwirkungen: Erbrechen, Glomerulonephritis, tubuläre Nierenschäden, Vitamin B₆-Mangel, Überempfindlichkeitsreaktionen, Thrombocytopenie, Agranulocytose.

17.5.8 Dimethylpolysiloxan (Dimeticon)

Dieses Silikonderivat ist aufgrund seiner geringen Oberflächenspannung in der Lage, die Schaumbildung zu unterbrechen. Nach Aufnahme von Detergentien vermindert Dimeticon die Gefahr, dass Schaum in die Atemwege gelangt und den Gasaustausch in der Lunge blockiert. Dosierung: bis 10 mg/kg p.o. als 2 - 5%ige Lösung in Wasser.

17.5.9 Ethanol

Kompetitiver Hemmer des Umbaus von Ethylenglykol oder Methanol zu toxischen Metaboliten. Bei Hund und Katze verabreicht man initial 600 mg/kg in der Infusionslösung. Die intravenöse Erhaltungsdosis beträgt 100 mg/kg/Stunde. Für die Anwendung beim Hund steht als Alternative der Alkoholdehydrogenase-Hemmer 4-Methylpyrazol zur Verfügung. Initialdosis, 20 mg/kg i.v., dann 15 mg/kg i.v. nach 12 und 24 Stunden, schliesslich 5 mg/kg nach 36 Stunden. Ethanol und 4-Methylpyrazol sind nur wirksam, wenn die Antidottherapie innert wenigen Stunden nach Giftaufnahme einsetzen kann.

17.5.10 Sarmazenil

Dieser Wirkstoff ist ein kompetitiver Antagonist von Benzodiazepinen. Bei Benzodiazepinvergiftungen wird die Injektion im Dosisbereich von 0.1 bis 0.5 mg/kg empfohlen. Halbwertszeit: etwa 1 Stunde.

17.5.11 Methylenblau

Ein Redoxfarbstoff, welcher die enzymatische Umwandlung von Methämoglobin (Fe³⁺) zu Hämoglobin (Fe²⁺) beschleunigt und sich als Antidot bei Chlorat- (Kap. Herbizide) sowie Nitrat/Nitrit-Vergiftungen eignet. Bei einem Methämoglobinanteil von 8% stellt sich ein Redox-Gleichgewicht ein, womit der Reduktionsvorgang sistiert. Mit der Rückführung auf so geringe Methämoglobinwerte ist jedoch die Gefahr der inneren Erstickung wegen Sauerstoffmangels im Gewebe beseitigt. Methylenblau wird als 1%ige Lösung langsam intravenös verabreicht. Dosierung: Wiederkäuer, 8.8 mg/kg; Pferde und Hunde, 5 mg/kg; Katze, 1.5 mg/kg. Als Ergänzung zu Methylenblau kann auch die reduzierende Wirkung von Vitamin C (20 mg/kg i.v., dann 30 mg/kg p.o. 3mal täglich) ausgenutzt werden.

17.5.12 N-Acetylcystein

Als Antidot bei Vergiftungen mit Paracetamol. Durch Oxidation von Paracetamol entsteht in der Leber ein sehr reaktionsfähiges Produkt (p-Aminobenzochinonimin). Diese Verbindung wird zuerst durch Glutathion inaktiviert. Nach Erschöpfung der Glutathionreserven reagiert p-Aminobenzochinonimin mit Hepatocytenproteinen, womit die Leberzellen zerstört werden. N-Acetylcystein stellt Cystein für die Glutathionsynthese zur Verfügung und fördert somit die Entgiftung der cytotoxischen Paracetamolmetaboliten. Dosierung: 150 mg/kg p.o. oder i.v., dann 50 mg/kg alle 4 Stunden. Auch die Therapie mit N-Acetylcystein lässt sich mit Vitamin C kombinieren (20 mg/kg i.v., dann 30 mg/kg p.o. 3mal täglich).

17.5.13 Naloxon

Als Rezeptorantagonist bei Vergiftungen mit Opioiden. Die Dosierung liegt beim Hund im Bereich von 0.05 mg/kg i.v., i.m. oder s.c. Bei intravenöser Applikation setzt der gewünschte Effekt (zum Beispiel Linderung der Atemdepression) so schnell ein, dass nach Wirkung dosiert werden kann. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 60-100 Minuten.

17.5.14 Natriumnitrit, Natriumthiosulfat

Als Antidote bei Cyanidvergiftungen. Natriumnitrit (NaNO_2 , als 1%ige Lösung) wird in der Dosis von 16 mg/kg langsam i.v. und Natriumthiosulfat (Na_2SO_3 , als 25%ige Lösung) in der Dosis von 400 mg/kg i.v. verabreicht. Eine Wiederholung der Natriumthiosulfat-Applikationen ist bei Bedarf möglich. Natriumnitrit führt zur Bildung von Methämoglobin. Das dreiwertige Eisen im Methämoglobin bindet dann Cyanid, womit innert kürzester Zeit ein beträchtlicher Teil des aufgenommenen Cyanids sequestriert wird. In der Leber wird mit einer gewissen Verzögerung Cyanid (CN^-) durch das Enzym Rhodanase in das weniger toxische Thiocyanat (SCN^-) umgesetzt. Weil dabei die Mobilisierung von Schwefel limitierend ist, kann diese Entgiftungsreaktion durch Natriumthiosulfat gefördert werden. Als Alternative zu Natriumnitrit kann zur Methämoglobinbildung auch Dimethylaminophenol (4-DMAP) in der Dosierung von 3 - 4 mg/kg i.v. eingesetzt werden. Ferner besteht die Möglichkeit Cyanid mit Hydroxocobalamin (50 mg/kg langsam i.v.) oder Co_2EDTA (bis 15 mg/kg langsam i.v.) zu komplexieren. Allerdings fehlen dazu beim Tier noch ausreichende klinische Erfahrungen.

17.5.15 Pamidronsäure

Biphosphonate wie Pamidronsäure hemmen die Knochenresorption bei Vergiftungen durch Vitamin D oder dessen synthetische Derivate. Dosierung für den Hund: 1.3-2 mg/kg Körpergewicht, langsam (über 2-4 Stunden) in einer 0.9%igen NaCl-Lösung i.v. infundieren. Die Verabreichung kann nach 96 Stunden wiederholt werden. Bei zu rascher Anflutung können als Nebenwirkung Nekrosen der Nierentubuli auftreten. Neben dem Kalziumspiegel sollten auch die Harnstoff- und Kreatininwerte im Blutserum kontrolliert werden.

17.5.16 Phytomenadion (Vitamin K₁)

Zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Coumarinderivaten. Die Initialdosis (5 mg/kg bei Kleintieren, 1 mg/kg bei Rind und Pferd) sollte p.o., s.c. (verteilt an mehreren Orten) oder i.v. erfolgen. Die Erhaltungsdosis von 1 mg/kg p.o. wird 2mal täglich gegeben. Eine maximale Bioverfügbarkeit dieses fettlöslichen Vitamins wird bei Fleischfressern durch Vermischung in Büchsenfutter erreicht. Wurde ein Coumarinderivat der neueren Generation

aufgenommen, muss die Therapie mit Vitamin K₁ während bis zu 3 Wochen fortgesetzt werden. Zur Kontrolle der Blutgerinnung sollte 2 - 3 Tage nach Absetzen von Vitamin K₁ nochmals ein Quick-Test (Prothrombinzeit-Test) durchgeführt werden.

18 Die wichtigsten Tierversgiftungen

Insekticide, Rodenticide und Molluskicide stellen bei einem Vergleich der Vergiftungsursachen einen Schwerpunkt dar. Weitere Quellen von Vergiftungen sind Herbizide, Fungicide, Futter und Futterzusatzstoffe, Düngemittel, Metalle und industrielle Stoffe. Schliesslich können Human- und bei fehlerhafter Anwendung auch Tierarzneimittel Vergiftungs- oder Überdosierungserscheinungen verursachen. Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten Tierversgiftungen zusammengefasst.

19 Insekticide und Akaricide

Die meisten Insekticide und Akaricide greifen bei der Zielspezies (Insekten, Milben) wie auch bei Wirbeltieren Strukturen des Nervensystems an (siehe Tab. 2). In der Regel zeichnen sich diese Wirkstoffe durch eine hohe Selektivität für die Arthropoden aus, so dass akute Vergiftungsfälle nur infolge unsachgemässer Anwendung resultieren können. Um eine möglichst anhaltende Wirkung zu erzielen, wurden aber auch persistente Verbindungen synthetisiert, die zu einer Dauerbelastung der Umwelt führten (besonders die chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe).

Tabelle 2: Angriffspunkte verschiedener Insekticide

Zielstruktur	Stoffklassen
Acetylcholinesterase	Organophosphate und Carbamate
Acetylcholinreceptor	Nicotin
α_2 -Adrenozeptoren	Amitraz
Axonale Ionenkanäle	Chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe, Pyrethroide
GABA-abhängige Synapsen	Avermectine
Mitochondriale Atmungskette	Dinitrophenole, Rotenon

19.1 Amitraz

19.1.1 Allgemeines

Amitraz wird in Form von Halsbändern, Waschlösungen (Shampoo) oder Aufgusspräparaten eingesetzt. Der Wirkstoff ist für die Parasitenbekämpfung bei Hund und Schwein zugelassen. Die orale LD₅₀ von Amitraz beträgt für den Hund 250 mg/kg, Vergiftungssymptome sind schon ab 10 - 20 mg/kg zu beobachten. Pferde reagieren besonders empfindlich.

19.1.2 Ursachen der Vergiftung

Zwischenfälle ereignen sich meistens wegen der Ingestion von Halsbändern, da insbesondere Hunde eine Vorliebe für amitrazgetränkte Materialien zeigen.

19.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Amitraz wird bei oraler Aufnahme umfangreicher resorbiert als über die Haut (dermale Bioverfügbarkeit < 40%). Danach wird Amitraz vorwiegend als Konjugat renal ausgeschieden (Halbwertszeit: etwa 24 Stunden). Bei Säugern entfaltet Amitraz eine agonistische Wirkung an α_2 -Adrenozeptoren, ähnlich wie Xylazin oder Medetomidin. Als Hauptmerkmal der Vergiftung ist deshalb eine zentrale Sedation zu erwarten.

19.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Etwa 1 Stunde nach Amitrazaufnahme manifestiert sich die Vergiftung mit Lethargie, Bradykardie, Blutdruckabfall und Hypothermie. Daneben treten gastrointestinale Symptome wie Hypersalivation, Erbrechen und Ileus auf. Weil häufig Hyperglykämie (Hemmung der Insulinfreisetzung) in Verbindung mit Polyurie festgestellt wird, besteht die Gefahr einer Verwechslung mit Diabetes.

19.1.5 Therapie

Aufgenommene Halsbandteile können unter endoskopischer Kontrolle vom Magen entfernt werden. Wegen der drohenden Magendilatation sollte keine Gastrotomie durchgeführt werden. Als Antidot bietet sich Atipamezol an (siehe Kap. Antidottherapie), Atropin ist kontraindiziert.

19.1.6 Umwelttoxikologie

Amitraz wird in der Umwelt rasch zersetzt, aufgrund der hohen Fischtoxizität sollte diese Substanz jedoch nicht in die Gewässer gelangen.

19.2 Avermectine und Milbemycine

19.2.1 Allgemeines

Avermectine und Milbemycine sind sehr lipophile, in wässrigem Medium praktisch unlösliche makrocyclische Lactone, die als Fermentationsprodukte des Strahlenpilzes *Streptomyces* spp. gewonnen und z.T. nachträglich modifiziert werden.

19.2.2 Ursachen der Vergiftung

Die für die Parasitenbekämpfung zugelassene Präparate weisen eine sehr gute Verträglichkeit für den Wirtsorganismus auf, wobei es erst nach mehr als 10facher Überdosierung zu toxischen Effekten kommt. Dies gilt auch für den Hund mit Ausnahme von Collies, Shetland Sheepdogs, English Sheepdogs, Australian Shepherds und verwandten Hütehundrassen. Zum Beispiel beträgt die minimal toxische Dosis von Ivermectin beim Beagle 2.5 mg/kg Körpergewicht (LD_{50} : 80 mg/kg), beim Collie ist die toxische Dosis schon bei 0.05 mg/kg erreicht. Wegen ihrer Lipophilie können Avermectine/Milbemycine durch die Membranen der Blut-Hirn-Schranke diffundieren, eine P-Glykoproteinpumpe sorgt jedoch dafür, dass die Wirkstoffe aus dem ZNS rücktransportiert werden, so dass nie ein nennenswerter Wirkspiegel entsteht. Die empfindlichen Hunderassen weisen eine Mutation im *MDR1*-Gen auf, welches für die P-Glykoproteinpumpe kodiert (Anmerkung: neuere Wirkstoffe wie Selamectin zeigen eine verbesserte Verträglichkeit bei Collies). Neugeborene Tiere und Schildkröten reagieren ebenfalls sehr empfindlich auf Avermectine.

19.2.3 Kinetik und toxische Wirkung

Die orale Bioverfügbarkeit von Ivermectin beträgt bei Monogastricern 95%, bei Wiederkäuern nur etwa 30%. Die dermale Bioverfügbarkeit von Selamectin beträgt 5% beim Hund und 75% bei der Katze. Die Ausscheidung erfolgt sehr langsam (Moxidectin: terminale Halbwertszeit von 19 Tagen) und vorwiegend in unveränderter, aktiver Form über den Kot. Die toxische Wirkung beruht auf einer Steigerung des zelleinwärts gerichteten Chlorid-Stromes in den Neuronen des ZNS, wodurch die inhibitorische Aktivität des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) potenziert wird.

19.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Einige Stunden nach der Avermectinapplikation werden bei den empfindlichen Tieren zentralnervöse Funktionen gelähmt. Die häufigsten Zeichen einer Avermectinvergiftung sind Hypersalivation, Erbrechen, Mydriasis, Ataxie, Hyperästhesie und Tremor, gefolgt von Somnolenz, Hypothermie, Stupor und Coma.

19.2.5 Therapie

Möglich ist nur eine symptomatische Therapie mit Infusionen, Beatmung und künstliche Ernährung (Magensonde). Ferner müssen Dekubitus- und Corneaschäden verhindert werden. Etwa 50% der empfindlichen Hunde wachen nach 2-3 Wochen wieder auf. In besonders schweren Fällen kann versucht werden, betroffene Hunde mit Physostigmin kurzfristig (30-90 Minuten) aufzuwecken und zur Nahrungs- sowie Wasseraufnahme zu ermuntern (Dosierung für Collies: 1 mg langsam i.v. 2mal täglich). Fohlen wurden z.T. erfolgreich mit wiederholter Verabreichung von Sarmazenil behandelt. Bei Bradykardie ist Atropin indiziert.

19.2.6 Umwelttoxikologie

Es wird befürchtet, dass die pharmakologisch aktiven Kotrückstände der Avermectine den Dungabbau durch Kleinlebewesen hemmen, was zur Beeinträchtigung von Weideflächen führen könnte. Die Halbwertszeit dieser Wirkstoffe in der Umwelt beträgt bis zu 240 Tage.

19.3 Carbamate und Organophosphate

19.3.1 Allgemeines

Carbamate und Organophosphate zeichnen sich durch ihre gemeinsame Wirkung auf die Acetylcholinesterase aus. Beide Stoffgruppen hemmen dieses Enzym, welches für die Inaktivierung des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt verantwortlich ist.

19.3.2 Ursachen der Vergiftung

Die Carbamate und Organophosphate finden eine umfangreiche Verwendung als Pflanzenschutzmittel wie auch in Form von veterinärmedizinischen Präparaten. Üblicherweise wirken die zu diesem Zweck gebrauchten Stoffe sehr selektiv gegen Insekten und Milben. Die Vielseitigkeit des Einsatzes dieser Verbindungen birgt allerdings bei unkontrollierter Lagerung oder unsachgemäßem Umgang auch Gefahren für Warmblüterorganismen. So können Futterstoffe auf verschiedenste Weise kontaminiert werden. Bei Nutztieren ist auch die unvorsichtige Anwendung von Fliegenbekämpfungsmitteln problematisch. Vergiftungen bei Kleintieren ergeben sich hauptsächlich aus dem Einsatz gegen Ektoparasiten bei Nichteinhalten der Anwendungsvorschriften.

19.3.3 Kinetik und toxische Wirkung

Carbamate und Organophosphate sind lipophil und können auf allen möglichen Wegen in den Körper eindringen. Es folgt eine hohe Metabolisierungsrate mit geringer Speicherung, womit diese Wirkstoffe einen akuten Vergiftungsverlauf herbeiführen. Im Gegensatz zu den chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffen werden Carbamate und Organophosphate auch in der Umwelt rasch abgebaut und weisen daher eine geringe Neigung zur Persistenz auf. Einige Organophosphate (zum Beispiel Parathion) werden erst nach der Aufnahme durch metabolische Prozesse in wirksame Verbindungen (Paraoxon) umgewandelt.

Carbamate und Organophosphate blockieren die membranständige Acetylcholinesterase (sowie verschiedene andere Esterasen) über die Veresterung eines Serins, das im katalytischen Zentrum liegt (Abb. 2). Dabei sind die Insektenenzyme um Zehnerpotenzen empfindlicher als die Acetylcholinesterasen der Säugetiere. Die Organophosphate bewirken eine irreversible Hemmung der Acetylcholinesterase, bei den Carbamaten ist diese Hemmung reversibel. In beiden Fällen kommt es zu einer Anreicherung von Acetylcholin und somit zur Stimulation von cholinergen Rezeptoren im vegetativen Nervensystem, an den motorischen Endplatten und im ZNS.

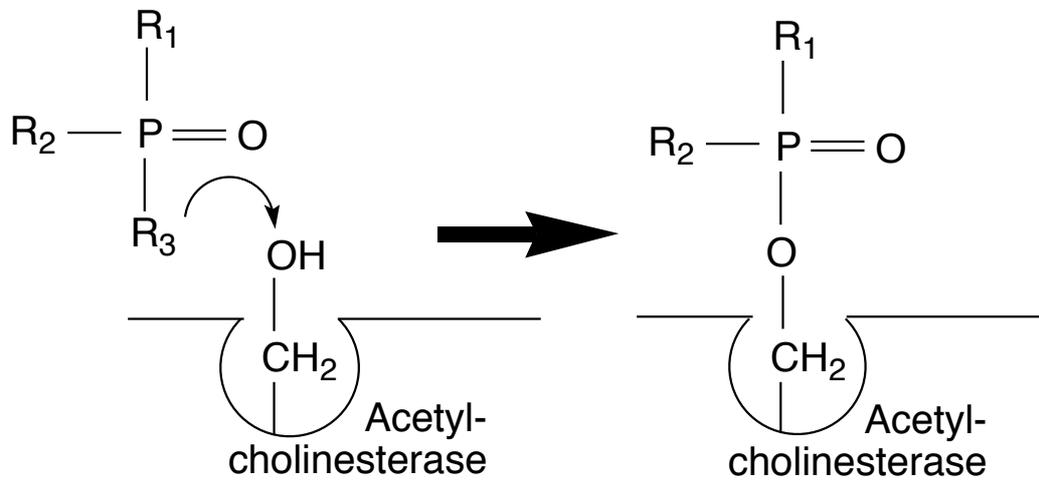


Abbildung 2: Inaktivierung der Acetylcholinesterase durch Organophosphate

19.3.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die typischen Symptome können bereits innerhalb von 1-2 Stunden nach der Exposition auftreten und sind als Zeichen einer Vergiftung mit Acetylcholin zu verstehen. Man unterscheidet drei Symptomgruppen, die nebeneinander auftreten:

- Die Besetzung von muskarinischen Rezeptoren durch Acetylcholin bewirkt eine Stimulation des Parasympathicus
- Die Besetzung von nikotinischen Rezeptoren führt zur Stimulation der neuromuskulären Endplatten in der Skelettmuskulatur
- ZNS-Symptome ergeben sich durch die Acetylcholinanreicherung in zentralen cholinergen Bahnen.

Die einzelnen Symptome der Carbamat- oder Organophosphatvergiftung sind in Tab. 3, geordnet nach Organsystemen, aufgezeigt.

19.3.5 Therapie

Neben Dekontamination und symptomatischer Behandlung kommt Atropinsulfat als Antidot (siehe Kap. Antidottherapie) zum Einsatz. Von einer Behandlung mit sogenannten "Reaktivatoren" der Acetylcholinesterase (wie zum Beispiel Obidoxim) wird abgeraten, obwohl diese in der Literatur oft empfohlen werden. Unter Versuchsbedingungen fördern solche "Reaktivatoren" die Wiederherstellung der Acetylcholinesteraseaktivität nach Organophosphatvergiftungen, jedoch ist deren Nutzen unsicher, wenn die Therapie erst mit Zeitverzögerung nach der Giftexposition einsetzen kann. Gänzlich kontraindiziert sind die "Reaktivatoren" bei Carbamatvergiftungen. Krämpfe können mit einem Benzodiazepin behoben werden.

Tabelle 3: Symptome der Vergiftung durch Acetylcholinesteraseblocker

Organsystem	Wirkungen
Atemwege und Lunge	Laryngospasmus, Dyspnoe und Atemgeräusche wegen Bronchospasmus und erhöhter Bronchialsekretion, Lungenödem, Lähmung der Atemmuskulatur
Auge	Miosis, Tränenfluss
Bewegungsapparat	Fibrilläre Muskelzuckungen, Tremor, steifer Gang, Lähmung der Skelettmuskulatur
Gastrointestinaltrakt	Salivation, Erbrechen, Kolik, Durchfall (Differentialdiagnose: Pancreatitis)
Harnapparat	Inkontinenz, Polyurie
Haut	Schweissausbrüche
Kreislauf	Bradykardie
ZNS	Angst, Unruhe, Depression, Koma, Krämpfe

19.3.6 Umwelttoxikologie

Beim Brand eines Chemikalienlagers in Schweizerhalle, in der Nähe von Basel, sind 1986 grosse Mengen von Pesticiden – mit einem Hauptanteil an Organophosphaten – durch das Löschwasser in den Rhein geflossen. Menschen kamen nicht zu Schaden, doch es ereignete sich ein gewaltiges Fischsterben. Die Giftwelle zerstörte auf einer Länge von 400 km die gesamte Aalpopulation, zudem wurden bis 50 km unterhalb von Basel weitere Fischarten getötet. Einige Organophosphate wie zum Beispiel Dichlorvos wurden innerhalb von wenigen Stunden im Wasser zersetzt, andere wie Disulfoton wurden mit einer Halbwertszeit von 30-50 Tagen durch Mikroorganismen abgebaut. Wie sich später herausstellte, sind Aale besonders empfindlich gegenüber Disulfoton.

19.4 Chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe

19.4.1 Allgemeines

Hierbei handelt es sich um organische Verbindungen mit einem aromatischen Grundaufbau. Je nach Verbindungstyp ist eine unterschiedliche Anzahl von Wasserstoffatomen durch Chlor substituiert (chemische Strukturen sind im vorderen Teil des Skriptes illustriert). Die bekanntesten Vertreter dieser Stoffgruppe sind Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT), Aldrin, Dieldrin und Lindan. Ein gemeinsames Merkmal der chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe ist ihre hohe Beständigkeit gegenüber chemischen oder enzymatischen Abbauprozessen. Wegen der extremen Neigung zur Kumulation in der Umwelt wurden in

den Industrieländern starke gesetzliche Schranken gegen die Produktion und Anwendung dieser Verbindungen aufgestellt.

19.4.2 Ursachen der Vergiftung

In Mitteleuropa sind die chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe weitgehend verboten, nur noch wenige Vertreter dieser Substanzklasse besitzen eine Zulassung. Insbesondere wird Lindan (das γ -Isomer von Hexachlorcyclohexan) in Form von Pudern, Wasch- oder Sprühlösungen sowie als Emulsion zur Bekämpfung von Ektoparasiten eingesetzt. Die akute orale LD_{50} von Lindan beträgt für Säuger 35-50 mg/kg Körpergewicht. In tropischen Gebieten scheint eine wirksame Malariabekämpfung ohne chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe (besonders DDT) nicht möglich zu sein, so dass diese Wirkstoffe in Entwicklungsländern noch angewendet werden.

19.4.3 Kinetik und toxische Wirkung

Wegen ihrer hohen Lipophilie dringen chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe auf allen bekannten Wegen in den Körper ein und werden im Fett gespeichert. Bei der Biotransformation von cyclischen Kohlenwasserstoffen greift das Cytochrom P_{450} -System den aromatischen Ring durch Oxidation zweier benachbarten Kohlenstoffe an. Sind diese halogeniert (also z.B. chloriert), so ist ein enzymatischer Angriff nicht möglich. Mit dieser einfachen Regel lässt sich auch die schlechte Biodegradierbarkeit anderer halogener Schadstoffe erklären (z.B. der polybromierten Flammenschutzmittel).

Sensorische und motorische Neuronen stellen den Wirkungsort der akut toxischen Aktivität der chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe dar. Insbesondere werden akute Vergiftungen auf eine Blockade von Na^+ -Kanälen zurückgeführt, wobei die Neuronen der Arthropoden um einen Faktor 100'000 empfindlicher sind als jene der Säugetiere. Hierzu lagern sich die chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe in die Phospholipidschicht der Nervenmembranen ein und behindern somit das Schließen der während der Depolarisationsphase geöffneten Na^+ -Kanäle. Dies verhindert die vollständige Repolarisation (Wiederherstellung des Membran-Ruhepotentials), die Nervenzelle bleibt auf einem gesteigerten Erregungsniveau und daraus folgen repetitive Aktionspotentiale.

Über einen ganz anderen Mechanismus, nämlich durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren, entsteht die chronische Wirkung der chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe. Diese Substanzen interagieren z.B. mit dem Arylhydrocarbon-Rezeptor (Ah-Rezeptor). Dadurch bildet sich ein aktiver Rezeptorkomplex, der die Genexpression umprogrammiert mit der Folge, dass die Transkription bestimmter Gene stimuliert und entsprechende mRNA gebildet wird (Abb. 3). Die Aktivierung des Ah-Rezeptors bewirkt unter anderem eine vermehrte Synthese von Cytochrom- P_{450} -abhängigen Enzymen. Voraussetzung für die Bindung an den Ah-Rezeptor ist die planare Struktur der Liganden. Auch gewisse polychlorierte Biphenyle und die Dioxine besitzen einen ähnlichen räumlichen Aufbau, womit zu erklären ist, weshalb diese Verbindungen zum Teil identische zelluläre Reaktionsmuster auslösen (Tumorpromotion, Immunsuppression, Störung des Hormonhaushaltes).

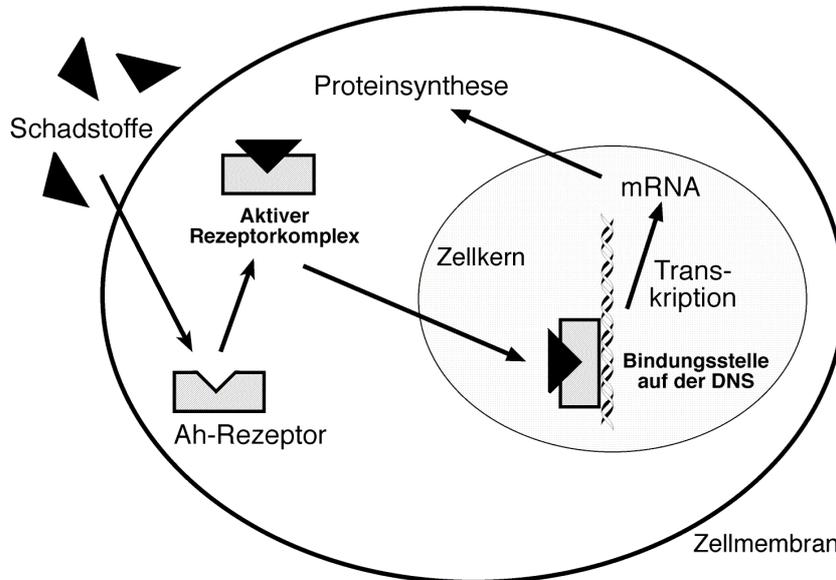


Abbildung 3:
Wirkungsweise des
Arylhydrocarbon-
Rezeptors

19.4.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die akuten Vergiftungssymptome betreffen fast ausschliesslich das Nervensystem. Im Vordergrund stehen Hyperästhesie, Blepharospasmus, Tremor und Zuckungen, die am Kopf beginnen und sich nach kaudal ausbreiten. Die Symptome setzen sich fort mit steifem Gang, tonisch-klonischen Krämpfen, später Lähmungen und Atemstillstand. Die Körpertemperatur erhöht sich sehr schnell.

19.4.5 Therapie

Weil kein Antidot vorliegt, sind neben der Dekontamination nur symptomatische Massnahmen gegen Krämpfe, Hyperthermie und Atemlähmung möglich.

19.4.6 Umwelttoxikologie

Die schlechte Abbaubarkeit nicht nur durch Säugetiere, sondern auch durch Mikroorganismen ist von zentraler Bedeutung für die ungünstige Umweltverträglichkeit der chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe. Dabei ist entscheidend, dass die Biotransformationssysteme in der Evolution stark konserviert sind, womit der bakterielle Fremdstoffabbau im Prinzip gleich funktioniert wie bei den Säugetieren. Obwohl wenig wasserlöslich gelangt DDT adsorbiert an Staubpartikel in die Gewässer, wo es vom Plankton aufgenommen und in marinen Nahrungsketten angereichert wird. Ein wichtiger Faktor für die globale Verteilung - auch im Polareis findet man beträchtliche Mengen DDT - ist die Verdampfung und Ausbreitung über Niederschläge. Durch die Verseuchung der Meere kommt es über Nahrungsmittelketten zu hohen Konzentrationen bei Raubfischen, Meeressäugern und Seevögeln. In Meeressäugern und fischjagenden Seevögeln reichert sich das DDT um einen Faktor von über 1'000 an, wobei die Akkumulation als Menge Insektizid pro Kilogramm Biomasse berechnet wird. Wegen dem hohen Gehalt an Pesticiden müssen tot gestrandete Meeressäuger als Sondermüll entsorgt werden. Aus dem gleichen Grund hat die Gesundheitsbehörde der Färöer Frauen im gebärfähigen Alter abgeraten, Walfleisch zu konsumieren.

19.4.7 Vergiftungen bei Wildtieren

Begünstigt durch die Anreicherung in den Nahrungsketten lösten chlorierte cyclische Kohlenwasserstoffe Vergiftungserscheinungen bei Wildtierpopulationen aus. Insbesondere sind chronische Störungen bei der Fruchtbarkeit von Greifvögeln, die an der Spitze der Nahrungskette stehen, aufgetreten. Die Eier wurden dünnwandig und zerbrachen in den Nestern. Der kausale Zusammenhang mit DDT wurde durch Rückstandsanalysen bestätigt: Die Konzentration an DDT und insbesondere DDE (einem Metaboliten von DDT) in den Eiern korrelierte mit der Störung des Calcifikationsprozesses der Eischale. Der Fettabbau während langer Fastenperioden zur Zeit des Brütens oder während des Vogelzuges kann Pesticidrückstände in einem Ausmass mobilisieren, dass akute Vergiftungserscheinungen auftreten. Dabei fielen die Vögel buchstäblich vom Himmel. Im Jahre 1974 wurden im Staate Missouri der USA Blau- und Schneegänse mit akuten Vergiftungen und hohen Konzentrationen von Dieldrin im Gehirn gefunden, obwohl in diesem Staat gar kein Dieldrin zum Einsatz kam. Die Exposition der Vögel fand 1'000 km weiter südlich statt, wo Dieldrin für die Behandlung von Reissaatgut verwendet wurde. Somit entstanden durch Fettmobilisation während des 1'000 km langen Fluges nach Norden hohe Blutkonzentrationen des Schadstoffes.

Deutliche östrogene Wirkungen von DDT und seinem Metaboliten DDE zeigten sich bei Alligatoren in Florida, als ein Unfall in einer chemischen Fabrik im Jahre 1980 zur starken Verschmutzung eines Sees führte. Bei den Alligatoren wurde eine 90%ige Reduktion der Geburtsrate, eine Verminderung der Penisgrösse und weitere feminisierende Wirkungen beobachtet. Die Testosteronkonzentration im Serum der Männchen war stark erniedrigt und lag im Bereich, der normalerweise bei Weibchen gefunden wird. Die gleichen Effekte konnten bei den Alligatoren auch im Labor durch Zuführung von DDE hervorgerufen werden. Die hohe Inzidenz von Hodenhochstand in Populationen des Florida-Panthers könnte ebenfalls auf die massiven DDE-Konzentrationen in der Nahrungskette zurückzuführen sein.

19.5 Nicotin

19.5.1 Allgemeines

Nicotin ist ein im Nachtschattengewächs *Nicotiana tabacum* enthaltenes wasserlösliches Alkaloid mit ähnlicher Struktur wie Acetylcholin. Die minimal toxische Dosis (oral) für Hunde oder Katzen beträgt etwa 4 mg Nicotin, die minimal letale Dosis für diese Spezies liegt bei 20 - 100 mg. Die orale LD₅₀ für Hunde beträgt 9.2 mg/kg Körpergewicht.

19.5.2 Ursachen der Vergiftung

Die getrockneten Tabakblätter enthalten je nach Qualität 0.2 - 5% Nicotin. Als Quellen für Vergiftungen kommen vor allem Zigaretten oder Zigarren in Frage. Es können aber auch loser Tabak, Schnupftabak, Nicotinpflaster oder Nicotinkaugummis aufgenommen werden. Zigaretten enthalten 3 - 30 mg Nicotin, die Stummel noch 5 - 7 mg. Zigarren enthalten je nach Grösse bis zu 150 mg Nicotin. Der Nicotiningehalt im Schnupftabak ist 12 - 30 mg/g, im Kautabak 2 - 8 mg/g. Ausserdem wird Nicotin als Insektizid gebraucht, entsprechende Präparate enthalten Nicotinsulfat in Konzentrationen bis zu 40%.

19.5.3 Kinetik und toxische Wirkung

Nicotin wird enteral, inhalativ oder transdermal resorbiert. Die Halbwertszeit von Nicotin im Blut beträgt etwa 2 Stunden. Der Wirkstoff stimuliert die Acetylcholinrezeptoren im ZNS, im vegetativen Nervensystem und an der neuromuskulären Endplatte. Ähnlich dem Acetylcholin setzt Nicotin in der Nebenniere Adrenalin und im Hypothalamus Noradrenalin frei. Über Aktivierung der Chemorezeptor-Trigger-Zone führt Nicotin zu Erbrechen.

19.5.4 Klinische Symptome und Diagnose

Innert einer Stunde nach Nicotinaufnahme treten Exzitation, Tremor, muskuläre Zuckungen, Krämpfe, Salivation, Erbrechen, Tenesmus, Polyurie, Tachypnoe und Lakrimation auf. Die Tiere zeigen eine gestreckte Haltung mit steifem Gang. Im späteren Stadium treten Lähmungen auf, bei Kreislaufzusammenbruch kommt es zum Schock. Nicotin kann im Harn, Mageninhalt, Vomit oder Plasma nachgewiesen werden. Wichtigste Differentialdiagnose: Organophosphat- oder Carbamatvergiftung.

19.5.5 Therapie

Da kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, beschränkt sich die Behandlung auf die Dekontamination und auf symptomatische Massnahmen.

19.6 Pyrethroide

19.6.1 Allgemeines

Extrakte aus Blüten verschiedener Chrysanthemenarten waren schon in der alten chinesischen Kultur als Mittel gegen Ungeziefer bekannt. Die Lichtempfindlichkeit des natürlichen Wirkstoffes der Chrysanthemen (Pyrethrum) hat zur Synthese von abgeleiteten Verbindungen, den Pyrethroiden, geführt. Die synthetischen Pyrethroide sind mit Stickstoff, Schwefel oder Halogenen substituiert und weisen im Vergleich zu Pyrethrum eine erhöhte Lipophilie und Stabilität auf. Pyrethroide werden häufig mit einem an sich untoxischen Synergisten (z.B. Piperonylbutoxid) angewendet, der die Biotransformationsfähigkeit vermindert und somit die Pyrethroidwirkung verstärkt.

19.6.2 Ursachen der Vergiftung

Allen Vertretern dieser Stoffgruppe ist eine geringe Toxizität für Säugetiere, Vögel und Reptilien gemeinsam, und Vergiftungsfälle können sich nur infolge unvorsichtiger Anwendung ereignen. Nach Applikation auf grossflächigen Hautläsionen besteht die Gefahr resorptiver Vergiftungen. Die Katze ist wegen der verminderten Aktivität ihrer Glucuronyltransferase besonders empfindlich und pyrethroidhaltige Aufgusspräparaten dürfen auf Grund der hohen Wirkstoffkonzentration bei dieser Spezies nicht angewendet werden. Das darin enthaltene Permethrin besteht aus je zwei geometrischen (*cis*-, *trans*-) und optischen Isomeren (*R,S*), die sich wegen den unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften stark in ihrer Toxizität unterscheiden. Das (*1R*)-*cis*-Isomer ist am stärksten toxisch.

19.6.3 Kinetik und toxische Wirkung

Pyrethroide werden nach kutaner Anwendung und bei intakten Hautbarrieren kaum systemisch resorbiert. Als Nervengifte verzögern die Pyrethroide das Schliessen von Na⁺-Kanälen in der Membran von Neuronen, ähnlich wie die chlorierten cyklischen Kohlenwasserstoffe. Durch die verlängerte Depolarisation kommt es zu repetitiven Entladungen an den Neuronen. Daneben wirken Pyrethroide irritierend auf empfindliche Hautpartien, Schleimhäute und Augen. Nach Inhalation von Pyrethroiden treten Rhinitis, Larynxödem sowie Reizungen der unteren Atemwege auf. In seltenen Fällen können Pyrethroide allergische Reaktionen auslösen.

19.6.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die Vergiftung äussert sich durch lokale Reizungen und ZNS-Erregung. Dadurch entstehen Konjunktivitis, Husten, Dyspnoe, Hypersalivation, Erbrechen, Durchfall, Ataxie, Tremor, Krämpfe und Atemlähmung.

19.6.5 Therapie

Da kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, beschränkt sich die Behandlung auf die Dekontamination gefolgt von symptomatischen Massnahmen. Nach dermalen Exposition mit warmen Wasser und einem milden Shampoo abwaschen.

19.6.6 Umwelttoxikologie

Pyrethroide besitzen bessere Umwelteigenschaften als frühere Generationen von Pesticiden wie die Organophosphate oder die chlorierten cyklischen Kohlenwasserstoffe: Sie sind weniger toxisch für Säuger, Vögel und Reptilien sowie chemisch und enzymatisch relativ gut abbaubar. Trotzdem ist ihre hohe Toxizität gegenüber Fischen und aquatischen Kleinlebewesen problematisch, denn es treten immer wieder unfallbedingte Einleitungen von Pyrethroiden in die Gewässer auf. So kam es 1993 zu einem grossen Fischsterben im Bach Goldach in der Ostschweiz: auf 20 km Länge wurde der gesamte Fischbestand bis zum Bodensee hin vernichtet. Die Ursache war Permethrin, das als Mottenschutzmittel in einer Textilreinigungsfirma angewandt wurde und über die Kläranlage in hohen Konzentrationen in den Bach gelang. Beunruhigend ist auch die hohe Beständigkeit dieser Stoffe in Innenräumen: synthetische Pyrethroide persistieren z.B. in Teppichen über Jahre und können für Allergiker gefährlich werden.

20 Rodenticide

Rodenticide sind Mittel zur Vernichtung schädlicher Nagetiere. Haus- und Nutztiere sind dabei im hohen Masse gefährdet, weil die in Frage kommenden Wirkstoffe eine hohe Säugetiertoxizität aufweisen. Die Rodentizide werden meistens in Köderform als Frassgifte eingesetzt, wobei ein für dieses Verfahren geeignetes Mittel idealerweise folgenden Anforderungen genügen müsste:

- Der Wirkstoff muss in den effektiven Konzentrationen geruch- und geschmacklos sein.

- Die Wirkung muss mit Verzögerung erfolgen, damit die Todesfälle nicht mit der Aufnahme des Köders assoziiert werden, womit der Köder von den Artgenossen gemieden würde.
- Die Wirkung sollte auf Schädlinge beschränkt werden; diese Selektivität kann in der Praxis nur durch geeignete Köderwahl sowie durch zweckentsprechende örtliche und zeitliche Anwendung erreicht werden.

Auf dem Markt befindet sich eine breite Auswahl von Wirkstoffen mit der entsprechenden Vielfalt an Wirkprinzipien (siehe dazu Tab. 4). Im folgenden Abschnitt werden die gängigsten Rodenticide einzeln besprochen.

Tabelle 4: Angriffspunkte verschiedener Rodenticide

Zielstruktur	Stoffklasse
Aminosäurestoffwechsel	Crimidin
Atmungskette	Phosphide
Calciumstoffwechsel	Cholecalciferol
Erregungsleitung im ZNS	α -Chloralose
Glycinabhängige Synapsen	Strychnin
Kalium-Bindungsstellen	Thallium
Lungenkapillaren	Alphanaphthylthioharnstoff
Na ⁺ /K ⁺ -abhängige ATPase	Scillirosid
Oxidative Phosphorylierung	Bromethalin
Vitamin K-Epoxidreduktase	Coumarinderivate

20.1 Bromethalin

20.1.1 Allgemeines

Bromethalin ist ein neurotoxisches Rattengift. Die orale LD₅₀ (in mg/kg Körpergewicht) ist wie folgt: Hund, 4.7; Katze, 1.8.

20.1.2 Ursachen der Vergiftung

Vergiftungen ereignen sich durch die akzidentelle Aufnahme von Rattenködern.

20.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Bromethalin wird innert wenigen Stunden vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei der Ratte 6 Tage. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich

über die Galle und es findet ein enterohepatischer Kreislauf statt. Durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung verhindert Bromethalin den Aufbau von Energiereserven in Form von ATP. Der Protonen- und Elektronentransport entlang der mitochondrialen Atmungskette ist normalerweise an 3 Stellen zwecks Neubildung von ATP mit der oxidativen Phosphorylierung gekoppelt. Durch Entkopplung dieser zwei Prozesse entsteht ein ATP-Mangel, wobei die Bromethalinvergiftung durch das darauffolgende Erliegen der ATP-abhängigen Na^+/K^+ -Membranpumpen im ZNS gekennzeichnet ist. Wegen der Inaktivierung dieser Pumpen können die Ionengradienten nicht aufrechterhalten werden und es bilden sich Hirnödeme.

20.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Hohe tödliche Dosen bewirken nach einigen Stunden eine starke ZNS-Erregung mit Hyperästhesie, Hyperreflexie, Tremor und Krämpfen. Tiefere Dosen führen nach einigen Tagen zu Erbrechen, Ataxie, Parese und Paralyse. Bei der histopathologischen Untersuchung von gestorbenen Tieren fällt die Vakuolisierung der weissen Substanz im ZNS auf.

20.1.5 Therapie

Die Dekontamination sollte mit repetitiver Verabreichung von Aktivkohle durchgeführt werden. Eine Behandlung des Hirnödems (z.B. mit Mannitol und Furosemid) ist meist erfolglos.

20.2 α -Chloralose

20.2.1 Allgemeines

α -Chloralose ist ein Kondensationsprodukt von Glucose mit Chloralhydrat. Dieser Wirkstoff führt zu einer starken Erniedrigung der Körpertemperatur und wird deshalb im Winter zur Vertilgung von Nagern und Vögeln eingesetzt. Die orale LD_{50} beträgt bei Kleintieren 300-600 mg/kg Körpergewicht.

20.2.2 Ursachen der Vergiftung

Zwischenfälle resultieren aus der Aufnahme von Ködern, wobei kleine Hunde und Katzen besonders empfindlich sind.

20.2.3 Kinetik und toxische Wirkung

α -Chloralose ist wie Chloralhydrat ein Hypnotikum mit schwach analgetischer Wirkung. Gleichzeitig stimuliert α -Chloralose die spinalen Reflexe, womit schon kleinste taktile oder akustische Reize zu Krämpfen führen. Ferner kommt es zu Schleimhautreizungen. Durch Beeinträchtigung der Temperaturregulation wird die Körpertemperatur in einem für Kleintiere tödlichen Ausmass gesenkt.

20.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Nach einer Latenzzeit von 1 - 4 Stunden treten folgende Symptome auf: Ataxie, Hypothermie, Dyspnoe, Hyperästhesie, Tremor, Krämpfe und Aggressionen, aber auch Somnolenz und Narkose.

20.2.5 Therapie

Hunde und Katzen lässt man am besten in warmer und ruhiger Umgebung ausschlafen. Bei starker Dyspnoe soll mit Sauerstoff beatmet werden.

20.3 Crimidin

20.3.1 Ursachen der Vergiftung

Crimidin ist ein schnell wirkendes Krampfgift, welches nur noch selten gegen Feld- und Schermäuse eingesetzt wird. Durch die Aufnahme von Ködern werden auch Haustiere vergiftet. Die orale LD₅₀ (in mg/kg Körpergewicht) ist wie folgt: Hund, 0.5 - 1; Katze, 4 - 5.

20.3.2 Kinetik und toxische Wirkung

Crimidin ist durch das rasche Einsetzen der Symptome sowie durch eine hohe Ausscheidungsrate charakterisiert. Dieser Giftstoff gilt als Antagonist von Vitamin B₆, könnte somit an verschiedenen Orten im Aminosäurestoffwechsel eingreifen.

20.3.3 Klinische Symptome und Diagnose

Nach einer Latenz von weniger als 1 Stunde treten Hypersalivation und intensive Konvulsionen mit Ruderbewegungen auf.

20.3.4 Therapie

Neben der Dekontamination Behandlung der Krämpfe mit Benzodiazepinen oder Barbituraten, Verabreichung von Vitamin B₆ (20 mg/kg i.v.).

20.4 Coumarinderivate

20.4.1 Allgemeines

Coumarin ist ein natürlicher Duftstoff, der ähnlich wie die Schoten der Vanillepflanze riecht. Es entsteht durch Glykosidspaltung beim Welken und Trocknen des Weissen Steinklees (*Melilotus alba*) oder anderen Pflanzen. Erst durch den Befall mit Schimmelpilzen wird Dicoumarol gebildet, welches im Heu über Jahre persistiert und bei Nutztieren zur Süsskleekrankheit führt. Coumarin selbst ist nur minim toxisch. Bei den synthetischen Coumarinderivaten kann zwischen den älteren Wirkstoffen der ersten Generation (zum Beispiel Warfarin) und den potenteren Derivaten der neueren Generation (Brodifacoum, Bromadiolon oder Diphacinon) unterschieden werden. Die orale LD₅₀ von Warfarin liegt bei Hund und Katze um 5 - 50 mg/kg Körpergewicht, aber die repetitive Einnahme von nur

1 mg/kg/Tag kann zu Vergiftungen führen. Für die neueren Coumarinderivate beträgt die toxische Dosis bei wiederholter Einnahme 0.1 - 0.5 mg/kg/Tag.

20.4.2 Ursachen der Vergiftung

Haus- und Nutztiere sind durch Köder gefährdet, die synthetische Coumarinderivate enthalten. Monogastrier reagieren empfindlicher als Wiederkäuer. Bei Hund und Katze sind sogar Zweitvergiftungen durch Aufnahme der Kadaver von vergifteten Nagern denkbar, sofern die toxischeren Coumarinderivate der neuen Generationen zum Einsatz kommen.

20.4.3 Kinetik und toxische Wirkung

Coumarinderivate werden vollständig aus dem Darm resorbiert. Im Blut findet eine starke Bindung an Plasmaalbumine statt. Die neuen Derivate weisen eine lange Eliminationshalbwertszeit von mehreren Tagen bis Wochen auf. Die Coumarine wirken als Vitamin K-Antagonisten und hemmen dadurch die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Abb. 4). Diese Gerinnungsfaktoren werden in der Leber zuerst als inaktive Vorstufen synthetisiert. Im endoplasmatischen Retikulum werden dann diese Vorläufer durch Carboxylierung eines Glutaminsäurerestes in die aktiven Gerinnungsfaktoren überführt. Der Vorgang der Carboxylierung ist mit der Oxidation eines Kofaktors (Vit. K) verbunden, wobei als Oxidationsprodukt das Vitamin K-Epoxid entsteht. Die Rückführung dieses Epoxids in die ursprünglich aktive Form von Vitamin K wird durch das Enzym Vitamin K-Epoxidreduktase besorgt. Es ist dieser biochemische Schritt der Reaktivierung von Vitamin K, der durch die Coumarinderivate gehemmt wird (Abb. 4).

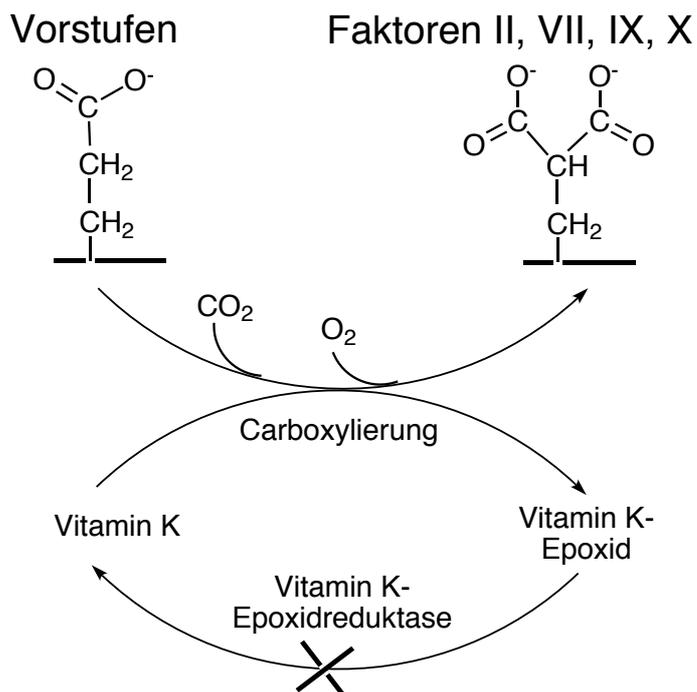


Abbildung 4: Hemmung der Vitamin K-Epoxidreduktase durch die Coumarinderivate

20.4.4 Klinische Symptome und Diagnose

Bis der Vorrat an Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X verbraucht ist, vergehen zwischen der Aufnahme des Wirkstoffes und dem Beginn einer Gerinnungsstörung 1-5 Tage. Danach äussert sich die Vergiftung durch multiple Hämorrhagien und Hämatomen, besonders über

den Gelenken. Es kann auch Hämatemesis, Nasenbluten oder blutiger Durchfall auftreten. Weitere Symptome sind Apathie, Anämie und Durst. Oft werden die Tiere mit Husten, Dyspnoe, Schwäche, Apathie, Hypothermie und hypovolämischen Schockzuständen vorgestellt. Innere Blutungen (Hämatothorax, Hämatoperitonäum) können ohne von Aussen sichtbare Blutungsneigungen vorkommen. Erblindung wegen Blutungen im Augeninnere ist ebenfalls möglich. Diagnostisch sehr wertvoll ist die Tatsache, dass Faktor VII immer zuerst aufgebraucht wird, beim Hund z.B. beträgt die Halbwertszeit von Faktor VII nur 4-6 Stunden. Zur Ermittlung der exogenen (oder extrinsischen) Gerinnungsaktivität - an dem Faktor VII direkt beteiligt ist - eignet sich der Protrombinzeit-Test nach Quick. Somit steht eine einfache Laboruntersuchung für die Früherkennung von Coumarinvergiftungen zur Verfügung: während der Anfangsphase der Vergiftung ist der Quick-Test bereits verlängert, bevor klinisch manifeste Blutungen auftreten.

20.4.5 Therapie

An erster Stelle steht die Behandlung mit Vitamin K₁ als spezifisches Antidot (siehe Kapitel Antidottherapie). Da die Gerinnungsfaktoren zuerst neu synthetisiert werden müssen, vergehen bis zu einer Teilrestitution der Gerinnungsfähigkeit mindestens 12 Stunden. Bei starkem Blutverlust ist deshalb - neben der intravenösen Flüssigkeitsversorgung - eine Bluttransfusion in Erwägung zu ziehen. Plasmaexpander sind kontraindiziert, weil diese die Blutgerinnung zusätzlich stören. Kontraindiziert sind auch alle Arzneimittel, welche die Coumarinderivate vom Plasmaalbumin verdrängen. Dazu gehören entzündungshemmende Pharmaka und Sulfonamide. Ferner sollten die betroffenen Tiere in einem ruhigen und warmen Raum untergebracht und weich gebettet werden.

20.5 Phosphide

20.5.1 Allgemeines

Aluminium-, Calcium- oder Zinkphosphid finden gelegentlich Anwendung zur Tötung von Mäusen und Ratten im Boden. Oft verenden die vergifteten Nager nach Verlassen ihrer Gangsysteme im Freien. Die orale LD₅₀ von Aluminiumphosphid liegt für Hund und Katze bei 200 - 300 mg/kg Körpergewicht.

20.5.2 Ursachen der Vergiftung

Phosphide werden in Form von Ködern oder als Rauchpatronen eingesetzt, bei unvorsichtiger Anwendung sind auch Haus- oder Nutztiere exponiert.

20.5.3 Kinetik und toxische Wirkung

Nach oraler Aufnahme der Phosphide kommt es im Magen zur Freisetzung von Phosphorwasserstoff (PH₃), der über die Magen-Darmwand resorbiert wird und die eigentliche Giftwirkung entfaltet. Die Phosphide reizen die Schleimhäute und verursachen Erbrechen. Phosphorwasserstoff schädigt alle lebenswichtigen Organe, vermutlich durch Blockierung der mitochondrialen Atmungskette (siehe Schwefelwasserstoff, Kap. Gase).

20.5.4 Klinische Symptome und Diagnose

Nach einer kurzen Latenzzeit (oft weniger als eine Stunde) werden Erbrechen, Kolik, Husten, Dyspnoe, Asphyxie, Tachykardie mit Kreislaufversagen und Krämpfen beobachtet. Bei Eröffnung des Tierkörpers fällt ein knoblauchartiger Geruch auf.

20.5.5 Therapie

Neben der raschen Dekontamination (Emesis oder Magenspülung) kommen nur symptomatische Massnahmen in Frage.

20.6 Scillirosid

20.6.1 Allgemeines

Scillirosid wurde als giftiger Inhaltsstoff der roten Meerzwiebel (*Scilla maritima*) entdeckt. Die minimal letale Dosis (oral) des rohen Meeresschwabelextraktes liegt bei 145 mg/kg für den Hund und bei 100 mg/kg für die Katze.

20.6.2 Ursachen der Vergiftung

Die Vergiftungsquelle für Haus- und Nutztiere liegt beim Einsatz von Scillirosid in Rattenködern.

20.6.3 Toxische Wirkung

Durch Reizung der Schleimhäute wirkt Scillirosid als starkes Emeticum, ausser bei Spezies wie der Ratte, die nicht erbrechen können. Im übrigen ist Scillirosid ein Herzglykosid, welches ähnliche Herzwirkungen erzeugt wie die Digitalisglykoside.

20.6.4 Klinische Symptome und Diagnose

Eine Scillirosidvergiftung ist durch das Auftreten von Erbrechen, Durchfall, Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und Kammerflimmern erkennbar.

20.6.5 Therapie

Nach der Dekontamination werden unter Überwachung der Herzaktivität mittels EKG die notwendigen symptomatischen Massnahmen durchgeführt. Die Serumelektrolyte müssen kontrolliert werden, weil eine Hypokaliämie die Herzglykosidwirkung von Scillirosid steigern könnte. Ferner wird Atropin gegen Bradykardie, Lidocain oder Phenytoin gegen Tachyarrhythmien eingesetzt.

20.7 Strychnin

20.7.1 Allgemeines

Das Krampfgift Strychnin ist ein Alkaloid aus der Brechnuss (*Strychnos nux vomica*). Strychnin und Strychninsalze erscheinen als weisse, geruchlose aber bitter schmeckende

Pulver. Strychnin ist sehr stabil und konnte in exhumierten Leichen noch mehrere Jahre nach dem Tode nachgewiesen werden. Orale LD₅₀ von Strychninsulfat (in mg/kg Körpergewicht): Hund, 0.75; Katze, 2; Pferd, Schwein und Rind, 0.5.

20.7.2 Ursachen der Vergiftung

Die Verwendung von Strychnin zur Schädlingsbekämpfung ist in vielen Ländern gesetzlich verboten oder eingeschränkt. Trotzdem werden Strychninköder gelegentlich gegen Vögel, Nager oder Füchse eingesetzt, wobei es zu akzidentellen Vergiftungen von Hunden und Katzen kommen kann. Sekundärvergiftungen durch Verzehr von strychninvergifteten Kadavern sollen ebenfalls möglich sein.

20.7.3 Kinetik und toxische Wirkung

Strychnin wird im Magen-Darm-Trakt schnell und vollständig resorbiert. Zum Teil wird der Giftstoff unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Strychnin ist ein Rückenmarkskonvulsivum, das seine Wirkung als kompetitiver Antagonist des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin ausübt. Auf diese Weise beeinträchtigt Strychnin die reziproke Hemmung gegenseitiger Motoneuronen und eine zentrale Voraussetzung für den normalen Ablauf koordinierter Bewegungen ist somit aufgehoben: Beuge- und Streckmuskeln werden am selben Gelenk gleichzeitig zur maximalen Kontraktion gebracht. Deswegen können unter Strychnineinwirkung schon kleinste taktile, akustische oder optische Reize schmerzhafte Streckkrämpfe mit Erstickungsgefahr erzeugen.

20.7.4 Klinische Symptome und Diagnose

Wenige Minuten nach Giftaufnahme beginnt der klinische Verlauf mit Unruhe und intermittierenden Krampfanfällen am Gesamtkörper, jedoch bei vollem Bewusstsein. Hunde und Katzen können innert 20 - 30 Minuten nach Beginn der Symptome sterben. Der Tod tritt infolge Atemlähmung ein und ist durch die schnelle Ausbildung der Totenstarre - oft in weniger als 2 Stunden – gekennzeichnet (siehe dazu auch Kap. Herbizide: Dinitrophenole). Die Verdachtsdiagnose kann durch den Strychninnachweis im Giftköder, Mageninhalt oder Urin bestätigt werden. Differentialdiagnostisch sollte an eine Tetanusinfektion gedacht werden. Das Tetanustoxin ist auch ein Rückenmarkskonvulsivum, welches nicht nur Glycin- sondern auch GABA-abhängige Neuronen ausschaltet.

20.7.5 Therapie

Die betroffenen Tiere müssen in eine reizarme und verdunkelte Umgebung gebracht werden. Neben der raschen Dekontamination besteht nur Möglichkeit, Krämpfe (mittels Diazepam oder Barbiturate unter Intubation), sowie Atemlähmung und Hyperthermie symptomatisch zu behandeln.

20.8 Thallium

20.8.1 Allgemeines

Die zur Schädlingsbekämpfung verwendeten Thalliumsalze (Thalliumacetat und -sulfat) sind weder durch Geruch noch durch Geschmack erkennbar. Wegen der Risiken für Mensch und Tier kommen Thalliumköder nur noch selten zum Einsatz, in vielen Ländern ist die Verwendung von Thallium als Rodenticid gänzlich untersagt. Früher wurde Thallium auch als kosmetisches Enthaarungsmittel gebraucht. Die orale LD₅₀ von Thalliumsulfat für Haustiere bewegt sich um 15-25 mg/kg Körpergewicht.

20.8.2 Ursachen der Vergiftung

Die hauptsächliche Vergiftungsquelle liegt bei der Ausbreitung von Ködern, die Thalliumacetat oder -sulfat enthalten. Zwar sind Thalliumvergiftungen wegen den gesetzlichen Einschränkungen seltener geworden, doch alte, schon längst vergessene Köder in Kellern, Scheunen, Fabrikräumen und Lagerhallen bleiben auch nach Jahrzehnten gefährlich. Solche Köder werden bei Aufräume- oder Umbauarbeiten wieder freigelegt und gefährden gleichermassen Kinder und Haustiere.

20.8.3 Kinetik und toxische Wirkung

Nach Resorption im Verdauungstrakt wird Thallium langsam über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Das Thalliumion (Tl⁺) unterscheidet sich in Grösse und Ladung kaum vom Kaliumion (K⁺). Als Wirkmechanismus wird deshalb vermutet, dass Thallium andere Elektrolyte (besonders Kalium) von ihren normalen Bindungsstellen verdrängt. Enzyme, Ionenkanäle und Ionenpumpen verlieren somit ihre physiologische Funktion.

20.8.4 Klinische Symptome und Diagnose

Bei akuten Vergiftungen reagieren die Tiere mit Erregbarkeit, schmerzhaftem Abdomen, Salivation, Dyspnoe, Krämpfen sowie paralytischen Erscheinungen, oft mit tödlichem Ausgang. Bei Überleben treten Erbrechen und Durchfall auf. Alle Schleimhäute sind stark gerötet, Hauterytheme sind ebenfalls möglich. Beim chronischen Verlauf erkranken die Tiere zuerst mit milden gastroenteralen Symptomen. Nach 2-3 Wochen beginnt als Hauptmerkmal der Vergiftung die Alopecie um die Augen und an den Extremitäten, begleitet durch Erytheme und Hautekzeme. An den Fussballen sind Erosionen und Ulcera festzustellen. Ferner ist mit Komplikationen wie Bronchitis, Pneumonie oder Lungenödem zu rechnen. Unterstützend bei der Diagnose wird der Thalliumnachweis in Köder, Mageninhalt, Leber, Niere, Urin oder Deckhaar herangezogen.

20.8.5 Therapie

Dekontamination mit Aktivkohle und Glaubersalz, Infusion mit Kaliumzusatz (unter EKG-Kontrolle), antibiotische Versorgung der Haut- und Lungenläsionen. Eine repetitive Verabreichung von Aktivkohle unterbindet den enterohepatischen Kreislauf von Thallium.

20.9 Thioharnstoffderivate

20.9.1 Ursache der Vergiftung

Alphanaphthylthioharnstoff (ANTU) wird als Frass- oder Tränkköder gegen Ratten eingesetzt. Orale LD₅₀ für den Hund: 0.38 mg/kg Körpergewicht.

20.9.2 Toxische Wirkung und klinische Symptome

Nach oraler Aufnahme wird ANTU über den Magen-Darm-Kanal resorbiert. Der Wirkstoff greift die Lungenkapillare an und erhöht deren Permeabilität. Die ANTU-Vergiftung bietet ein Paradebeispiel für die Ausbildung des toxischen Lungenödems. Plasma gelangt durch die Kapillarwand in das Interstitium des Lungenparenchyms. In schweren Fällen kann die Ödemflüssigkeit nicht mehr durch die Lymphkanäle abtransportiert werden, da diese zu stark zusammengedrückt werden. Infolge der Bildung eines massiven Lungenödems erhöht sich die Diffusionsstrecke für die Respirationsgase, eine durch Sauerstoffmangel bedingte Vertiefung der Atmung lässt Schaum bilden, der den Gasaustausch weiter erschwert, so dass der Tod durch Asphyxie eintreten kann („Ertrinken in der eigenen Körperflüssigkeit“).

Die Symptome könne schon innerhalb einer Stunde auftreten. Die Vergiftung zeigt sich in Form von Hypersalivation, Husten, schwerer Dyspnoe, Asphyxie und Erbrechen. Charakteristisch ist, dass die betroffenen Tiere in sitzender Stellung verharren.

20.9.3 Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf die rasche Dekontamination in Verbindung mit symptomatischen Massnahmen.

21 Molluskicide

21.1 Metaldehyd

21.1.1 Allgemeines

Metaldehyd ist ein leicht brennbares Polymer von Acetaldehyd, welches als Kontakt- und Frassgift gegen Nacktschnecken verwendet wird. Die orale LD₅₀ für Säugetiere liegt bei 300 - 600 mg/kg Körpergewicht. Untersuchungen zeigen, dass metaldehydhaltige Schneckenkörner die Igelpopulation nicht gefährden.

21.1.2 Ursachen der Vergiftung

Metaldehyd kommt hauptsächlich als Schneckengift zum Verkauf. In Schneckenkörnern liegt der Metaldehydanteil bei 3.5 - 5%, diese können von Haustieren spontan aufgenommen werden. In Form von Tabletten fand reines Metaldehyd früher als Anzüdemittel und Brennstoff Verwendung. Seit längerem stehen ungiftige Brennmaterialien zur Verfügung, alte Metaldehydtabletten treten aber noch in Ferienhäusern oder Campingplätzen in Erscheinung.

21.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Metaldehyd wandelt sich unter der Einwirkung von Magensäure z.T. in Acetaldehyd um, welches schliesslich zu Essigsäure oxidiert wird. Acetaldehyd und Essigsäure werden über die Nieren ausgeschieden. Das polymere Metaldehyd wird resorbiert und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Eliminiert wird Metaldehyd mit einer Halbwertszeit um 24 Stunden. Metaldehyd erzeugt eine starke lokale Reizung der Schleimhäute und vermindert die Produktion der γ -Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn, was zu zentralen Excitationen führt.

21.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Im Vordergrund stehen Irritationen des Magen-Darm-Traktes und ZNS-Störungen. Typische Symptome der Metaldehydvergiftung sind Hypersalivation, Durchfall, Erbrechen, Mydriasis, Hyperästhesie, Inkoordination, Tremor, Krämpfe, Hyperthermie („shake and bake syndrome“) und Coma. Köder oder Mageninhalt können einer „Brennprobe“ unterzogen werden: Metaldehyd brennt und bildet dabei charakteristische weisse Flocken. Wichtige Differentialdiagnosen sind Hypoglykämie, Tumore, Encephalitis und idipathische Epilepsie.

21.1.5 Therapie

Metaldehydvergiftete Tiere müssen dekontaminiert (Aktivkohle, Entfernung von haftenden Metaldehydbrocken durch Magenspülung) und symptomatisch behandelt werden. Die Massnahmen richten sich vorallem gegen Krämpfe, Azidose und Hyperthermie.

21.2 Methiocarb

21.2.1 Allgemeines

Dabei handelt es sich um ein Carbamat, also einen Hemmer der Acetylcholinesterase, der nicht nur als Insektizid und Akarizid, sondern auch gegen Schnecken eingesetzt wird. Im Vergleich zu Metaldehyd kommt dem Methiocarb eine grössere umwelttoxikologische Bedeutung zu, denn es wurden Sekundärvergiftungen von Igel durch methiocarbvergifteten Schnecken experimentell nachgewiesen. Orale LD₅₀ beim Hund: 25 mg/kg Körpergewicht.

21.2.2 Ursachen der Vergiftung

Methiocarbvergiftungen erfolgen durch Aufnahme der Schneckenkörner oder durch unsachgemässe Anwendung der Insektizidpräparate.

21.2.3 Kinetik, toxische Wirkung, klinische Symptome, Diagnose und Therapie

siehe Kap. Insekticide und Akaricide: Carbamate und Organophosphate.

22 Herbizide

Die Unkrautbekämpfungsmittel setzen sich aus einer grossen Anzahl von Verbindungen mit verschiedensten chemischen Strukturen zusammen. Daraus sind auch die enormen Unterschiede in den LD₅₀-Werten bei Versuchstieren erklärbar. Aus Tab. 5 ist ersichtlich, dass die Herbizide mit Ausnahme der Dinitrophenole und Dipyridiniumverbindungen wenig toxisch für Säugetiere sind. Trotzdem ist bei direkter Aufnahme grösserer Wirkstoffmengen eine Vergiftung möglich und die Tierhalter schreiben den Herbiziden erfahrungsgemäss viele Erkrankungen zu. Eine gemeinsame Erscheinung bei Herbizidvergiftungen ist die unmittelbare Reizung der Schleimhäute, die sich meistens mit Anorexie, Speicheln, Erbrechen, Kolik und Durchfall äussert. Es sollen hier stellvertretend für die ganze Palette der Herbizide nur die Gruppen der Chloratsalze, Dipyridiniumderivate, Nitrophenole und Phenoxy-carbonsäuren besprochen werden.

Tabelle 5: Die Toxizität der wichtigsten Herbizide

Stoffklasse	Beispiel	Akute orale LD ₅₀ für die Ratte (mg/kg Körpergewicht)
Acetanilide	Alachlor	~ 1'000
Anilinderivate	Benfluralin	> 10'000
Benzonitrile	Bromoxynil	190
Benzosäuren	Dicamba	> 1'000
Borate	Borax	~6'000
Chlorate	Natriumchlorat	> 1'000
Cyanamide	Calciumcyanamid	765
Cyklische Carbonsäuren	Clopyralid	~ 5'000
Diazine	Bentazon	~ 1'000
Dinitroaniline	Benfluralin	> 10'000
Dinitrophenole	Dinoterb	26
Dipyridiniumverbindungen	Paraquat	40
Glycinderivate	Glyphosat	~5'000
Harnstoffderivate	Linuron	> 1'000
Methyluracile	Bromacil	> 5'000
Phenoxycarbonsäuren	2,4-D	~ 700
Thiocarbamate	Butylat	~ 5'000
Triazine	Atrazin	> 3'000

22.1 Chlorate

22.1.1 Allgemeines

Chlorate gehören zu den methämoglobinbildenden Stoffen.

22.1.2 Ursachen der Vergiftung

Wiederkäuer und Hunde nehmen bei freiem Zugang – begünstigt durch fehlerhafte Lagerung oder Nichteinhalten der Anwendungsvorschriften - sehr grosse Mengen von Natrium - oder Kaliumchlorat auf.

22.1.3 Toxische Wirkung

Chlorate führen zur Oxidation des zweiwertigen Eisens (Fe^{2+}) im Hämoglobin zu dreiwertigem Eisen (Fe^{3+}), wobei Methämoglobin entsteht. Wegen dieser Änderung der

Eisenwertigkeit kann der Sauerstoff nicht mehr in das Gewebe transportiert werden. Im allgemeinen treten Symptome ab einem Methämoglobinanteil von 10-20% im Gesamthämoglobin auf, ab 30% Methämoglobin ist die Blutfarbe deutlich ins Braune verändert, der Tod tritt bei 60-80% Methämoglobin wegen innerer Erstickung ein. Neben der Methämoglobinbildung entfalten die Chlorate auch nephrotoxische Wirkungen.

22.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Im Frühstadium dominieren die Folgeerscheinungen einer Gastrointestinalen Irritation wie Erbrechen, Kolik und Durchfall. Dann findet die Methämoglobinbildung statt, womit sich das Blut schokoladenbraun verfärbt. Die Tiere reagieren auf Gewebshypoxie mit Tachypnoe und Tachykardie. Schliesslich besteht noch die Gefahr eines akuten Nierenversagens.

22.1.5 Therapie

Neben der Dekontamination kann eine Antidottherapie mit Methylenblau durchgeführt werden (siehe Kap. Antidottherapie). Bei den symptomatischen Massnahmen ist die Aufrechterhaltung der Kreislauf- und Nierenfunktion besonders wichtig.

22.2 Dinitrophenole

22.2.1 Allgemeines

Dinitrophenole werden als Insekticide, Herbizide und Fungicide eingesetzt. Dinitromethylphenol wurde früher als Abmagerungsmittel angeboten. Die meisten Verbindungen weisen eine gelb-orange Eigenfärbung auf.

22.2.2 Ursachen der Vergiftung

Unkontrollierte Aufnahme von Dinitrophenolen infolge fehlerhafter Lagerung, Nichteinhalten der Anwendungsvorschriften oder akzidentellem Besprühen der Tiere.

22.2.3 Kinetik und toxische Wirkung

Dinitrophenole werden oral, dermal und inhalativ resorbiert. Neben der lokalen Reizung beruht die toxische Wirkung auf einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung. Die ATP-Bildung erfolgt durch oxidative Phosphorylierung an 3 Stellen entlang der mitochondrialen Atmungskette. Unter normalen Bedingungen sind diese zwei Prozesse (oxidative Phosphorylierung und Atmungskette) miteinander gekoppelt, das Durchlaufen der Atmungskette führt somit zwangsläufig zur Bereitstellung von ATP (vergleiche mit Kap. Rodenticide: Bromethalin). In der Gegenwart von Dinitrophenolen werden oxidative Phosphorylierung und Atmungskette jedoch entkoppelt. Als Folge kann die in der Atmungskette anfallende Energie nicht mehr in verwertbarer Form gespeichert werden, sondern wird als Abwärme ungenutzt abgegeben. Dieser Zustand ist mit dem Aufheulen eines Krafffahrzeugmotors bei Gasgeben mit voll durchgetretener Kupplung vergleichbar: der Motor wird stark erhitzt, aber trotz grossem Energieverbrauch kommt das Fahrzeug nicht in Bewegung.

22.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die typischen Merkmale der Dinitrophenolvergiftung sind Schwäche, Müdigkeit, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe und starker Durst. Es besteht die Gefahr einer Verwechslung mit Infektionskrankheiten. Da die Dinitrophenolverbindungen gelb-orange gefärbt sind, kann an den Körperöffnungen eine entsprechende Verfärbung sichtbar werden. Die Totenstarre tritt sehr schnell auf.

22.2.5 Therapie

Dekontamination sowie symptomatische Massnahmen, zum Beispiel müssen die Tiere in eine ruhige Umgebung verlegt und mit abgekühlt werden.

22.3 Dipyridiniumverbindungen

22.3.1 Allgemeines

Zu dieser Stoffgruppe gehören Paraquat und Diquat, zwei Substanzen, die wegen dem häufigen Missbrauch als Suizidmittel auch in der Humanmedizin von Bedeutung sind.

22.3.2 Ursachen der Vergiftung

Zwischenfälle ereignen sich bei Verwechslungen, unvorsichtiger Lagerung der Herbizidvorräte, Fahrlässigkeit in der Ausbringung oder Nichteinhalten der Wartezeiten nach Weidebehandlungen.

22.3.3 Kinetik und toxische Wirkung

Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 25%, der resorbierte Anteil findet sich in der Lunge (Speicherorgan) und den Nieren, wo der Wirkstoff unverändert ausgeschieden wird. In den Lungenparenchymzellen erreicht Paraquat eine 30- bis 80-fach höhere Konzentration als der Serumspiegel. Paraquat und strukturell verwandte Herbizide induzieren durch zyklische Reduktion-Oxidation die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Im Zentrum des Schädigungsmechanismus steht das Superoxidradikalanion ($\cdot\text{O}_2^-$), welches durch verschiedene Radikalübergänge zur Entstehung des äusserst reaktionsfähigen Hydroxylradikals ($\cdot\text{OH}$) führt. Über Lipidperoxidation der Zellmembranen greifen diese Sauerstoffradikale das Lungen- und Nierengewebe an. Beim Vorgang der Lipidperoxidation handelt es sich um eine Kettenreaktion: Ein Membranlipid nach dem anderen wird oxidativ geschädigt, was schliesslich den Zelluntergang zur Folge hat (siehe dazu auch Kap. Übergangs- und Schwermetalle: Eisen).

22.3.4 Klinische Symptome und Diagnose

Neben lokalen Haut- oder Schleimhautläsionen treten mit einer Latenz von 1-3 Tagen Kolik, Erbrechen, Durchfall, Polyurie, Hämaturie, Anurie (Niereninsuffizienz) und Krämpfe auf. Unabhängig vom Aufnahmeweg manifestiert sich später eine progrediente Lungenparenchymschädigung, die durch fibröse Verlegung der Alveolen zum Tod durch Ersticken führt.

22.3.5 Therapie

Es kommen nur Dekontaminationsmassnahmen und symptomatische Behandlungen in Frage. Eine intensive Beatmung ist kontraindiziert, weil der zusätzliche Sauerstoff die Lipidperoxidation in der Lunge beschleunigen könnte.

22.4 Phenoxy-carbonsäuren

22.4.1 Allgemeines

Die Phenoxy-carbonsäuren zeichnen sich durch eine ausgesprochen geringe Säugetiertoxizität aus. Bei der chemischen Synthese dieser Verbindungen entsteht aber als Verunreinigung die Substanz 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD; siehe Kap. Technisch-berufliche Stoffe). Während dem Vietnam-Krieg wurden zwischen 1962 und 1970 50'000 Tonnen "Agent Orange" versprüht. Dieses Mittel bestand aus verschiedenen Phenoxy-carbonsäuren und war so stark mit TCDD vermischt, dass die Bevölkerung in Südvietsnam noch über mehrere Jahrzehnte stark erhöhte Dioxinkonzentrationen in Blut und Gewebe aufweiste.

22.4.2 Ursachen der Vergiftung

Tiervergiftungen können sich nur nach Einnahme grosser Mengen dieser Herbizide als Folge unvorsichtiger Lagerung oder Handhabung ereignen.

22.4.3 Toxische Wirkung, klinische Symptome

Auf Grund der Reizwirkung auf die Schleimhäute im Magen-Darm-Trakt, äussert sich die Vergiftung mit Anorexie, Pansenatonie, Kolik, Erbrechen und Durchfall.

22.4.4 Therapie

Dekontamination und symptomatische Massnahmen.

23 Fungicide

Fungicide werden in der Landwirtschaft sowie in Garten und Haus in bedeutendem Umfang eingesetzt. So finden diese Wirkstoffe Anwendung zum Schutz von Kulturpflanzen, als Saatgutbeizmittel und auch im Holzschutz. Gefährlich sind vor allem die Kupfer- und Quecksilberverbindungen (siehe Tab. 6). Daneben gelangen verschiedene Fungicide mit deutlich selektiveren Wirkungsspektren auf den Markt, wie zum Beispiel die Carbaminsäurederivate, welche sich durch eine sehr geringe Säugetiertoxizität auszeichnen. Organozinnverbindungen sind wegen ihres ökotoxikologischen Potentials problematisch.

Tabelle 6: Die Toxizität einiger wichtigen Fungicide

Stoffklasse	Beispiel	Akute orale LD ₅₀ für die Ratte (mg/kg Körpergewicht)
Anilinderivate	Anilazin	> 5'000
Benzimidazole	Fuberidazol	~ 1'000
Carbaminsäurederivate	Benomyl	> 10'000
Chinoxalinderivate	Oxythioquinox	~3'000
Dinitrophenole	Dinocap	~1'000
Dithiocarbamate	Maneb	> 7'000
Kupfersalze	Kupfersulfat	300
Morpholine	Aldimorph	> 3'000
Organoquecksilber	Phenylquecksilberacetat	50
Organozinn	Fentinacetat	125
Phthalsäurederivate	Captan	> 9'000
Thiocarbamate	Ferbam	> 4'000

23.1 Kupfer

23.1.1 Allgemeines

Kupfer ist ein essentielles Element. Metallisches Kupfer ist ungiftig, Vergiftungen resultieren jedoch aus der oralen Aufnahme verschiedener Kupfersalze. Im allgemeinen gelten kleine Wiederkäuer, insbesondere das Schaf, als besonders empfindlich gegenüber einem zu hohen Kupferangebot. Futtermittel für Schafe dürfen höchstens 15 mg/kg Kupfer enthalten (bezogen auf das Trockengewicht), Milchaustauscher für Lämmer höchstens 9 mg/kg.

23.1.2 Ursachen der Vergiftung

Akute Kupfervergiftungen entstehen durch die Aufnahme kupferhaltiger Fungicide, kupferhaltiger Arzneimittel (zum Beispiel Kupferlösungen für die Klauenpflege) oder

Mineralsalzkonzentraten. Die Ursachen für chronische Kupfervergiftungen liegen hauptsächlich in zu hohen Kupferzusätzen im Futter oder Milchaustauscher, sowie ungleichmässiger Verteilung des Kupfers in Futtergemischen. Probleme ergeben sich auch aus einer möglichen Kupfer-Molybdän-Imbalanz, weil die orale Bioverfügbarkeit von Kupfer durch Molybdän (und Sulfat) herabgesetzt wird. Somit begünstigt Molybdänunterversorgung eine chronische Kupfervergiftung trotz normalen Kupfergehaltes im Futter.

23.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Kupfersalze werden nach oraler Aufnahme langsam resorbiert und rufen dabei lokale Verätzungen im Gastrointestinaltrakt hervor. Das aufgenommene Kupfer kumuliert in der Leber, wo es an Metallothionein gebunden und in Lysosomen eingelagert wird. Beim Schaf ist die biliäre Ausscheidung von Kupfer im Vergleich mit anderen Spezies beschränkt. Sobald die vorhandenen Speicherkapazitäten überschritten werden, kommt es zur schlagartigen Freisetzung des Kupfers aus den Hepatozyten, womit eine hämolytische Krise induziert wird. Diese plötzliche Entspeicherung der Leber wird durch Stresssituationen wie Transport, Schur, Unruhe, Trächtigkeit oder Hunger ausgelöst. Die Latenzzeit kann bei chronischem Verlauf mehrere Monate betragen, aber auch eine chronische Kupferbelastung führt nach dieser Latenzzeit zum Ausbruch der akuten Symptomatik. Einen bedeutenden Beitrag zum toxischen Wirkungsmechanismus liefert die durch Kupferionen vermittelte Bildung von gewebsschädigenden Sauerstoffradikalen (siehe Kap. Technisch-berufliche Stoffe: Eisen). Die in einigen Hunderassen (besonders Bedlington-Terrier) verbreitete, rezessiv vererbte Kupferspeicherkrankheit stellt eine Sonderform der Kupfervergiftung dar. Dabei kommt es trotz normaler Kupferaufnahme zu einer fortschreitenden Kupferkumulation in der Leber mit anschliessender Leberzelldegeneration.

23.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die Symptome einer akuten Kupfervergiftung sind Hypersalivation, Erbrechen, Durchfall und Kolik, die Faeces sind oft grün-blau gefärbt. Später manifestiert sich die Vergiftung mit hämolytischer Anämie. Bei chronischer Exposition kommt es nach langer Latenz zuerst zu Anorexie, Schwäche und Depression. Anschliessend zeigen die Tiere Hämolyse, Methämoglobinämie, Ikterus und Hämoglobinurie. Typischerweise verenden Schafe mit einer hämolytischen Krise begleitet durch Niereninsuffizienz. Die Diagnose wird durch Bestimmung des Kupfergehaltes im Futter, Magen-Darm-Inhalt, Leber oder Niere gesichert. Wegen der langen Latenz muss daran gedacht werden, dass beim Ausbruch der Symptome das aktuell verwendete Futter wieder normale Kupferkonzentrationen enthalten könnte.

23.1.5 Therapie

Bei akuten Kupfervergiftungen steht der sofortige Entzug der Vergiftungsquelle im Vordergrund. Die in der Literatur oft empfohlene aber teure Therapie mit Penicillamin wird in der Praxis kaum durchgeführt. Bei chronischer Belastung kann versucht werden, die Kupferspeicherung durch Molybdän- und Sulfatzufütterung zu reduzieren. Für Schafe ist die orale Verabreichung von Ammoniummolybdat (bis 500 mg pro Tag) und Natriumsulfat (bis 1 g pro Tag) zu empfehlen. Der Kupfergehalt der Leber kann auf diese Weise in 3-6 Wochen reduziert werden.

23.2 Quecksilber

23.2.1 Allgemeines

Bekannt geworden ist eine japanischen Meeresbucht (die Minamata-Bucht), wo es in der Nachkriegszeit zu Massenvergiftungen wegen der Einleitung von metallischem Quecksilber in die Gewässer kam. Dabei wurde das Quecksilber zuerst durch Mikroorganismen methyliert, in dieser organischen Bindung wurde es dann von Schalen-, Krustentieren und Fischen aufgenommen und angereichert. Da die einheimische Bevölkerung sich vorwiegend vom Fischfang ernährte, führte die Kumulation von organischem Methylquecksilber in der marinen Nahrungskette zu Hunderten von Todesfällen. Die Überlebenden litten unter schweren neurologischen Folgeschäden. Massenvergiftungen ereigneten sich auch in Ghana, Guatemala, Irak und Pakistan nach dem Konsum von Getreiden, die mit quecksilberhaltigen Fungiziden behandelt waren.

23.2.2 Ursachen der Vergiftung

Metallisches Quecksilber ist bei oraler Aufnahme praktisch ungiftig, weil fast keine Resorption erfolgt. Quecksilbervergiftungen bei Haustieren werden deshalb nicht durch das reine Metall sondern durch organische und anorganische Quecksilberverbindungen hervorgerufen, wobei organisches Quecksilber eine deutlich höhere Toxizität aufweist. Die Hauptvergiftungsursache geht von quecksilberhaltigen Saatgutbeizmittel aus, wenn das behandelte Saatgut fälschlicherweise an Tiere verfüttert wird. Eine weitere mögliche Vergiftungsquelle liegt bei Futtermitteln, die auf der Grundlage von quecksilberverseuchten Meerestieren hergestellt wurden.

23.2.3 Kinetik und toxische Wirkung

Infolge ihrer Lipidlöslichkeit zeichnen sich Organoquecksilberverbindungen durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus, einschliesslich bei Hautkontakt. Quecksilberdampf wird über die Atemwege resorbiert. Quecksilber wird hauptsächlich in Nieren und Leber gespeichert und nur langsam mit dem Harn ausgeschieden. Die toxische Wirkung von Quecksilber beruht auf der Reaktivität gegenüber freien Sulfhydrylgruppen in Proteinen.

23.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Vergiftungen durch organisches Quecksilber manifestieren sich mit zentralnervösen Störungen wie Ataxie, Hyperästhesie, Tremor, tonisch-klonischen Krämpfen, Konvulsionen und Paralysen. Anorganische Quecksilbersalze erzeugen Verätzungen der Mundhöhle und des Rachens, gastrointestinale Irritationen und akutes Nierenversagen. Mit abnehmender Dosis der Quecksilbersalze treten die Reaktionen des Magen-Darm-Traktes und der Nieren in den Hintergrund und werden wiederum von einer zunehmenden ZNS-Symptomatik überlagert. Abgesichert wird die Verdachtsdiagnose durch den Quecksilbernachweis im Gewebe.

23.2.5 Therapie

Die renale Quecksilberausscheidung kann durch Dithiolverbindungen – z.B. Dimercaptopropansulfonat (DMPS) oder Dimercaptosuccinat (DMSA) – beschleunigt werden. DMPS erweist sich insbesondere auch bei Organoquecksilbervergiftungen als wirksames Antidot.

Weil diese Komplexbildner bei Tieren kaum Anwendung finden, muss sich die Therapie in der Regel auf die Entfernung der Giftquelle sowie Dekontamination und symptomatische Massnahmen beschränken.

Cys45

24 Futter und Futterzusatzmittel

872

Schwere Kette (100 kDa)

24.1 Botulinustoxin

24.1.1 Allgemeines

Botulismus wird durch das Neurotoxin von *Clostridium botulinum* (Typ A bis G) verursacht. Diese Toxine erhalten ihre Wirksamkeit nach proteolytischer Spaltung in zwei Ketten, die über eine Disulfidbrücke zusammengehalten werden (Abb. 5). Die schwere Kette besteht aus zwei Domänen, welche die Bindung des Toxins an die Zielmembran der Motoneuronen und die darauf folgende Internalisierung vermitteln. Die Endopeptidase-Aktivität der leichten Kette ist für die toxische Wirkung an den cholinergen Vesikeln verantwortlich. Die Sporen von *C. botulinum* sind sehr stabil und werden erst durch 30-minütiges Kochen bei 120°C zerstört. Das Toxin selbst wird schon durch Inkubation bei 80°C (20 Min.) oder Kochen bei 100°C (1 Min.) inaktiviert. Die LD₅₀ des Botulinustoxins beträgt für alle Säugetiere wenige Nanogramm pro kg Körpergewicht, das heisst es ist das potenteste bekannte Gift.

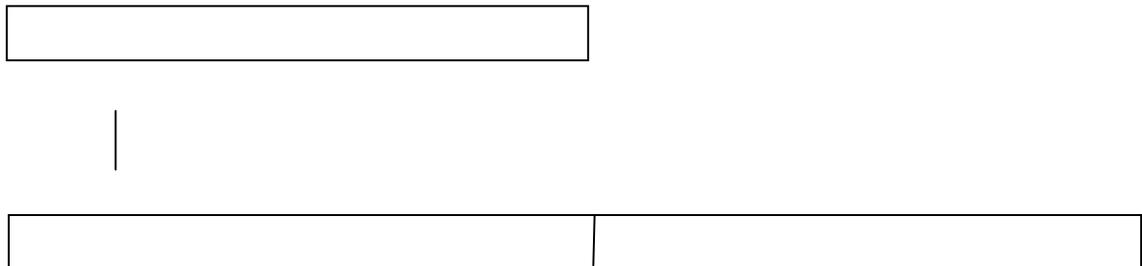


Abbildung 5: Modulare Struktur der Clostridien-Neurotoxine

24.1.2 Ursachen der Vergiftung

Die Sporen von *C. botulinum* kommen ubiquitär in der Umwelt vor. Sie können nur in eiweisshaltigem Substrat (*botulum* = „Würstchen“) unter anaeroben Bedingungen, bei hoher Feuchtigkeit und einem pH > 4.5 auskeimen und Toxine bilden. Meistens erfolgt die Aufnahme der Toxine über Futter (Silage, Heu, Würfel), welches mit Kadavern (z.B. Mäusen oder Ratten) kontaminiert ist. Ein weiterer Risikofaktor ist die Weidedüngung mit Hühnermist.

Daneben werden auch Formen der Enterotoxämie (viszeraler Botulismus) und Wundbotulismus beschrieben.

24.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Botulinustoxine werden nach Ingestion oder Inhalation resorbiert (Transcytose durch Epithelzellen) und über die Blutbahn verteilt, ohne aber die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren. Schliesslich findet die Aufnahme der Toxine durch periphere cholinerge Nervenendigungen über Endocytose statt. Dort hemmen Botulinustoxine die vesikuläre Freisetzung von Acetylcholin. Die leichte Kette (Abb. 5) induziert dabei eine proteolytische Spaltung der so genannten SNARE-Proteine, welche die Fusion der Vesikel mit der Zellmembran vermitteln. Es werden sowohl die Synapsen der parasymphatischen Nervenfasern wie auch der motorischen Endplatten gehemmt.

24.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Botulismus ist durch eine progressive Lähmung der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet. Die Vergiftung manifestiert sich mit Zungenlähmung (hängt schlaff aus dem Mund), Kau- und Schluckbeschwerden, Speicheln, Regurgitieren des Futters, reduzierte Pansenmotorik, Obstipation, Tremor („shaker foal syndrome“) und Lähmung des Schwanzes. In der Maulhöhle befinden sich Futterreste. Die Paralyse des Bewegungsapparates beginnt an den Hintergliedmassen. Schliesslich kommt es zu Festliegen und Asphyxie. Die Diagnose erfolgt meist im Ausschlussverfahren. Der Toxinnachweis (in Futter, Mageninhalt, Leber oder Blut) muss mittels Mäuseversuchen durchgeführt werden, wobei auf die typische „Wespentaille“-Atmung geachtet wird. Alternative zum Tierversuch, z.B. immunologische Nachweis-verfahren stehen in Entwicklung.

24.1.5 Therapie und Immunprophylaxe

Das polyvalente Antitoxin (Dosis für das Pferd: 5'000 Einheiten i.m.) kann zwar frei zirkulierendes, aber nicht das bereits an den Neuronen gebundene Toxin neutralisieren, ist also nur vor Ausbruch des ausgeprägten Krankheitsbildes wirksam. Insbesondere bei Fohlen sollte eine mechanische Beatmung in Erwägung gezogen werden. Für die Impfprophylaxe steht eine Vakzine mit inaktiviertem Toxoid zur Verfügung. Diese schützt gegen die in Europa vorherrschenden Typen C und D, auf die Verabreichung von qualitativ hochwertigem Futter muss aber trotzdem geachtet werden.

24.2 Giftpflanzen

Aus der riesigen Pflanzenvielfalt dienen nur wenige Arten als Futtergrundlage für herbivore Tiere. Einer überwiegenden Mehrheit der Pflanzen ist es im Laufe der Evolution gelungen, sich dem Verzehr durch Tier oder Mensch zu entziehen. Dazu nutzen die Pflanzen mechanische Schutzmassnahmen wie Dornen, Stacheln oder Verholzung, wie auch toxische Inhaltsstoffe, deren Aufnahme mehr oder weniger gravierende Symptome auslösen. Die Häufigkeit der Pflanzenvergiftungen weist eine zunehmende Tendenz auf. Die Ursachen liegen einerseits darin, dass immer mehr exotische Pflanzen Einzug in unsere Häuser und Gärten halten, womit die Haustiere mit ungewohnten Gefahrenquellen konfrontiert werden.

Andererseits nimmt die biologisch ausgerichtete Landwirtschaft wieder grössere Ausmasse an, was eine vermehrte Artenvielfalt und auch ein häufigeres Auftreten von Giftpflanzen zur Folge hat. Viele der traditionell überlieferten Kenntnisse über Giftpflanzen sind jedoch heute nicht mehr vorhanden: Zum Beispiel wird oft vergessen, dass toxische Inhaltsstoffe über längere Zeit im Dürrfutter aktiv bleiben können. Im weiteren geht die fortschreitende Besiedlung freier Landflächen mit einer steigenden Vermischung von Landwirtschafts- und Wohnzonen einher und kann dazu führen, dass eine Giftpflanzenhecke gleich angrenzend an einer Pferde-, Rinder- oder Schafweide gesetzt wird.

Im allgemeinen ist die Toxizität von Pflanzen eine schwierig einzuschätzende Eigenschaft, denn der Wirkstoffgehalt unterliegt in qualitativer wie auch in quantitativer Hinsicht beträchtlichen Schwankungen. So ist der Giftgehalt von der Vegetationsperiode, Witterung, Düngung, Bodenbeschaffenheit, Herbicideinsatz, Parasitenbefall oder weiteren Stressfaktoren abhängig. Eine detaillierte Besprechung aller Pflanzengiften würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen, deshalb werden hier nur einige stellvertretende Beispiele aufgeführt. Bei Notfällen wird empfohlen, unsere Giftpflanzen-Datenbank zu konsultieren (<http://www.clinitox.ch> oder <http://www.giftpflanzen.ch>).

24.2.1 Colchicin

Colchicin ist das Hauptalkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und ist besonders reichlich in den Samen und Blüten enthalten. Colchicin wirkt als Spindelgift: Es verhindert die Polymerisation von Tubulin und hemmt somit die Spindelbildung während der Zellteilung. Colchicin hemmt auch weitere tubulinabhängige Prozesse wie die Leukocytenbeweglichkeit oder den Transport von Neurotransmittern. Das Vergiftungsbild ist von einer hämorrhagischen Enteritis mit Erbrechen, Kolik und Durchfall geprägt. Ferner treten Schluckbeschwerden und Atemlähmung auf.

24.2.2 Cyanogene Pflanzen

Viele Pflanzen enthalten Cyanid in gebundener Form als cyanogene Glykoside, so beispielsweise der Kirschlorbeer (*Prunus laurocerasus*), die Keime anderer Prunusarten (Bittermandeln, Pfirsich, Aprikosen, Pflaumen) sowie der Flachs (*Linum usitatissimum*). Die cyanogene Glykoside werden durch pflanzliche Enzyme - im Pansen der Wiederkäuer auch durch mikrobielle Enzyme - unter Freisetzung von CN^- gespalten (Abb. 6). Symptome und Therapie der Cyanidvergiftung sind im Kapitel über technisch-berufliche Stoffe beschrieben.

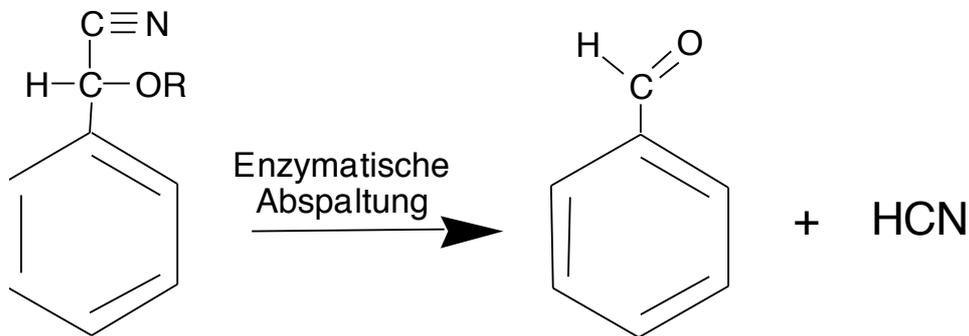


Abbildung 6: HCN-Freisetzung durch Spaltung von cyanogenen Glykosiden

24.2.3 Furocumarine

Psoralen und andere Furocumarine sind phototoxische Stoffe, das heisst, sie steigern die Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht. Diese Giftstoffe lagern sich zuerst in die DNS-Doppelhelix ein und sind dann fähig, unter Einwirkung von langwelligem UV-Licht kovalente Basenaddukte zu bilden. Die Schwere der zytotoxischen Reaktion hängt demnach nicht nur von der Konzentration und der Einwirkungszeit der phototoxischen Substanz, sondern auch von der Intensität der Sonnenbestrahlung ab. Furocumarine sind in besonders hoher Konzentration im Riesenbärenklau (*Heracleum mantegazzianum*) zu finden.

24.2.4 Herzwirksame Glykoside

Die Herzglykoside der Digitalis- und Strophanthusarten werden therapeutisch genutzt. Gleichartig wirkende Glykoside kommen auch in anderen Pflanzen vor. Dazu gehören die Meerzwiebel (Kap. Rodenticide: Scillirosid), der Oleander (*Nerium oleander*), das Maiglöckchen (*Convallaria majalis*) oder das Pfaffenhütchen (*Euonymus europaeus*).

24.2.5 Nitrathaltige Pflanzen

Es gibt über 100 Pflanzenarten, die Nitrat speichern. Einige Beispiele sind in Tab. 7 aufgelistet. Die Nitratmenge ist dabei stark abhängig von der Düngung. Insbesondere führt die intensive Stickstoffdüngung in der modernen Landwirtschaft zu bedenklichen Nitratbelastungen des Bodens, des Grundwassers und der Kulturpflanzen. Zur pathophysiologie und Klinik der Nitratvergiftung siehe Kap. Düngemittel.

Tabelle 7: Beispiele von nitratbildenden Pflanzen

Wissenschaftlicher Pflanzname	Deutscher Name
<i>Avena sativa</i>	Hafer
<i>Beta vulgaris</i>	Zuckerrübe
<i>Brassica napus</i>	Raps
<i>Bryonia alba</i>	Weisse Zaunrübe
Cucurbita-Arten	Kürbisse
<i>Daucus carota</i>	Rübe
Helianthus-Arten	Sonnenblumen
<i>Hordeum vulgare</i>	Gerste
<i>Lactuca sativa</i>	Salat
<i>Melilotus officinalis</i>	Steinklee
<i>Raphanus sativus</i>	Rettich
<i>Secale cereale</i>	Roggen
<i>Solanum tuberosum</i>	Kartoffel
<i>Tritium aestivum</i>	Weizen
<i>Zea mays</i>	Mais

24.2.6 Oxalsäure

Amferarten, Aronstab-, Gänsefuß- und verschiedene Sauerkleegewächse stellen wegen ihrem Oxalsäuregehalt eine Gefahr für Herbivore dar. Oxalsäure wirkt lokal reizend und bei massiver Exposition kommt es zu Anzeichen eines Calciummangels mit Störungen der Herzfunktion (Bradykardie, Rhythmusstörungen), weil Calcium in Form von unlöslichen Oxalatkomplexen ausgefällt wird. Durch Verstopfung der Tubuli mit Calciumoxalatkristallen kommt es zu Nierenschäden. Bei Kleintieren ist die als Zimmerpflanze beliebte südamerikanische *Dieffenbachia* von Bedeutung. Diese Pflanze enthält Ansammlungen von Calciumoxalattadeln, die dichtgepackt in sogenannten Schiesszellen liegen. Auf Druck werden die Nadeln herausgeschleudert, dringen in Haut und Schleimhäute ein und schädigen sie mechanisch. Gleichzeitig wirken die Calciumoxalatkristalle als Injektionsnadeln für gewebsschädigende Enzyme.

24.2.7 Ptaquilosid

Farngewächse des Genus *Pteridium* (z.B. Adlerfarn) gehören weltweit zu den meist verbreiteten Pflanzen. Neben der Thiaminase (siehe weiter unten) enthalten diese Pflanzen eine genotoxische Substanz (Ptaquilosid), die sich mit verschiedenen Krankheitsbildern

manifestieren kann. Akute Vergiftungen führen bei Wiederkäuern zu Knochenmarksaplasie mit Leukopenie und Thrombozytopenie. Charakteristisch für diese akute Vergiftung sind Gastroenteritis, Schleimhautnekrosen und -blutungen, welche von Aussen als "Blutschwitzen" sichtbar werden (hämorrhagisches Syndrom). Die chronische Exposition manifestiert sich bei Rindern mit dem Krankheitsbild der enzootischen Hämaturie, die durch Hämorrhagien in die Blase gekennzeichnet ist. Daneben können multiple Tumoren in Blase, Maulhöhle, Ösophagus und Vormägen entstehen. Beim Schaf werden Retinaatrophie und Blindheit beobachtet. Durch Alkylierung der DNA führt Ptaquilosid zu Basenaddukten. Über diesen genotoxischen Mechanismus entfaltet Ptaquilosid im Langzeitversuch mit Nagern karzinogene Eigenschaften. Rückstände von Ptaquilosid in der Milch behalten diese karzinogene Wirkung, womit die Exposition laktierender Tiere ein Krebsrisiko für den Verbraucher darstellt.

24.2.8 Pyrrolizidin-Alkaloide

Diese Verbindungen kommen in den in Mitteleuropa heimischen Kreuzkräuter (Senecioarten) und in tropischen Heliotropiumarten vor. Bei der Metabolisierung in der Leber entstehen aus den Pyrrolizidin-Alkaloiden sehr reaktionsfähige Pyrrolderivate, die zu Quervernetzungen und Adduktbildung in der DNS führen. Auf diese Weise wirken die Pyrrolizidin-Alkaloide hepatotoxisch, mutagen und kanzerogen. Für Weidetiere sind Senecioarten in der Zeit vor der Blüte gefährlich, denn die jungen, besonders giftstoffreichen Blattrosetten werden häufig gefressen. Sobald die Pflanzen blühen, werden sie auf der Weide gemieden. Bei wiederholter Verfütterung von Heu oder Silage mit hohem Kreuzkrautanteil treten Leberzirrhosen als Abgangsursache auf („enzootische Leberzirrhose“). Weitere Symptome: Milchrückgang, Pansenatonie, wässriger Durchfall, Rectumprolaps, Ikterus, Hepatoencephalopathie. Bei der Histopathologie der Leber (auch mittels Biopsie) sind charakteristische Megalozyten sichtbar. Pyrrolizidinrückstände in der Milch laktierender Kühe gefährden den Verbraucher.

24.2.9 Saponine

Dabei handelt es sich um verschiedenartige Verbindungen, deren gemeinsame Eigenschaft darin besteht, dass sie in wässriger Lösung stark schäumen. Infolge ihrer Oberflächenaktivität wirken Saponine membranschädigend: Vergiftungen sind durch Zerstörung der Magen-Darm-Schleimhaut und Hämolyse gekennzeichnet. Saponine kommen in Pflanzen ausserordentlich häufig vor, so zum Beispiel in der Rosskastanie (*Aesculus hippocastanus*), im Alpenveilchen (*Cyclamen persicum*) und in verschiedenen Hahnenfussgewächsen.

24.2.10 Solanin

Viele Nachtschattengewächse, darunter die Kartoffel (*Solanum tuberosum*), enthalten ein Gemisch giftiger Alkaloide. Nur bei wenigen Arten, wie Tomate und Aubergine, werden die Alkaloide während der Fruchtreifung so weitgehend entgiftet, dass die Früchte essbar werden. Solanin ist in allen Pflanzenteilen der Kartoffel enthalten. Besonders hoch ist die Konzentration in den Beeren. Gefährlich sind auch die unreifen, grün gewordenen oder auskeimenden Kartoffelknollen, hier besonders in der Rinde. Wie andere Alkaloide ist Solanin hitzestabil, wird also beim Kochen nicht zerstört. Solanin schädigt lokal die Schleimhäute und führt zu Krämpfen und Atemlähmung.

24.2.11 Taxin

Für die Toxizität der Eibe (*Taxus baccata*) ist Taxin verantwortlich, welches aus einem Gemisch von verschiedenen Alkaloiden besteht. Alle Pflanzenteile ausser das Fleisch der Beeren sind toxisch. Zu Vergiftungen kommt es häufig bei Pferden und Wiederkäuern, in Bern kam es auch zu Todesfällen bei Bären, weil unvorsichtige Zuschauer Eibenäste in den Bärengraben geworfen hatten. Die Hauptwirkung geht in erster Linie auf eine kardiotoxische Komponente zurück: Durch Unterbrechung der Erregungsleitung führt diese zu Bradykardie und Herzstillstand.

24.2.12 Thiaminase

Farngewächse (z.B. Adlerfarn, *Pteridium aquilinum*) und Schachtelhalmgewächse (vorallem Vertreter der Gattung *Equisetum*) enthalten hohe Mengen an Thiaminase. Wegen der Zerstörung von Vitamin B₁ führt die Aufnahme dieser Pflanzen nach etwa einem Monat zur "Taumelkrankheit" bei Equiden. Die Symptome bestehen in Appetitverlust und Leistungsminderung. Im fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung kommt es zu neurologischen Erscheinungen wie erhöhter Erregbarkeit, Ataxie und Lähmung der Hinterextremitäten. Diese Symptome können durch Verabreichung von Vitamin B₁ behoben werden. Bei Wiederkäuern, die Vitamin B₁ selbst synthetisieren, kommen andere Giftstoffe des Adlerfarns zum Vorschein (siehe Ptaquilosid weiter oben).

24.2.13 Toxalbumine

Toxische Proteine sind in den Samen der Ricinusstaude (*Ricinus communis*), in den Samen der Paternostererbse (*Abrus precatorius*), aber auch in den Kernen und Schoten der Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) enthalten. Ein toxisches Protein ist auch in der falschen Akazie (*Robinia pseudoacacia*) zu finden, wobei die Rinde besonders hohe Konzentrationen aufweist.

Bei diesen Giftstoffen handelt es sich um hitzelabile, gegen Verdauungsenzyme resistente Proteine. Ricin aus der Ricinusstaude und Abrin aus der Paternostererbse bestehen aus 2 Polypeptidketten, die mit einer Disulfidbindung gekoppelt sind. Die A-Kette bildet die aktive Untereinheit, welche für die Hemmung der ribosomale Proteinsynthese verantwortlich ist. Als Enzym mit Glycosidase-Aktivität führt diese Domäne zur Entfernung einer einzelnen kritischen Adeninbase aus der 28S RNA. Die B-Kette ist ein Glycoprotein (Lectin), welches für die Internalisierung des Toxins durch Endocytose verantwortlich ist. Die orale Aufnahme von Ricinussamen (Ricingehalt: 1-5%) führt zu hämorrhagischer Gastroenteritis mit grossflächigen Nekrosen der Magen-Darm-Schleimhaut, Krämpfen, Nierenversagen, Koma oder plötzlichem Tod durch Kreislaufkollaps. Ricin ist eines der stärksten bekannten pflanzlichen Toxine. Bei oraler Aufnahme liegt die akute LD₅₀ um 30 mg/kg Körpergewicht, bei inhalativer Aufnahme ist das Toxin um einen Faktor 1'000 potenter. Da Ricin nicht fettlöslich ist, bleibt das Ricinusöl (ein Triglycerid) ungiftig. Das Extraktionsschrot der Ricinusbohne wird als Futter für Nutztiere oder als biologischer Dünger eingesetzt. Es sind Vergiftungsfälle aufgetreten, weil Lieferungen von ungenügend erhitztem Extraktionsschrot auf den Markt kamen.

Das Phasin aus der Gartenbohne und ähnliche Lectine anderer Leguminosen lagern sich an die Oberfläche der Darmepithelzellen an. Durch Hemmung der Exocytose werden physiologische Reparaturprozesse der Epithelzellmembran verhindert, wodurch die Schleimhaut zerstört wird. Futtermittel, die ungekochte Bohnen oder Erbsen enthalten,

beeinträchtigen die resorptiven Funktionen des Darmes: bei Nutztieren sind verminderte Gewichtszunahme, Wachstumshemmung und Abfall der Milchleistung zu verzeichnen. Bei höheren Dosen kann es zu Kolik, Durchfall und Dehydrierung kommen.

Das toxische Protein der falschen Akazie (Robin) ist vorallem für Vergiftungen bei Equiden verantwortlich. Dabei treten Gastroenteritis, Kolik, Erregungszustände, dann Apathie und zeitweise Krämpfe auf.

24.2.14 Tropan-Alkaloide

Tollkirsche (*Atropa belladonna*), Stechapfel (*Datura stramonium*), Engelstropfete (*Datura suaveolens*), Krainer Tollkraut (*Scopolia carniolica*) und andere Pflanzen enthalten ein Gemisch aus Atropin und Scopolamin. Bei Vergiftungen richtet sich die Symptomatik nach der hauptsächlichen Giftkomponente. In Tollkirsche und Krainer Tollkraut überwiegt die zentral erregende Wirkung von Atropin. Die übrigen Spezies enthalten mehr Scopolamin, das sich beim Menschen zentral dämpfend auswirkt.

24.3 Harnstoff

24.3.1 Allgemeines

Harnstoff findet sowohl als Stickstoffquelle bei der Rinderfütterung wie auch als Düngemittel Verwendung.

24.3.2 Ursachen der Vergiftung

Die Rinder ertragen Harnstoff im Futter bis maximal 1% der Trockenmasse, diese Dosis kann durch langsame Gewöhnung erhöht werden. Vergiftungen ereignen sich infolge der Harnstoffaufnahme durch nicht angefütterte Rinder oder wegen der Verwendung von harnstoffhaltigem Rinderfutter bei anderen Spezies. Auch die unkontrollierte Aufnahme von harnstoffhaltigen Düngern kann zu Vergiftungen führen.

24.3.3 Kinetik und Toxische Wirkung

Durch die bakterielle Urease im Pansen (bei Wiederkäuern) oder im Caecum (bei den anderen Spezies) wird Harnstoff in das toxische Ammoniak umgewandelt (Abb. 7). Bedingung für die Resorption von Ammoniak ist ein hoher pH im Pansen oder Darmlumen, weil Ammoniak nur in der nicht ionisierten Form über die Membranen des Magen-Darm-Traktes aufgenommen werden kann. Die neurotoxische Wirkung von Ammoniak wird auf eine exzessive Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren im ZNS zurückgeführt.

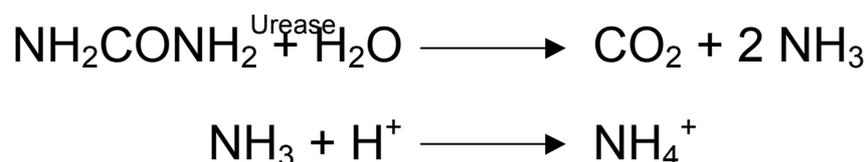


Abbildung 7: Hydrolytische Spaltung von Harnstoff und Protonierung von Ammoniak

24.3.4 Klinische Symptome und Diagnose

Bei der Harnstoffvergiftung treten Speicheln, Pansenatonie, Tympanie und Kolik auf, verbunden mit erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit, die zu Tremor, Zuckungen, Krämpfen und schliesslich Lähmungen führt. Harnstoff kann im Futter oder Mageninhalt nachgewiesen werden.

24.3.5 Therapie

Die Behandlung kommt meist zu spät und bleibt oft erfolglos. Ein Therapieversuch kann bei Rindern mit der Verabreichung von Essig (2 L/100 kg p.o.) zusammen mit kaltem Wasser (mindestens 5 L/100 kg. p.o.) unternommen werden. Durch Ansäuerung des Panseninhaltes wird der Anteil von protoniertem, das heisst nicht resorbierbarem Ammoniak erhöht (Abb. 8).

24.4 Ionophore

24.4.1 Allgemeines

Monensin, Lasalocid, Maduramycin, Narasin und Salinomycin werden sowohl als Leistungsförderer wie auch zur Therapie von Kokzidieninfektionen eingesetzt.

24.4.2 Ursachen der Vergiftung

Während bei Hühnern und Rindern die letale Dosis deutlich über der therapeutischen liegt und Vergiftungen deshalb nur bei krassen Dosierungsfehlern auftreten, haben sich die Ionophore als sehr toxisch für Pferde (orale LD₅₀: 2 - 3 mg/kg Körpergewicht) und Hunde erwiesen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen - zum Beispiel wird der Metabolismus der Ionophore durch Tiamulin gehemmt - führen ebenfalls zu Vergiftungen.

24.4.3 Kinetik und toxische Wirkung

Die verschiedenen Ionophore werden in einem unterschiedlichen Ausmass enteral resorbiert. Bezüglich dem toxischen Mechanismus ist bekannt, dass Ionophore fettlösliche Komplexe mit Kationen (Na⁺, K⁺, Ca²⁺) bilden. Eingeschlossen in diesen Komplexen können die Kationen Lipidmembranen durchdringen, womit die zellulären Ionengradienten zusammenbrechen. Die Symptome lassen sich im Prinzip mit einer Zerstörung von Muskelgewebe erklären.

24.4.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die Vergiftungssymptome sind Anorexie, Herzinsuffizienz mit Tachykardie und Dyspnoe, Kolik, Durchfall, Muskelschwäche und Myoglobinurie. Histopathologisch zeigen sich degenerative Mykokard- und Skelettmuskelveränderungen, die von Mitochondrienschwellung und Vakuolisierung des endoplasmatischen Retikulums geprägt sind.

24.4.5 Therapie

Entzug des ionophorhaltigen Futters, symptomatische Behandlung.

24.5 Kochsalz (Natriumchlorid)

24.5.1 Ursachen der Vergiftung

Eine Kochsalzvergiftung kann nur bei fehlender oder ungenügender Tränkwasserzufuhr erfolgen. Am empfindlichsten sind Schweine, die schon nach 0.5 g NaCl/kg Körpergewicht sterben können. Reich an Kochsalz sind Hotel- und Restaurantabfälle. Unkenntnis über den Kochsalzgehalt, Fehldosierungen oder schlechte Vermischung des Futters können zu einem Kochsalzüberangebot führen. Bekannt sind ebenfalls Hundervergiftungen wegen der Aufnahme von Salzteig („playdough“).

24.5.2 Kinetik und toxische Wirkung

Kochsalz wird enteral sehr schnell resorbiert und bei genügender Wasserzufuhr wieder renal ausgeschieden. Die Vergiftungssymptome sind auf die osmotische Aktivität des Kochsalzes zurückzuführen. Der Organismus reagiert auf die erhöhte Natriumkonzentration im Plasma durch Dehydratation der Zellen und vermehrte Wasseransammlung im Extrazellulärraum (Ödeme).

24.5.3 Klinische Symptome und Diagnose

Die Aufnahme von Salz in erhöhten Konzentration verursacht in der ersten Phase Durst, Erbrechen, Durchfall (beim Schwein eher Obstipation) und Kolik. Später führt die Resorption von Salz zu einem Hirnödem, welches sich mit Ataxie, Blindheit, Tremor, Krämpfen, Depression bis hin zum Coma manifestiert. Beim Schwein ist das histologische Bild einer eosinophilen Meningoencephalitis typisch für die Kochsalzvergiftung.

24.5.4 Therapie

Die Therapie besteht aus vorsichtiger Wasserzufuhr sowie Entzug der „versalzenen“ Futtermittel. Die Natriumausscheidung kann mit einem Schleifendiuretikum beschleunigt werden.

24.6 Schimmelpilztoxine (Mykotoxine)

24.6.1 Allgemeines

Die Schimmelpilze lassen sich in Feldpilze und Lagerungspilze einteilen. Die Feldpilze (zum Beispiel *Claviceps*, *Fusarium*) parasitieren auf Futterpflanzen im Feld, die Lagerungspilze (zum Beispiel *Aspergillus*, *Penicillium*) befallen das Futter nach der Ernte. Der Wassergehalt des Futters (mindestens 15%) und die Luftfeuchtigkeit (mindestens 90%) gehören zu den wichtigen Voraussetzungen für das Schimmelpilzwachstum. In unseren Breitengraden sind akute Vergiftungen durch Schimmelpilzmetaboliten selten, viel häufiger verursachen Mykotoxine wirtschaftliche Einbußen wegen Fruchtbarkeitsstörungen, Leistungsabfall, Kümern und erhöhter Anfälligkeit auf Infektionskrankheiten. Im Vordergrund steht auch die Belastung der Konsumenten durch Milchrückstände, vorallem im Zusammenhang mit Mykotoxinen, die genotoxische (Aflatoxine) oder endokrine Wirkungen (Zearalenon) vorweisen.

24.6.2 Ursachen der Vergiftung

Mykotoxine kommen weltweit in Stroh, Heu, Silage oder Krafffutter vor. Die wichtigsten Mykotoxingruppen und die dazugehörigen Zielspezies sind in Tab. 8 aufgeführt. Im allgemeinen reagieren Monogastrier (besonders Schweine) empfindlicher auf Mykotoxine als Wiederkäuer.

24.6.3 Diagnose

Bei einem Verdacht auf Schimmelpilzvergiftung muss das Futter abgesetzt und untersucht werden. Da sowohl die Schimmelpilze wie auch die Mykotoxine unregelmässig verteilt sind, ist es notwendig, mehrere Proben von je 0.5 kg an verschiedenen Orten zu sammeln, z.B. in der Mitte und in der Peripherie eines Heuballens. Beschaffenheit, Farbe, Geruch und andere Merkmale des Futters sollen protokolliert werden. Das Probenmaterial (am besten im getrockneten Zustand) kann in Papierbeuteln verschickt werden, luftdicht abgeschlossene Plastikbeutel oder Plastikbehälter eignen sich nur, wenn die Proben sofort tiefgekühlt werden. Neben der Analyse des Futters muss die Sektion und histologische Untersuchung eines gestorbenen oder schwer erkrankten Tieres in Betracht gezogen werden. Insgesamt sind über 350 verschiedene Mykotoxine bekannt, im folgenden Abschnitt sollen nur einige repräsentative Beispiele vorgestellt werden.

Tabelle 8: Einige wichtige Mykotoxingruppen

Mykotoxine	Zielspezies	Hauptwirkungen	Toxischer Mechanismus
Aflatoxine	Alle Spezies	Hepatotoxizität, Kancerogenese, Immunsuppression	DNA-Schädigung
Citrinin	Monogastrier	Nephrotoxizität	Hemmung der RNA-Synthese
Deoxynivalenol	Besonders Schwein	Futterverweigerung, Immunsuppression	Hemmung der Proteinsynthese
Ergotalkaloide	Alle Spezies	Ischämie, Gangrän, Agalaktie (Schwein, Pferd)	Adrenerge und serotonerge Stimulation, Hemmung der Prolaktinsekretion
Fumonisine	Pferd, Schwein	Neurotoxizität, Lungenödem	Hemmung der Sphingolipidsynthese
Lolitrene	Pferd, Wiederkäuer	Neurotoxizität	Verminderung der GABA- Synthese?
Penitrene	Alle Nutztiere	Neurotoxizität	Glycinantagonist?
Ochratoxine	Schwein, Geflügel	Nephrotoxizität	Hemmung der Proteinsynthese
T-2 Toxin	Alle Spezies	Gastroenteritis, Immunsuppression	Hemmung der Proteinsynthese
Zearalenon	Alle Spezies	Hyperöstrogenismus	Aktivierung der Östrogenrezeptoren

24.6.3.1 Aflatoxine:

Die Toxine von *Aspergillus flavus* sind häufig in Erdnüssen, Ackerbohnen, Baumwollsaamen, Mais, Reis, Sojabohnen und Weizen zu finden. Aflatoxine kommen auch in der Milch von Kühen und Schafen vor, wenn die Tiere befallenes Futter fressen. Die Belastung von Futtermitteln mit Aflatoxinen beschränkt sich in der Regel auf Importware (z.B. Erdnuss-extraktionsschrot), weil die optimale Temperatur für das Wachstum von *A. flavus* bei 30°C liegt. Unter der Einwirkung von Cytochrom-P₄₅₀ in der Leber entstehen aus den Aflatoxinen reaktionsfähige Epoxide, die mit Makromolekülen der Zelle – unter anderem mit der DNS - kovalente Bindungen eingehen. Im Zentrum der Aflatoxinwirkung steht somit die DNS-Schädigung. Vergiftungen sind gekennzeichnet durch Gewichtsverlust, verminderte Lebendmassezunahme, Rückgang der Milchleistung, Ascites, Leberzirrhose, Ikterus und Lebertumoren. Aflatoxinrückstände in der Milch erhöhen das Leberkrebsrisiko, weshalb der Verbraucherschutz über die Festlegung von Grenzwerten und Kontrolle der Milch zu gewährleisten ist. Dagegen sind Rückstände in Organen oder Muskelfleisch ungefährlich, weil Aflatoxine im Gewebe kovalent gebunden und daher in unwirksamer Form vorliegen.

24.6.3.2 Citrinin

Citrinin ist ein nephrotoxisches Mykotoxin, das in Reis, Gerste, Roggen, Weizen, Hafer und Mais enthalten sein kann. Es wird von Penicilliumarten produziert, die niedrige Temperaturen bevorzugen und daher auch in gemässigten Zonen vorkommen. Citrinin wird durch den aktiven Säuretransportmechanismus im Tubuluslumen der Nieren angereichert und entfaltet dort seine Cytotoxizität. Grundlage der toxischen Wirkung ist eine Hemmung der RNA-Synthese.

24.6.3.3 Fumonisine

Diese Toxine werden fast ausschliesslich in Mais und Maisprodukten nachgewiesen. Fumonisine rufen bei Equiden ein neuronales Syndrom hervor, das unter dem Begriff "Equine Leukoencephalomalacie" umschrieben wird. Klinisch manifestiert sich das Symptom mit Ataxie, Kreisbewegungen, Pharynxlähmung und Blindheit. Das histologische Bild ist geprägt von einer Kolliquationsnekrose der weissen Substanz im Grosshirn. Als Ursache für die Entstehung dieser Krankheit wird eine Störung der Biosynthese von Sphingolipiden angesehen. Bei Schweinen führen die Fumonisine zu Lungenödem und Hydrothorax.

24.6.3.4 Mutterkornalkaloide

Verursacht wird die Vergiftung durch *Claviceps purpurea*, der parasitisch auf Roggen, Gerste, Weizen, sowie auf verschiedenen Gräsern wächst. Dabei wird das Getreidekorn im Laufe von einigen Wochen zum harten, schwarz-violetten, bananenförmigen Mutterkorn (welches bei schwangeren Frauen zur Abortauslösung führt) umgebildet, das eine Länge von 10-35 mm erreicht. Für die hauptsächlichen Symptome der Mutterkornvergiftung sind toxische Alkaloide (Ergotalkaloide) verantwortlich, welche über α -Adrenoceptoren und Serotoninreceptoren die glatte Muskulatur der Blutgefässe und der Uteruswand zur Kontraktion anregen. Auch das Halluzinogen LSD (Lysergsäurediethylamid, ein Agonist an zentralen Serotoninrezeptoren) wird zur gleichen Wirkklasse gezählt. Durch Vasokonstriktion führen die Ergotalkaloide zu ischämischen Zuständen in der Peripherie, womit Gangrän an Ohren, Schnauze, Schwanz und Gliedmassen entstehen. Tragende Tiere erleiden Frühgeburten. Beim Geflügel gangränisieren zuerst die Kamm- und Kehllappen. Neben dieser chronischen gangränösen Form kann bei Tieren auch eine akute nervöse (konvulsive) Form der Vergiftung in Erscheinung treten. Beim Schwein und bei der Stute kommt es zur Hemmung der Prolaktinsekretion und Agalaktie. Im Mittelalter waren breite Kreise der Bevölkerung durch mutterkornbefallenes Roggenmehl betroffen, die endemisch auftretende Erkrankung trug die Bezeichnung "St. Anton's Feuer" (wegen dem brennenden Schmerzgefühl). Durch moderne Auslesetechnik kann heute der Mutterkornanteil auf unbedenkliche Mengen reduziert werden.

24.6.3.5 Ochratoxin A

Ochratoxine sind häufig in Gerste, Roggen und Hafer anzutreffen und kommen auch in kälteren Regionen vor. Am bekanntesten ist Ochratoxin A, welches die Synthese von Transfer-RNA und somit auch die Proteinbiosynthese blockiert. Der Phenylalanylteil von Ochratoxin A bindet dabei an die Phenylalanyl-t-RNA-Synthetase. Von dieser toxischen

Wirkung besonders betroffen sind die Nieren. Es kommt zu Tubulusnekrosen, die zu schweren Beeinträchtigungen der Nierenfunktion – gekennzeichnet von Polydipsie und Polyurie - bis zum völligen Nierenversagen führen. Eine auf dem Balkan endemisch vorkommende Nephropathie wird auf die erhöhte Exposition mit Ochratoxin A zurückgeführt. Davon sind neben den Menschen auch das Hausschwein betroffen (porcine Nephropathie).

24.6.3.6 *Trichothecene*

Wichtige Vertreter der Trichothecene sind **Deoxynivalenol** (DON, auch Vomitoxin genannt) und das **T-2 Toxin**. Hohe Konzentrationen von Trichothecenen werden in gemäßigten Zonen vorallem in Mais, Weizen und Heu ermittelt. Trichothecene hemmen die Proteinbiosynthese durch Bindung an die ribosomale 60-S-Untereinheit und entfalten somit cytostatische Eigenschaften. Auf diese Weise bewirken sie starke Schleimhautschäden im Magen-Darm-Trakt, welche Anorexie, Erbrechen und Durchfall zur Folge haben. Die systemischen Effekte der Trichothecen kommen über einen Abfall der Leukocytenzahlen (Panleukopenie) zustande: Es treten immunsuppressive Wirkungen und hämorrhagische Diathesen auf.

24.6.3.7 *Zearalenon*

Dabei handelt es sich um einen potenten Agonisten der Östrogenrezeptoren. Zearalenon kommt vorallem in Mais und anderen Getreidearten vor. Fressen Haustiere kontaminiertes Futter, folgen Zyklusanomalien, Pseudobrunst, Uterushypertrophie, Vulvaschwellung und Mummifizierung der Foeten. Bei männlichen Tieren kommt es zu Feminisierungserscheinungen. Weil Zearalenon durch die Milch ausgeschieden wird, können östrogene Wirkungen bereits über die Milch der Muttersau bei Ferkeln hervorgerufen werden. Ein rückstandstoxikologisches Problem entsteht, wenn Kühe zearalenonhaltiges Futter verzehren. Bei Mädchen kann Zearalenon in der Kuhmilch zu einer vorzeitigen Geschlechtsreifung führen, bei Frauen können Zearalenonrückstände Östrusverschiebungen bewirken.

24.7 Schokolade (Theobromin)

24.7.1 Ursachen der Vergiftung

Theobromin ist in Kakaopulver (14 - 20 mg/g), Milkschokolade (1.5 - 2 mg/g), dunkler Schokolade (5 mg/g) und in Kochschokolade (15 mg/g) zu finden. Weisse Schokolade enthält praktisch kein Theobromin. Missbräuchlich werden Theobromin und andere Methylxanthine zu Dopingzwecken verwendet. Die minimal letale Dosis (oral) für den Hund beträgt 100 mg Theobromin/kg Körpergewicht.

24.7.2 Kinetik und toxische Wirkung

Theobromin wird im Magen-Darm-Trakt resorbiert (orale Bioverfügbarkeit beim Hund 73%). Der Abbau beginnt mit einer Demethylierung und anschliessenden Konjugationsreaktionen. Die Theobrominausscheidung ist beim Hund im Vergleich mit anderen Spezies verlangsamt (Plasmahalbwertszeit bis 17.5 Stunden). Die zentrale analeptische Wirkung beruht auf einem

kompetitiven Adenosinantagonismus. Die peripheren Wirkungen entstehen durch Hemmung der Phosphodiesterase, die für den Abbau von cyklischem AMP (cAMP) verantwortlich ist.

24.7.3 Klinische Symptome und Diagnose

Schon innerhalb von 2-4 Stunden nach Aufnahme kommt es zu Erregung, Ataxie, Hyperästhesie, Krämpfen, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Tachypnoe, Tachyarrhythmie und Polyurie.

24.7.4 Therapie

Dekontamination und symptomatische Notfallmassnahmen.

24.8 Vitamin D

24.8.1 Ursachen der Vergiftung

Mehrere Quellen stehen im Zusammenhang mit einem Überangebot an Vitamin D. Neben Dosierungs- oder Mischfehlern bei der Futterzubereitung ereignen sich Vergiftungen wegen der Aufnahme von Rattenködern, die mit Cholecalciferol (Vitamin D₃) versetzt sind. Ferner kommt es bei Hunden zu Vergiftungen durch die Ingestion von Humanarzneimitteln, die synthetische Derivate (z.B. Calcipotriol, Tacalcitol) von Vitamin D enthalten. Solche Wirkstoffe werden gegen Psoriasis und andere proliferative Hauterkrankungen verschrieben. Bei Herbivoren führen schliesslich hohe Mengen an Vitamin D in gewissen Pflanzen – z.B. im Goldhafer (*Trisetum flavescens*) – zu Hypervitaminosen.

24.8.2 Toxische Wirkung

Eine einzelne toxische Dosis kann den Calciumstoffwechsel so fehllenen, dass multiple Mineralisationsherde (Ablagerungen von Calciumphosphat) im Weichgewebe entstehen. Es folgen schwerwiegende Organstörungen.

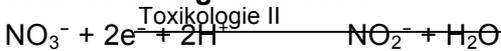
24.8.3 Klinische Symptome und Diagnose

Nach einer Latenz von 1 - 2 Tagen zeigen die Tiere Lethargie, Anorexie, Erbrechen, Polyurie (wegen einer Interferenz mit der ADH-Wirkung), Durst, Paresen und Depression. Labordiagnostisch lässt sich die Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie nachweisen. Histopathologisch ist die Gewebsmineralisation gut sichtbar. Differentialdiagnostisch müssen Hyperkalzämien verursacht durch Tumoren, Hyperparathyreoidismus oder Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden.

24.8.4 Therapie

Unter ständiger Überwachung der Calciumkonzentration im Serum wird symptomatisch mit Antiemetica, Infusionen und Diuretika behandelt. Glucocorticoide vermindern die enterale Resorption von Calcium, Aluminiumhydroxid vermindert die Resorption der Phosphate. Als weitere Massnahme wird Diätfutter mit niedrigem Calciumgehalt angeboten. Bei Hunden kann ein Therapieversuch mit einem Hemmer der Knochenresorption (z.B. Pamidronsäure; siehe Kap. Antidottherapie) unternommen werden.

1. Nitritbildung aus Nitrat:



109

2. Stickoxidbildung aus Nitrit:



3. Nitrosaminbildung aus Nitrit:



25.1.1 Allgemeines

Vergiftungen durch Nitrat oder Nitrit kommen besonders bei landwirtschaftlichen Nutztieren vor. Um eine chronische Toxizität zu verhindern, sollte das Futter für Rinder nicht mehr als 1% Nitrat enthalten (bezogen auf das Trockengewicht).

25.1.2 Ursachen der Vergiftung

Die wesentlichste Vergiftungsquelle ist die Speicherung von Nitrat in den Futterpflanzen (siehe Kap. Futter- und Futterzusatzmittel: Giftpflanzen). Ferner bildet die Kontamination des Futters mit nitrithaltigen Konservierungs- oder Silierhilfsmitteln eine mögliche Gefahrenquelle. Auch der sorglose Umgang mit Nitratdüngern kann zu Vergiftungen führen.

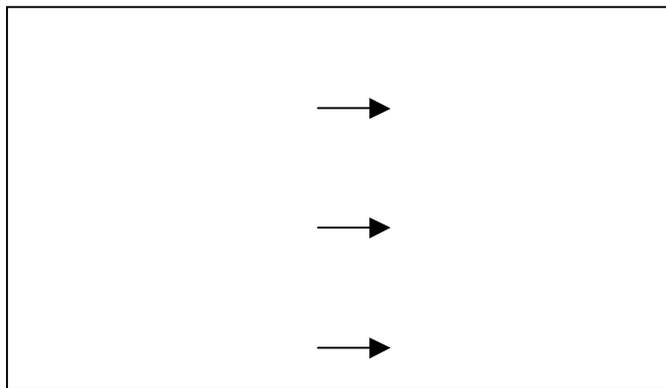


Abb. 8: Bildung von Nitrit, Stickoxid und Nitrosaminen im reduzierenden Milieu

25.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Wie in der Abb. 8 dargestellt wird Nitrat stufenweise in Nitrit, Stickoxid und Nitrosaminen umgesetzt. Durch Bakterien wird Nitrat bereits im Speichel - bei Wiederkäuern vor allem in den Vormägen - zu Nitrit reduziert, womit sich die Toxizität um etwa einen Faktor 10 erhöht. Wegen der raschen Umwandlung von Nitrat zu Nitrit im reduzierenden Milieu des Pansens reagieren Wiederkäuer besonders empfindlich. Bei akuten Vergiftungen sind die Schwerpunkte des Angriffes von Nitrat/Nitrit wie folgt:

- Reizung der Schleimhäute im Magen-Darm-Trakt
- Oxidation von Hämoglobin (Fe^{2+}) zu Methämoglobin (Fe^{3+}) durch Nitrit; Methämoglobin ist für den Sauerstofftransport unbrauchbar (vergleiche mit Chlorat, Kap. Herbizide)
- Dilatation der Blutkapillaren durch Stickoxid, welches aus Nitrit gebildet wird; Stickoxid wird normalerweise von Endothelzellen freigesetzt. Bei Nitrat/Nitrit-Vergiftungen entsteht ein Überschuss dieses Botenstoffes, der durch Erweiterung der Blutkapillaren den Blutdruck absinken lässt.

Aus Sicht des Verbraucherschutzes erhalten die Nitrosamine eine besondere Bedeutung, weil ihnen mutagene und kanzerogene Eigenschaften nachgewiesen wurden. Nitrosamine entstehen hauptsächlich im Magen von Monogastriern aus der Reaktion von Nitrit mit Aminen, Amiden oder Aminosäuren (Abb. 8). Ausgangspunkt der genotoxischen Wirkung der Nitrosamine ist eine Cytochrom-P₄₅₀-vermittelte Umwandlung zu reaktionfähigen Zwischenstufen, welche zelluläre Makromoleküle alkylieren und unter anderem die DNS durch Adduktbildung schädigen. Für den Menschen hat dieser genotoxische Mechanismus zur Folge, dass Nitrit (im Pökelfleisch) sowie Nitrat (im Gemüse oder Trinkwasser) zu einem erhöhten Krebsrisiko führt.

25.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Der Verlauf der Nitrat/Nitrit-Vergiftung ist beim Tier meistens akut. Das Krankheitsbild umfasst gastrointestinale Reizerscheinungen wie Salivation, Erbrechen, Durchfall oder Kolik. Daneben entsteht ein Sauerstoffmangelsyndrom (Gewebshypoxie), sowohl wegen der Bildung von Methämoglobin wie auch wegen dem Blutdruckabfall. Darauf reagieren die Tiere mit Tachypnoe, Tachykardie und Hypothermie. Die Schleimhäute und das Blut werden durch das Methämoglobin schokoladenbraun gefärbt. Ferner kommt es zu unkoordinierten Bewegungen, Tremor und Krämpfen. Nach fortschreitender Cyanose verenden die Tiere im Coma. Die Differentialdiagnose gegenüber einer echten Cyanose erfolgt am einfachsten durch leichtes Schütteln von venösem Blut, das sich bei Methämoglobinämie nicht aufhellt. Sowohl Nitrat wie Nitrit können im Futter, Mageninhalt oder Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Bei chronischer Nitratexposition können Leistungsverminderungen, Fruchtbarkeitsstörungen und Aborte auftreten.

25.1.5 Therapie

Nach Entzug des nitrathaltigen Futters steht die Unterstützung des Kreislaufes mittels Infusionen oder Bluttransfusion im Vordergrund. Als Antidottherapie ist die intravenöse Verabreichung von Methylenblau und Vitamin C möglich (siehe Kap. Antidottherapie).

25.1.6 Umwelttoxikologie

Die Landwirtschaft nimmt eine Schlüsselstellung für die Stickstoffbelastung der Umwelt ein. Stickstoffdünger erlauben zwar eine massiv gesteigerte landwirtschaftliche Produktivität, führen jedoch zur erhöhten Nitratexposition über das Trinkwasser. Die steigende Stickstoffkonzentration in den Gewässern ist ferner mit einer unerwünschten Überdüngung von marinen Ökosystemen verbunden.

25.2 Phosphate

25.2.1 Allgemeines

Phosphatdünger sind für Säugetiere gering toxisch. Schwerwiegende Zwischenfälle sind nur durch Verunreinigungen (zum Beispiel mit Fluor) oder nach Ingestion grosser Phosphatmengen zu befürchten. Phosphatvergiftungen haben hauptsächlich gastrointestinale Irritationen zur Folge. Diese bewirken Salivation, Kolik und Durchfall. Die Behandlung besteht aus Dekontamination und symptomatischen Massnahmen.

25.2.2 Umweltoxikologie

Wegen seiner normalerweise geringen Konzentration ist Phosphat der begrenzende Faktor für das Algenwachstum in den Gewässern. Die Erkenntnis, dass Phosphate eine wesentliche Rolle bei der Eutrophierung der Seen spielen, führte schliesslich zum Erlass des Phosphatverbotes in Waschmitteln.

26 Übergangs- und Schwermetalle

Darunter fallen essentielle Elemente wie Eisen, Kupfer und Zink, aber auch Elemente wie Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber oder Thallium, welche von Lebewesen nicht benötigt werden.

26.1 Arsen

26.1.1 Allgemeines

Arsen ist ubiquitär verbreitet und kleine Mengen dieses Elements sind sowohl in Nahrungs- wie Futtermitteln oder im Trinkwasser zu finden. Metallisches Arsen ist ungiftig, geht aber leicht in Arsenik (As_2O_3) über. Dieses war durch Jahrhunderte ein beliebtes Mordgift, bis es ab 1836 möglich wurde, selbst Spuren von Arsen im Leichenmaterial nachzuweisen.

26.1.2 Ursachen der Vergiftung

Arsen wurden früher sehr umfangreich als Arzneimittel (zum Beispiel gegen Syphilis), als Pflanzenschutzmittel, als Herbizid und als Leistungsförderer eingesetzt. Heute noch werden Arsenverbindungen gegen Trypanosomen oder für die Warzenbehandlung beim Pferd genutzt. Chronische Arsenvergiftungen wären bei Tieren durch Futterkontamination mit industriellen Emissionen denkbar.

26.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Arsenverbindungen werden nach oraler Zufuhr weitgehend resorbiert, die Ausscheidung erfolgt vorrangig über die Nieren. Die pathophysiologie des Arsens ist durch die hohe Affinität für Sulfhydrylgruppen von Proteinen bestimmt.

26.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Der akute Verlauf ist durch heftige Koliken mit Salivation, vermehrten Durst, Erbrechen, Durchfall, Krämpfen gefolgt von Erschöpfung und Coma gekennzeichnet. Bei chronischem Verlauf ist die Vergiftung im stärkeren Masse von unspezifischen Symptomen wie Anorexie und schlechtem Allgemeinbefinden begleitet. Daneben treten Alopezie und Hyperkeratosen auf. Arsen wird in Haaren, Horn und Knochen gespeichert, so dass Arsenbestimmungen in diesen Geweben auch lange Zeit nach der Exposition zum Nachweis einer erhöhten Aufnahme geeignet sind.

26.1.5 Therapie

Die sofortige Gifentfernung steht an erster Stelle. Neben der Dekontamination sind symptomatische Massnahmen zum Schutz der Magen-Darm-Schleimhaut und zur Kompensation von Wasser- und Elektrolytverlusten einzuleiten. Ferner kann ein Therapieversuch mit dem Komplexbildner Dimercaptosuccinat (DMSA) durchgeführt werden (siehe Kap. Antidottherapie).

26.1.6 Umwelttoxikologie

Ein mögliches Gesundheitsrisiko besteht beim Konsum von Trinkwasser. In der Schweiz wurde im Tessin eine und im Graubünden drei Quellen gefunden, welche den schweizerischen Arsen-Grenzwert von 50 ppb überschritten. Alle vier Quellen wurden geschlossen. In Graubünden befinden sich 21 weitere Quellen mit einer Arsenkonzentration zwischen dem WHO-Wert von 10 ppb und dem Schweizer Grenzwert; im Wallis 9 Quellen. Bis jetzt gibt es keine Hinweise darauf, dass gesunde, gut genährte Menschen durch diese relativ geringen Werte ernsthaft geschädigt werden. Anders sieht es in Bangladesch und Indien aus, wo im Trinkwasser Arsenwerte gemessen wurden, welche hundert mal höher liegen als erlaubt.

26.2 Blei

26.2.1 Allgemeines

Die früher problematischen Emissionen durch bleihaltige Antiklopfmittel (Tetraethyl- und Tetramethylblei) haben dank Ersatz durch bleifreies Benzin an Bedeutung verloren, trotzdem stellt Blei immer noch eine der wichtigsten Ursachen von Vergiftungen bei Tieren dar.

26.2.2 Ursachen der Vergiftung

Bleihaltige Farben sind eine häufige Vergiftungsquelle, weil die darin enthaltenen Bleisalze einen süssen Geschmack verleihen und die Farben deshalb gerne aufgenommen werden. Bleihaltige Projektile, Batterien sowie gebrauchte Motorenöle mit hohen Bleirückständen sind weitere Vergiftungsursachen. Auch bleiverseuchte Weiden im Zielbereich von Schussanlagen führen zu Vergiftungen. Bleihaltige Fischerutensilien gefährden die Wasservögel. Die Verwendung bleihaltiger Gewichte an Vorhängen oder Tischtüchern ist eine Vergiftungsquelle für Hunde, die solche Gegenstände verschlucken. Papageienarten in Gefangenschaft nehmen die weichen bleihaltigen Käfigbestandteile auf. Glasuren von Töpferwaren schlechter Qualität enthalten Bleisilikate, aus denen saure Speisen (Salate oder Fruchtsäfte) toxische Bleimengen freisetzen können.

26.2.3 Kinetik und toxische Wirkung

Nach oraler Aufnahme werden metallisches Blei beziehungsweise Bleisalze nur langsam und in geringem Masse resorbiert. In der Regel kann man von einer Resorption von 10% ausgehen, wobei aber Milch die Resorptionsrate steigert und diese daher bei Jungtieren erhöht ist. Das metallische Blei in Schrotkugeln oder anderen Geschossen wird im Gewebe langsam gelöst und systemisch verteilt. Organische Bleiverbindungen werden, bedingt durch

ihre Lipidlöslichkeit, fast vollständig enteral aufgenommen. Nach der Resorption werden etwa 90% des Bleis an die Erythrocyten gebunden. Danach erfolgt eine Umverteilung ins Knochengewebe. Die Ausscheidung erfolgt äusserst langsam - während Monaten - über Harn, Kot und Milch. Im Mittelpunkt der toxischen Wirkung steht die Denaturierung essentieller Enzyme durch Besetzung von Bindungsstellen für Ca^{2+} , Zink, Magnesium, Eisen, etc.

26.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Blei hat drei Angriffsorte: den Magen-Darm-Trakt (Bleikolik), das Nervensystem (Bleikrämpfe, Bleilähmungen) und die Erythropoese (Bleianämie). Die lokale Wirkung des Bleis ist ätzend. Bei der akuten Vergiftungsform ist deshalb vorwiegend das Bild lokaler Schädigungen und ihrer Folgeerscheinungen zu erwarten: Speicheln, Stomatitis, Erbrechen, Pansenatonie, Kolik, Durchfall, seltener Obstipation. Daneben finden sich zentralnervöse Symptome wie Ataxie, Hyperästhesie, Zittern, Krämpfe beginnend an der Kiefermuskulatur, Opisthotonus, Tobsucht, Anlaufen gegen Hindernisse, Kreisbewegungen und Sehstörungen bis Blindheit. Die Erregung wird von einem Lähmungsstadium abgelöst und die akute Bleivergiftung endet mit Sistierung der Atmung oder des Kreislaufes.

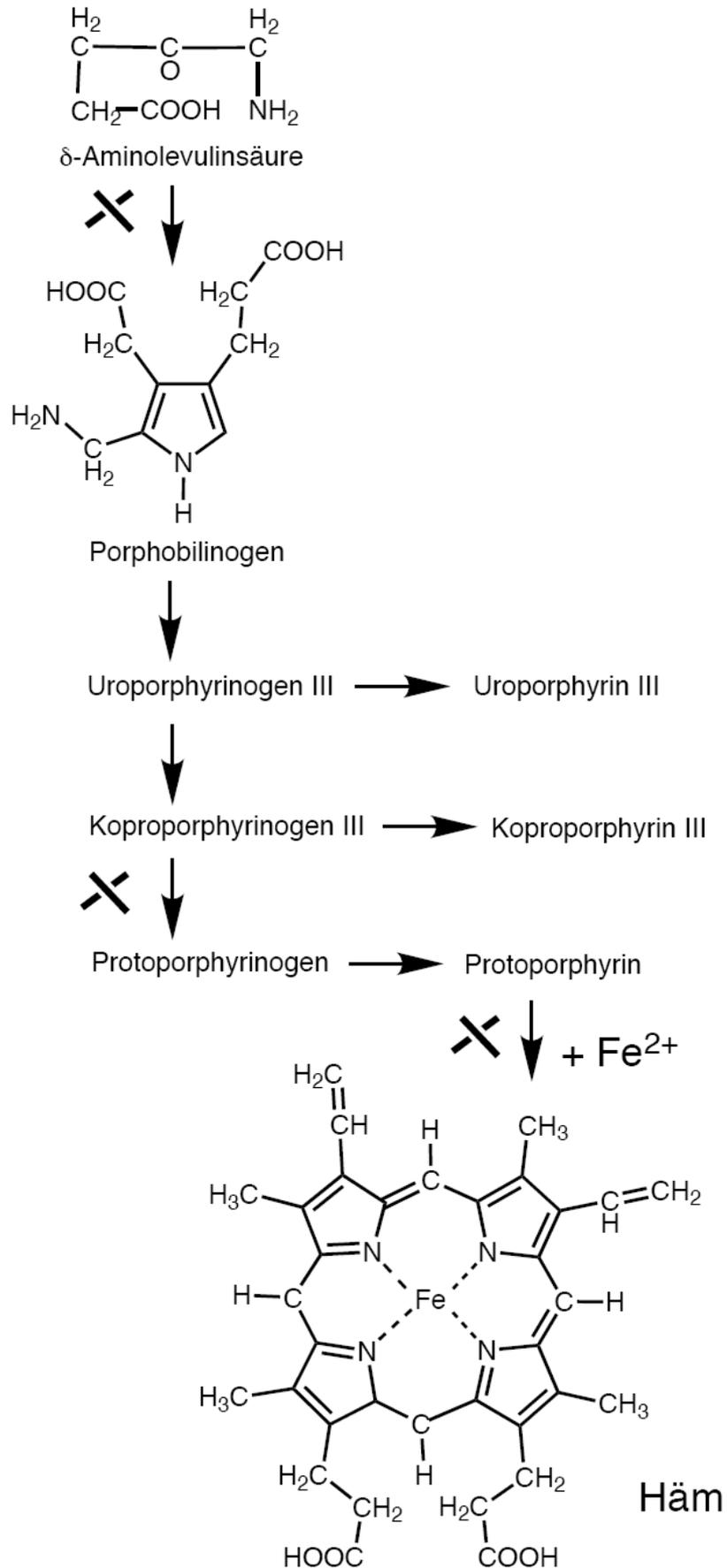


Abbildung 9: Angriffspunkte von Blei in der Erythropoese

Die chronische Form ist von einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekennzeichnet, die in Gewichtsabnahme und Leistungsabfall (Milchrückgang, Fruchtbarkeitsstörungen) ihren Ausdruck findet. Es können akute Schübe mit intermittierenden Kolikanfällen, Erregungszuständen und Blindheit auftreten. Neben den gastrointestinalen Symptomen treten bei der chronischen Bleivergiftung eine Anämie auf. Wegen der Anreicherung von Blei in den Erythrocyten wird die Hämsynthese gleich an 3 verschiedenen Stellen gestört (Abb. 9). Erstens hemmt Blei das Enzym δ -Aminolävulinsäuredehydratase, welches die Vorstufe δ -Aminolävulinsäure (δ -ALA) zu Porphobilinogen kondensiert. Zweitens hemmt Blei auch die Decarboxylase, welche Koproporphyrinogen III in Protoporphyrinogen umwandelt. Dadurch entsteht vermehrt dessen Dehydrierungsprodukt Koproporphyrin III, ein brauner Farbstoff. Drittens wird noch der Einbau von Fe^{2+} in den Protoporphyrinring gehemmt. Eine hypochrome, normocytäre Anämie ist das Ergebnis dieser multiplen Bleiwirkungen auf die Erythropoese.

Im Harn lässt sich die Ausscheidung von δ -ALA und Koproporphyrin III nachweisen. Oft zeigen die Erythrocyten auch eine basophile Tüpfelung, was jedoch nicht als sicheres Zeichen einer Bleivergiftung interpretiert werden darf. Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose dient der Nachweis von Blei im Futter, in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Vollblut, Harn) oder Geweben (Leber, Niere, Knochen). Bei der histologischen Untersuchung werden in den Tubulusepithelien der Nieren manchmal säurefeste Kerneinschlüsse gefunden. Die Differentialdiagnosen gestalten sich sehr variantenreich: beispielsweise sollten beim Rind Thiaminmangel, Hirnabszess, Hypomagnesämie, Ketose, Tollwut, Tetanus, Listeriose oder BSE berücksichtigt werden.

26.2.5 Therapie

Nach Beseitigung der Giftquelle erfolgt die causale Therapie mittels Bindung und Ausscheidung des Bleis. Glaubersalz beschleunigt nicht nur die Darmpassage sondern führt auch zur Ausfällung von oral aufgenommenem Blei als Sulfatsalz, das schlecht resorbiert wird und deshalb mit dem Kot wieder herausbefördert wird. Zur Ausscheidung des bereits resorbierten Bleis wird der Chelatbildner CaNa_2EDTA oder die Dimercapto-Verbindung DMSA angewendet (siehe Kap. Antidottherapie). Daneben sind alle notwendigen symptomatischen Massnahmen durchzuführen. Insbesondere ist bei Kolikzuständen die Verabreichung eines Spasmolytikums angezeigt.

26.3 Cadmium

26.3.1 Allgemeines

In den fünfziger Jahren wurde in Japan eine Massenvergiftung durch cadmiumkontaminierte Nahrungsmittel ausgelöst, die "Itai-Itai"-Erkrankung. Dabei wurden cadmiumhaltige Abwässer auf Reisfelder geleitet, was die Aufnahme von Cadmium über die Nahrung zur Folge hatte. Dies führte mehrheitlich bei Frauen zu unerträglichen Schmerzen im Rücken und in den Beinen. Die Patientinnen litten unter einer massiven Osteoporose mit nachfolgenden Skelettdeformationen, Knochenbrüchen und Schrumpfung der Körpergrösse.

26.3.2 Ursachen der Vergiftung

Als mögliche Quelle für Cadmiumvergiftungen bei Tieren sind kontaminierte Futter- und Düngemittel in Betracht zu ziehen.

26.3.3 Kinetik und toxische Wirkung

Cadmium wird nach oraler Aufnahme nur langsam und in begrenztem Umfang resorbiert. Über die Lunge ist eine höhere Resorptionsrate als über den Darm zu beobachten. Im Gewebe wird Cadmium als Komplex mit einem cysteinreichen Speicherprotein (Metallothionein) eingelagert. Zur stärksten Anreicherung von Cadmium kommt es in den Tubuluszellen der Nieren. Dort beträgt die Halbwertszeit von Cadmium beim Menschen bis zu 35 Jahren. Trotz einer Vielzahl von Studien konnte der toxische Wirkungsmechanismus von Cadmium noch nicht geklärt werden.

26.3.4 Klinische Symptome

Akute Vergiftungen sind durch Emesis und Durchfälle gekennzeichnet. Über chronische Cadmiumvergiftungen bei Tieren liegen keine eindeutige Aussagen vor, zu erwarten wären Nierenschäden, Wachstumsverminderung, Störungen der Skelettmineralisation und Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit.

26.3.5 Therapie

Die Entfernung der Giftquelle wird als einzig mögliche Massnahme angesehen. Es fehlen hinreichende klinische Erfahrungen, um den Nutzen einer Therapie mit Komplexbildnern zu belegen.

26.3.6 Umwelttoxikologie

Die Einsatz von Cadmium hat sich seit Bewusstwerden der Toxizität dieses Stoffes drastisch reduziert. Früher benutzte man es aufgrund seiner Korrosionsfestigkeit als Legierungszusatz und als Überzug in der Metallurgie. Cadmium wurde auch in Batterien, Farben und Kunststoffen eingemischt. Heute fliesst Cadmium hauptsächlich in die Herstellung von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren. Es resultieren Emissionen aus Industrie und Müllverbrennungsanlagen. Auch Klärschlamm enthält erhebliche Mengen an Cadmium, ebenso Phosphatdünger und fossile Brennstoffe. Diese Einträge gehen mit einer bedeutenden Speicherung in den oberen Bodenschichten einher, wobei Cadmium in einem grösseren Ausmass als andere Schwermetalle durch Pflanzen aufgenommen wird.

26.4 Chrom

26.4.1 Allgemeines

Chrom kommt ubiquitär vor und wird als biologisch essentiell angesehen.

26.4.2 Ursachen der Vergiftung

Chrom und seine Verbindungen werden vielfältig genutzt, z.B. als Korrosionsschutz oder als Beiz-, Gerb- und Holzschutzmittel. Trotzdem sind Tierversgiftungen selten, am ehesten sind Zwischenfälle wegen kontaminiertem Futter oder Wasser denkbar.

26.4.3 Kinetik und toxische Wirkung

Es gibt drei- und sechswertige Chromionen, die in unterschiedlichem Umfang über die Haut, den Magen-Darm-Trakt und die Lungen resorbiert werden. Eine Speicherung im Gewebe findet nicht statt, so dass nach Exposition Leber und Niere nur vorübergehend erhöhte Chromwerte aufweisen. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Am gefährlichsten sind die sechswertigen Chromsalze: diese sind potente Oxidationsmittel, die auf alle Gewebe stark ätzend wirken.

26.4.4 Klinische Symptome und Diagnose

Es entstehen entzündliche Veränderungen, Nekrosen und Perforationen am Eintrittsorgan (zum Beispiel Haut, Mund, Nasen-Rachen-Raum oder Bronchien). Die Tiere reagieren mit Erbrechen, Durchfall und Kolik. Dann treten Hämolyse sowie Kapillarschädigungen mit Hämorrhagien und Ödemen auf, andere Organe wie Nieren, Lunge und ZNS sind ebenfalls betroffen.

26.4.5 Therapie

Da kein Antidot vorliegt, wird die Therapie symptomatisch durchgeführt.

26.5 Eisen

26.5.1 Ursachen der Vergiftung

In der Praxis treten beim Tier eher Eisenmangelerkrankungen auf, Vergiftungen erfolgen fast ausschliesslich durch Fehlapplikation oder Fehldosierung eisenhaltiger Arzneimittel. Chronische Vergiftungen infolge eines Eisenüberangebotes im Futter sind unwahrscheinlich, da bei bedarfsüberschreitender Dosierung die Resorption aus dem Verdauungskanal reguliert wird. Die orale LD₅₀ von Eisen(II)sulfat beträgt für Säugetiere 300 - 600 mg/kg Körpergewicht.

26.5.2 Kinetik und toxische Wirkung

Eisenverbindungen liegen in zwei- (Fe^{2+}) oder dreiwertiger (Fe^{3+}) Form vor. Fe^{2+} ist im Dünndarm wesentlich besser löslich als Fe^{3+} und wird dementsprechend erfolgreicher resorbiert. Im Blut ist Eisen jedoch in der dreiwertigen Form an das Transferrin gebunden. Aufgrund der Toxizität des freien Eisens werden zur Behandlung von Mangelkrankheiten dreiwertige Verbindungen meistens als Komplex mit Kohlenhydraten (z.B. Dextran) verwendet. Von einer intravenösen Injektion der Eisenpräparate ist generell abzuraten.

Beim Mechanismus der Zellschädigung durch Eisenionen spielt die Radikalbildung eine bedeutende Rolle. Insbesondere sind Übergangsmetallionen wie $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ oder $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ in der Lage, Sauerstoffspezies mit geringer Toxizität (zum Beispiel $\cdot\text{O}_2^-$, NO oder H_2O_2) in das

äusserst reaktive Hydroxylradikal ($\cdot\text{OH}$) umzuwandeln. Solche Radikalübergänge wurden bereits 1934 von Haber und Weiss postuliert und werden deshalb gesamthaft als Haber-Weiss-Reaktion bezeichnet (Abb. 10). Das dabei entstehende Hydroxylradikal ist ein besonders zytotoxisches Oxidationsmittel: es reagiert mit organischen Molekülen und setzt die Lipidperoxidation in Gang, welche sich wie eine Kettenreaktion rasch über Zellmembranen ausbreitet (vergleiche mit Paraquat, Kap. Herbizide).



Abbildung 10: Haber-Weiss-Reaktion: Umwandlung von Superoxidradikal und Wasserstoffperoxid in das toxische Hydroxylradikal

26.5.3 Klinische Symptome und Diagnose

Die akute Vergiftung durch orale Aufnahme konzentrierter Eisenpräparate verläuft in Form von schweren Schleimhautreizungen, die sich mit Erbrechen, Kolik und Durchfällen äussern. Die lokale Ätzwirkung kann sogar zur Perforation der Magen-Darm-Wand führen. In einer zweiten Phase kommt es zu Kapillarschädigungen mit Diapedesisblutungen und Ödemen. Schliesslich treten Schockzustände mit Cyanose und Coma ein. Nach intravenöser Verabreichung von Eisenpräparaten treten anaphylaktoide Reaktionen auf, die regelmässig Todesfälle hervorrufen.

26.5.4 Therapie

Verabreichung des Chelatbildners Deferoxamin (siehe Kap. Antidottherapie).

26.6 Zink

26.6.1 Allgemeines

Zink ist ein essentielles Element und Bestandteil zahlreicher Enzyme. Die Toxizität von Zink ist gering, trotzdem treten gelegentlich Vergiftungen bei Hunden und Pferden auf.

26.6.2 Ursachen der Vergiftung

Die Vergiftungsursache liegt beim versehentlichen Verschlucken von Gegenständen aus Messing oder anderen Zinklegierungen. Dazu zählen Münzen (zum Beispiel amerikanische Pennies ab Jahrgang 1983), Schrauben, Muttern oder Knöpfe. Eine weitere Vergiftungsquelle ist durch die umfangreiche Verwendung von Zinksalzen als Salben- und Pudergrundlage gegeben.

26.6.3 Kinetik und toxische Wirkung

Zinksalze werden oral langsam und nur unvollständig resorbiert (orale Bioverfügbarkeit: 10%). Dermal können nur kleine Zinkmengen aufgenommen werden. Am Eintrittsort zeigen sich ätzende Wirkungen auf die Schleimhäute. Als Leitsymptom induziert Zink – ähnlich wie Kupfer (Kap. Fungicide) - eine hämolytische Anämie.

26.6.4 Klinische Symptome und Diagnose

Nach oraler Aufnahme von Zink treten Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Kolik sowie Ulcera und Blutungen im Magen-Darm-Kanal auf. Die hämolytische Anämie wird begleitet durch Ikterus, Hämoglobinurie und Nierenversagen. Zur Diagnosesicherung dient die Zinkbestimmung im Serum. Allfällige Fremdkörper werden mittels Röntgenuntersuchung identifiziert: Nach endoskopischer oder chirurgischer Entfernung können diese ebenfalls auf ihren Zinkanteil analysiert werden.

26.6.5 Therapie

Neben der Fremdkörperentfernung besteht die Möglichkeit, die Zinkausscheidung mit CaNa_2EDTA zu beschleunigen (siehe Kap. Antidottherapie). Die symptomatische Therapie umfasst Bluttransfusionen, Flüssigkeitsversorgung sowie Massnahmen zur Stabilisierung der Nierenfunktion.

27 Technisch-berufliche Stoffe

27.1 Cyanverbindungen

27.1.1 Allgemeines

Als Cyanverbindungen werden Stoffe mit der funktionellen Gruppe $-\text{C}\equiv\text{N}$ bezeichnet. Dazu gehören Blausäure (HCN) und deren Salze, die Cyanide. Als minimal letale Dosis (oral) der Blausäure und Cyanide wird für alle Säugetiere ein Bereich von 1 - 10 mg/kg Körpergewicht angegeben. Die Toxizität der weiteren Derivate wie zum Beispiel der cyanogenen Glykoside korreliert mit der Fähigkeit, Blausäure freizusetzen.

27.1.2 Ursachen der Vergiftung

Eine potentielle Gefahr geht von der umfangreichen industriellen Abgabe von Cyaniden als regelwidrige Abwasserkontamination aus. Die vorherrschende Ursache von Blausäurevergiftungen bei Tieren stellt jedoch die Aufnahme verschiedener Pflanzenarten dar, die Cyanverbindungen in Form blausäureabspaltender Glykoside (cyanogene Glykoside) speichern (siehe Kapitel 24.2 „Futter- und Futterzusatzmittel: Giftpflanzen“).

27.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

Da Blausäure sehr schnell durch biologische Membranen diffundiert, treten Vergiftungssymptome bereits nach wenigen Sekunden auf. Bei Ingestion anorganischer Salze können sich die ersten Symptome innert Minuten einstellen. Nur bei der Cyanidabspaltung von pflanzlichen Glykosiden ist mit einer etwas längeren Latenz zu rechnen. Toxisch wirksam ist

jedoch stets das Cyanidion (CN^-). Dieses hat eine besonders hohe Affinität zum dreiwertigen Eisen (Fe^{3+}), welches als prosthetische Gruppe an den Cytochromoxydasen der mitochondrialen Atmungskette gebunden ist. Durch Komplexbildung unterbricht das Cyanidion die Atmungskette, womit auch der Aufbau von ATP durch oxidative Phosphorylierung zum Erliegen kommt. Weil Sauerstoff nicht mehr für die Energiegewinnung gebraucht wird, fließt sauerstoffreiches, das heisst hellrotes Blut im gesamten Kreislaufsystem, also auch im venösen Bereich.

27.1.4 Klinische Symptome

Cyanidvergiftungen sind durch einen akuten Verlauf charakterisiert. Grosse Mengen von leicht verfügbaren Cyanverbindungen führen innert Minuten zum Tode. Nach mittleren Dosen können Salivation, Dyspnoe und Polypnoe beobachtet werden. Danach zeigen die Tiere eine erhöhte Erregbarkeit, Opisthotonus und Konvulsionen. Die Schleimhäute sind hellrot gefärbt, der Mageninhalt und die Atemluft riechen nach Bittermandelöl. Im letzten Stadium der Vergiftung sistiert die Atmung.

27.1.5 Therapie

Ein Therapieversuch kann mit Natriumnitrit und Natriumthiosulfat durchgeführt werden (siehe Kap. Antidottherapie).

27.1.6 Umwelttoxikologie

Cyanverbindungen führen immer wieder zu Massenvergiftungen von aquatischen Organismen. Eine verheerende Cyanidvergiftung trat im Frühjahr 2000 in Rumänien auf, als ein Damm eines Goldbergwerkes brach und die aufgestauten, cyanid- und schwermetallhaltigen Abwässer die Flüsse Lapus, Someş, Theiß und Donau kontaminierten. In Rumänien und Ungarn hatte das Giftgemisch den gesamten Fischbestand der betroffenen Flüsse vernichtet.

27.2 Frostschutzmittel (vor allem Ethylenglykol)

27.2.1 Allgemeines

Glykole werden in der Technik vielfältig verwendet. Am bekanntesten ist der Einsatz als Frostschutzmittel in Automobilkühlern. Im Vordergrund steht dabei Ethylenglykol als Ursache von schweren Vergiftungen meistens bei Hunden (letale Dosis, oral: 3 - 5 mg/kg Körpergewicht). Diethylenglykol - ein Lösungsmittel für Farbstoffe, das als österreichischer Weinzusatz Berühmtheit erlangte - ist etwa fünfmal weniger toxisch als Ethylenglykol; 1,2-Propylenglykol, das als Arzneimittelträger verwendet wird, ist ebenfalls fünfmal weniger toxisch als Ethylenglykol.

27.2.2 Ursachen der Vergiftung

Wegen des süßen Geschmackes wird Ethylenglykol spontan von Hunden aufgenommen.

27.2.3 Toxische Wirkung

Durch die Alkoholdehydrogenase wird Ethylenglykol in Metaboliten umgewandelt, zum Beispiel Glykolaldehyd und Oxalat, die nephro- und neurotoxisch wirken. Die gleichen Stoffwechselprodukte verursachen auch eine metabolische Azidose.

27.2.4 Klinische Symptome

In einer ersten Phase führt die Aufnahme von Ethylenglykol zu Ataxie, Durst und Bewusstlosigkeit. Dieser Zustand ist mit einem Alkoholrausch vergleichbar. Nach einer scheinbaren Erholung entwickelt sich 2 - 3 Tage nach Giftaufnahme eine akute Niereninsuffizienz mit Depression, Erbrechen, Durchfall, Oligurie und Urämie. Bei der Harnuntersuchung fallen die Oxalatkristalle auf.

27.2.5 Therapie

Es kann eine Magenspülung durchgeführt werden, diese Massnahme kommt aber meistens zu spät. Als Antidot wird Ethanol oder - nur beim Hund - 4-Methylpyrazol verabreicht (Kap. Antidottherapie). Diese Therapie muss der Bildung von nephrotoxischen Metaboliten zuvorkommen, darf also nicht später als 12 Stunden nach Giftaufnahme einsetzen. Begleitende Infusionen dienen dazu, die Volumenversorgung sicherzustellen und die Azidose zu kontrollieren.

27.3 Mineralöldestillate

27.3.1 Ursachen der Vergiftung

Zwischenfälle ereignen sich infolge Exposition mit Brennstoffen, Heizstoffen, technischen Lösemitteln oder anderen Erdöldestillaten. Die Gefährlichkeit dieser Produkte ist proportional zum Gehalt an flüchtigen Kohlenwasserstoffen. Wenige Milliliter Leichtbenzin, die in die Lunge aspiriert werden, sind tödlich. Altes Motorenöl ist weniger gefährlich und ein Rind kann bis zu 2 - 3 Litern gut ertragen.

27.3.2 Kinetik und toxische Wirkung

Die enterale, perkutane oder inhalative Resorption hängt von der Molekulargrösse der Substanz ab. Kurzkettige Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzin) werden schnell und vollständig aufgenommen. Langkettige (visköse) Verbindungen (z.B. Motorenöl) werden schlecht bis gar nicht resorbiert. Es folgen Schädigungen von multiplen Organen (Nervensystem, Lunge, Leber, Nieren, Herz).

27.3.3 Klinische Symptome und Diagnose

Im Vordergrund der akuten Vergiftung stehen die Zeichen einer narkotischen Wirkung mit entsprechenden Excitations- und Depressionserscheinungen. Durch Reizung der Magenschleimhaut kann starkes Erbrechen und Durchfall auftreten. Beim Rind wird Anorexie, Schwäche, Pansenatonie, Petrolgeruch, Geruchsveränderung der Milch und schmieriger Kot beobachtet. Werden Tröpfchen von flüchtigen Kohlenwasserstoffen in die Bronchien transportiert, schliesst sich als schwere Komplikation eine Pneumonie an.

27.3.4 Therapie

Bei dermalen Exposition steht die Dekontamination von Fell und Haut im Vordergrund. Nach oraler Aufnahme von flüchtigen Kohlenwasserstoffen sind Emesis und Magenspülung wegen der Aspirationsgefahr kontraindiziert. Die Therapie beschränkt sich in diesem Fall auf symptomatische Massnahmen: Es soll frisches Wasser angeboten und für eine ausreichende parenterale Versorgung mit Flüssigkeit gesorgt werden.

27.4 Polychlorierte Biphenyle (PCB)

27.4.1 Allgemeines

PCB bestehen aus zwei miteinander verbundenen Phenylringen, an die bis maximal 10 Chloratome binden können (z.B. Hexachlorobiphenyl). PCB sind chemisch inert und schwer brennbar, haben eine ölige Konsistenz und unterbinden die Leitung von Elektrizität. Wegen dieser Eigenschaften fanden PCB vielseitige Verwendung als Wärmeübertragungs-, Isolations- und Hydraulikflüssigkeiten, sowie als Schmiermittel oder Weichmacher für Farben und Kunststoffe. PCB dürfen heute nur noch in geschlossenen Systemen enthalten sein, trotzdem gelangen diese Verbindungen weiterhin in die Umwelt. Von Bedeutung sind auch Altlasten, da von dort aus ebenfalls PCB in die Umwelt diffundieren. Die akute Toxizität ist gering (orale LD₅₀: 1 - 10 g/kg Körpergewicht). PCB stellen jedoch ein mögliches Krebsrisiko für den Menschen dar, denn im Tierexperiment wurden ihnen Tumor-promovierende Eigenschaften nachgewiesen.

27.4.2 Ursachen der Vergiftung

Im Vordergrund steht die chronische Belastung durch Rückstände schwer abbaubarer PCB. Diese Stoffe werden grösstenteils über fetthaltige Nahrung aufgenommen.

27.4.3 Kinetik und toxische Wirkung

PCB sind generell sehr lipidlöslich und stabil. Die Metabolisierungsrate hängt von der Chlorierung ab: die niederchlorierten Verbindungen werden schneller metabolisiert als die höher chlorierten, die deshalb im Fettgewebe bevorzugt gespeichert werden. Der molekulare Mechanismus der Wirkung von PCB beruht auf der Interaktion mit zytoplasmatischen Rezeptoren, zum Beispiel mit dem Ah-Rezeptor (siehe Abb. 3).

27.4.4 Klinische Symptome

Die Persistenz dieser Verbindungen führt zur Kumulation im Organismus, womit trotz geringer Toxizität klinisch manifeste Vergiftungssymptome auftreten können. So kam es 1968 in Japan und 1979 in Taiwan zu Massenvergiftungen bei Menschen durch PCB-kontaminiertes Reisöl (Hauptsymptome: Chlorakne, Totgeburten und Missbildungen). In Kansas hatte eine Gruppe von Mastbullen während mehreren Monaten Zugang zu einer Scheuerbürste, die mit einem PCB-haltigen Öl behandelt wurde. Das Öl entpuppte sich später als alte Transformatorenflüssigkeit. Nach dieser PCB-Exposition zeigten die Rinder Anorexie, Dyspnoe, Durst, Durchfall, Kolik und Festliegen. Einige Tiere starben.

27.4.5 Umwelttoxikologie

Die ökotoxikologische Bedeutung hängt mit der Lipidlöslichkeit und Persistenz der PCB zusammen. Infolge dieser Eigenschaften werden PCB global verteilt und reichern sich in den Nahrungsketten an. Somit sind in Meeresvögeln und Meeressäugern an der Spitze der Nahrungskette die höchsten PCB-Konzentrationen zu finden. Neben der Tumorpromotion ist aus umwelttoxikologischer Sicht besonders beunruhigend, dass PCB den Sexualhormonhaushalt beeinträchtigen. So führt die Exposition von Schildkröteneiern mit PCB zur Geschlechtsumwandlung von männlich determinierten Eiern in Schildkröten-Weibchen. Bei Japanwachteln und Fasanen verringern PCB die Gelegegrösse. Bei Labormäusen zeigt sich eine Verringerung der Spermatozytenzahlen, sowie eine Reduktion der Wurfgrösse und eine erhöhte Sterblichkeit bei Jungtieren. Auch bei Nerzen, Frettchen und Rhesusaffen wurden negative Effekte auf die Reproduktion nachgewiesen. Aufgrund dieser Beobachtungen werden hohe PCB-Rückstände für die rückläufigen Fischotter-, Seehund-, Seelöwen- und Robbenpopulationen verantwortlich gemacht. Daneben wird bei Walen und Robben eine immuntoxische Wirkung der PCB-Rückstände vermutet.

27.5 Polychlorierte Dibenzo-*p*-Dioxine (Dioxine)

27.5.1 Allgemeines

Polychlorierte Dibenzo-*p*-Dioxine, umgangssprachlich Dioxine genannt, sind unerwünschte industrielle Nebenprodukte, die bei der Synthese von chlorierten Verbindungen (siehe z.B. Kap. Herbizide: Phenoxy-carbonsäuren) wie auch bei Verbrennungsprozessen in der Gegenwart von Chlor entstehen. Der gefährlichste Vertreter dieser Substanzklasse ist 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin, oder abgekürzt TCDD. Diese Substanz wurde als "Sevesogift" bekannt und zeichnet sich durch eine besonders hohe biologische Wirksamkeit aus. Die niedrigsten akut toxischen Dosen im Tierversuch liegen bei wenigen µg/kg Körpergewicht, im chronischen Versuch liegt die minimale toxische Dosis bei wenigen ng/kg/Tag. So ist TCDD der stärkste, bisher bekannt gewordene Tumorpromotor.

27.5.2 Ursachen der Vergiftung

Akute Vergiftungen bei Mensch und Tier erfolgten im Jahr 1976 in Seveso (Italien), als bei einem schweren Industrieunfall maximal 5 kg TCDD in die Umwelt gesetzt wurden. Mengenmässig stellen bis vor wenigen Jahren die Emissionen aus Müllverbrennungsanlagen die wichtigste Quelle von Dioxinen dar. Heute entsteht der insgesamt grösste Dioxinausstoss in offenen Kaminen und privaten Hausfeuerungsanlagen, weil dort immer mehr Leute das verbrennen, was in den Kehrriem gehört. Die bedeutendste Belastung des Menschen erfolgt über Lebensmittel tierischen Ursprungs wie Fleisch, Fisch, Geflügel, Milch, Milchprodukte und Eier. Ein grosser Lebensmittelskandal entstand, weil Dioxin-kontaminierte Speiseölabfälle für die Herstellung von Schweine- und Geflügelfutter wiederverwertet wurden.

27.5.3 Kinetik und toxische Wirkung

Die orale Bioverfügbarkeit der Dioxine schwankt im Bereich von 50 - 90%; die dermale Resorption ist geringer. Dioxine sind gegen chemischen und biologischen Abbau sehr

widerstandsfähig und reichern sich aufgrund ihrer Lipophilie im Fettgewebe an. Eine metabolische Umwandlung der Dioxine durch das Cytochrom P450-System ist dadurch erschwert, dass benachbarte Kohlenstoffatome im Molekül chloriert sind. Die Wirkungen der Dioxine auf Mensch und Tier sind sehr vielfältig und gehen auf die Interaktion mit zytoplasmatischen Rezeptoren – besonders dem Ah-Rezeptor – zurück. Die dabei gebildeten Rezeptorkomplexe binden an sogenannte Dioxin-Responsive-Elements der DNA und bewirken die Expression verschiedener Gene. Weil Dioxine zum Teil die gleichen Rezeptoren erkennen wie die polychlorierten Biphenyle oder die chlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe, ist es nicht erstaunlich, dass diese Verbindungen ähnliche stereotype Reaktionen auslösen. Beispiele dafür sind die Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen, die Tumorpromotion, immunsuppressive sowie endokrine Wirkungen. Akute Dioxinvergiftungen äussern sich beim Menschen hauptsächlich mit Chlorakne, im Tierexperiment werden Anorexie, Kachexie, Leberparenchymschäden und teratogene Effekte beobachtet. Akne-ähnliche Hautveränderungen wurden nach dermalen Applikation bei Rhesusaffen, haarlosen Mäusen und Ratten beobachtet. Im Vordergrund steht beim Menschen aber das erhöhte Krebsrisiko bedingt durch die tumor-promovierende Wirkung der Dioxine. Aus umwelttoxikologischer Sicht ist bedeutsam, dass Dioxine antiöstrogen und immunsuppressiv wirken. Zusammen mit anderen Organochlorverbindungen werden Dioxine für die sinkende Reproduktionsleistung vieler Wildtierpopulationen verantwortlich gemacht.

28 Gase

28.1 Kohlendioxid (CO₂) und Kohlenmonoxid (CO)

28.1.1 Allgemeines

CO₂ und CO sind ubiquitär in der Atmosphäre verbreitet. Beide Gase sind farb-, geruchs- sowie geschmackslos, und besitzen daher keine Warnwirkung. CO₂ ist schwerer als Luft, reichert sich daher in tiefen Bezirken geschlossener Räume (Keller, Jauchegruben oder Silos) an. CO₂ ist erst ab Konzentrationen von 10% in der Einatemluft lebensgefährlich. Eine brennende Kerze erlischt bei 8 - 10% CO₂ und zeigt damit den Beginn der gefährlichen CO₂-Konzentrationen an. CO hat hingegen die gleiche Dichte wie Luft und verteilt sich gleichmässig in geschlossenen Räumen. Im Unterschied zu CO₂ führen schon tiefe CO-Konzentrationen (ab 0.1%) nach wenigen Stunden zu lebensbedrohlichen Folgeerscheinungen.

28.1.2 Ursachen der Vergiftung

Die wichtigsten Quellen sind Verbrennungsprozesse, in denen CO₂ und CO in stark schwankenden Mengen entstehen. Massgeblich für die Ausbeute von CO₂ und CO ist der verfügbare Sauerstoff. Insbesondere entsteht CO bei unvollständigen, das heisst unter Sauerstoffmangel ablaufenden Verbrennungsprozessen. So wird CO bevorzugt beim Einsatz von Verbrennungsmotoren in geschlossenen Räumen gebildet. Ausserdem können schlecht ziehende, schadhafte oder falsch betriebene Heizungsanlagen zum Erreichen akut toxischer CO-Konzentrationen führen.

28.1.3 Kinetik und toxische Wirkung

CO₂ und CO durchdringen nach Inhalation rasch und leicht die Alveolarmembranen in der Lunge und gelangen in das Blut. Dort wird CO₂ durch die Carboanhydrase der Erythrocyten in Kohlensäure umgewandelt. Wird CO₂ über einen längeren Zeitraum in hohen Konzentrationen eingeatmet, bildet sich eine im Extremfall tödliche respiratorische Azidose. CO lagert sich dagegen unter Verdrängung von Sauerstoff an das zweiwertige Eisen des Hämoglobins an. Dabei belegt CO die gleichen Koordinationsstellen von Fe²⁺ wie Sauerstoff, die Affinität von CO zu Hämoglobin ist jedoch mehr als 100fach grösser als die von Sauerstoff. Bei Erreichen eines Hämoglobin-CO-Anteiles von 60% tritt innerhalb weniger Minuten der Tod ein.

28.1.4 Klinische Symptome und Diagnose

Der Organismus versucht eine CO₂-Vergiftung mit Hyperpnoe und Tachykardie zu kompensieren. Schliesslich kommt es zu Bewusstlosigkeit, Krämpfen, Koma und Atemstillstand. Bei der CO-Vergiftung nehmen die Schleimhäute und das Blut zuerst eine kirschrote Farbe an. Die weiteren Symptome der CO-Vergiftung stehen im Zusammenhang mit dem Sauerstoffmangel im Gewebe. Zuerst treten Polypnoe und ZNS-Ausfälle, wie Bewusstlosigkeit und Krämpfe, auf. Danach kommt es zu Schock, Atemstillstand und Cyanose. Die CO-Hämoglobinkomplexe lassen sich durch eine Spektralanalyse der Blutproben nachweisen. Bei der Sektion werden Myocardschäden und Lebergegeneration nachgewiesen.

28.1.5 Therapie

Die Bindung von CO an Hämoglobin ist vollständig reversibel. So kann CO durch Beatmung mit Sauerstoff oder notfalls Verbringen in CO-freie Frischluft wieder abgegeben werden: Die Funktionsfähigkeit des Hämoglobins wird dabei wiederhergestellt. Bei der CO₂-Vergiftung muss darüber hinaus die Azidose korrigiert werden.

28.1.6 Umweltoxikologie

Die Nutzung fossiler Energieformen ist mit einer Erhöhung der atmosphärischen CO₂-Konzentrationen verbunden. Da CO₂ für die Wärmeabstrahlung wenig durchlässig ist, steht CO₂ zusammen mit anderen Treibhausgasen (besonders Methan) in Verdacht, für die globale Erwärmung verantwortlich zu sein.

28.2 Schwefelwasserstoff (Jauchegase)

28.2.1 Allgemeines

Schwefelwasserstoff (H₂S) ist die giftigste Komponente von Jauchegas. H₂S riecht intensiv nach faulen Eiern und ist bedeutend schwerer als die Luft, reichert sich daher in Kanälen und Gruben an. Die geruchliche Warnwirkung ist nur bei relativ geringen H₂S-Konzentrationen gegeben, höhere Konzentrationen (ab 150 ppm in der Atemluft) lähmen die Geruchsrezeptoren und können nicht mehr wahrgenommen werden. Typisch sind deshalb Reihenvergiftungen: Ein Bewusstloser soll aus einem H₂S-enthaltenden Raum geholt

werden, der zur Rettung Nachsteigende erliegt ebenfalls und ein Dritter unternimmt den nächsten Versuch. Die minimal toxische Dosis für chronische Vergiftungen liegt bei 10 - 20 ppm.

28.2.2 Ursachen der Vergiftung

Die aus veterinärmedizinischen Sicht wichtigste Quelle von H₂S ist die bakterielle Zersetzung von schwefelhaltigen Proteinen in der Jauche. Es ist daher auf eine optimale Stallhygiene zu achten, um toxische Konzentration von H₂S in der Stallluft zu verhindern.

28.2.3 Toxische Wirkung

Die Wirkungen von H₂S lassen sich durch seine chemischen Eigenschaften erklären. Als Säure hat H₂S eine Reizwirkung, womit lokale Irritationen an den Schleimhäuten bis hin zu einem Lungenödem auftreten. Als Reduktionsmittel inaktiviert H₂S eisenhaltige Enzyme, wobei die Hemmung von Cytochromoxidasen zur Stilllegung der mitochondrialen Atmungskette führt. Schliesslich resultiert eine Lähmung des Atemzentrums.

28.2.4 Klinische Symptome und Diagnose

Die Vergiftung ist gekennzeichnet durch Apathie, Dyspnoe, Husten, Lacrimation, Nasenausfluss, Keratokonjunctivitis, Cyanose, Hyperästhesie, Krämpfe und plötzlichem Tod. H₂S kann in der Umgebungsluft oder im Tierkörper nachgewiesen werden. Letzteres ist nur am frisch verendeten Tier möglich, da durch Verwesung ebenfalls Schwefelwasserstoff entsteht.

28.2.5 Therapie

Als wichtigste Massnahme steht die sofortige Zufuhr von Frischluft im Vordergrund.

29 Giftige Tiere

Die Problematik der Tiergifte soll hier an Hand der relevanten einheimischen Spezies illustriert werden.

29.1 Amphibien

Praktisch alle Amphibien sezernieren Wirkstoffe, die als Abwehrsubstanzen gegen Mikroorganismen und natürliche Feinde benutzt werden. Toxisch wirken vor allem biogene Amine, membranschädigende Peptide, neurotoxische Alkaloide (z.B. das von Salamandern ausgeschiedene Samandarin) sowie Steroide mit digitalisähnlicher Wirkung. Diese Gifte werden in den über die Körperoberfläche verteilten Hautdrüsen produziert. Vergiftungsfälle treten besonders auf, wenn Hunde mit einem Salamander, einer Kröte oder einem Molch spielen oder diese verschlucken. Folgende Spezies können für Kleintiere gefährlich sein: Alpensalamander (*Salamandra atra*), Feuersalamander (*S. salamandra*), Erdkröte (*Bufo bufo*), Kreuzkröte (*B. calamita*), Wechselkröte (*B. viridis*), Teichmolch (*Triturus vulgaris*), Bergmolch (*T. alpestris*), Fadenmolch (*T. helveticus*) und Kammmolch (*T. cristatus*). Auch der Laich dieser Tiere ist giftig. Die Symptomatik ist in Abhängigkeit der aufgenommenen

Spezies sehr variabel und reicht von gastrointestinalen Irritationen, Hornhauttrübungen, Ataxie, Krämpfen bis hin zu Atemlähmung.

29.2 Giftschlangen

Schlangen produzieren ihr Gift in spezialisierten Speicheldrüsen. Beim Biss drückt die Kiefermuskulatur die Giftdrüsen aus, und das Sekret tritt durch den Giftzahn in die Wunde. Die Viperiden der alten Welt, zu denen auch die einheimische Kreuzotter (*Vipera berus*) und die im südlichen Europa vorkommenden *V. aspis* und *V. ammodytes* gehören, sezernieren hauptsächlich gewebserstörende Hyaluronidasen, Phospholipasen und Proteasen. Die Kreuzottern produzieren nur wenig Gift und können höchstens für Kleintiere gefährlich sein. Viperngifte lösen drei Symptomkomplexe aus, nämlich Gerinnungsstörungen, die sich als Thrombose und Verbrauchskoagulopathie äussern, Kreislaufschock und lokale Gewebsschädigung. Gegen die disseminierte intravasale Gerinnung erfolgt der Zusatz von Heparin zur Infusionslösung. Für die Schockbehandlung siehe Kap. 17. Die lokale Gewebsschädigung führt zu Schwellungen und Schmerzen, die mit Corticosteroiden, Antihistaminica, Analgetika und Antibiotica behandelt werden. Falls die Spezies der Giftschlange bekannt ist, kann nach intrakutaner Verträglichkeitsprüfung ein entsprechendes Antiserum i.m. verabreicht werden.

29.3 Insekten und Spinnentiere

Die Raupen des Eichenprozessionsspinners (*Thaumetopoea processionea*) führen bei Berührung zu Juckreiz, Konjunktivitis und Reizung der Atemwege bis hin zum Erstickungstod. Diese Raupen besitzen neben den üblichen langen Haaren noch eine Vielzahl kurzer, hohler Brennhaare, deren Kanal mit einer Drüsenzelle in Verbindung steht. Diese Brennhaare brechen bei Berührung leicht ab, bohren sich in die Haut oder Schleimhaut ein und geben dort ihren Inhalt ab. Die Reizwirkung entsteht z.T. durch das in den Haaren enthaltene Enzym Phospholipase A₂, welches durch Abspaltung der Arachidonsäure zur Prostaglandinbildung führt. Harmlos ist hingegen das Gift des Europäischen Skorpions (*Euscorpis italicus*), welches u.a. aus Serotonin und Histamin besteht. Mögliche Symptome sind leichte Schwellung und Schmerzen sowie Hautrötung an der Einstichstelle. Das Giftgemisch der Hymenopteren (Bienen, Wespen, Hummeln und Hornissen) enthält biogene Amine, membranschädigende Peptide, neurotoxische Proteine sowie Hyaluronidasen und ebenfalls Phospholipase A₂. Eine lebensbedrohende Gefährdung besteht nur bei Auslösung von allergischen Reaktionen (für die Behandlung des anaphylaktischen Schocks siehe Kap. 16). Der in der Haut steckende Bienenstachel kann vorsichtig mit einer Pinzette entfernt werden, ohne auf den daranhängenden Giftsack zu drücken. Rasche Kühlung durch kaltes Wasser oder Eis verzögert die weitere Aufnahme des Insektengiftes im betroffenen Körperteil. Ferner spricht die lokale Reaktion an der Einstichstelle auf Glucocorticoidsalben an. Wenn eine Biene oder Wespe in den Rachen oder Hals sticht, kommt es oft zu Schwellungen, die zu Atemnot führen können. In diesen Fällen wird mit Antihistaminica und Corticosteroiden behandelt.