

# Toxine

## Biogene Gifte und potenzielle Kampfstoffe

### Zusammenfassung

Toxine sind biogene, nicht vermehrungsfähige Substanzen, die eine schädigende Wirkung auf andere Organismen ausüben. Sie sind neben den Bakterien und Viren die dritte große Gruppe der B-Kampfstoffe. Durch das verstärkte Medieninteresse an B-Kampfstoffen sind auch Toxine als potenzielle Stoffe für militärische oder terroristische Anschläge diskutiert worden. Aufgrund ihrer Eigenschaften liegen Toxine in einem Grenzbereich zwischen chemischen und biologischen Kampfstoffen. Sie haben eine hohe Relevanz als Kampfstoff oder Terrorwaffe. Der Artikel gibt einen Überblick über die Systematik dieser Substanzklasse und stellt exemplarisch einige oft genannte Vertreter vor. Durch den missbräuchlichen Einsatz der modernen Biotechnologie und Gentechnik ist es bereits jetzt zur Entwicklung neuartiger B-Kampfstoffe und damit zu einer Verschiebung des Spektrums möglicher B-Kampfstoffe gekommen.

### Schlüsselwörter

Toxin · Bioregulator · B-Kampfstoff

### ***Dosis sola fecit venenum – Allein die Dosis macht ein Gift (Paracelsus, 1493–1541)***

Unter dem Begriff Toxin versteht man eine biogene Substanz, die auch in geringen Mengen eine schädigende Wirkung auf andere Organismen ausüben kann. Der Begriff des biogenen Giftes, der oft fälschlich synonym mit Toxin verwandt wird, beschreibt hingegen ein Gemisch von verschiedenen Substanzen, die in ihrer Gesamtheit eine toxische Wirkung haben. Obwohl die Produktion und Bereitstellung eines Toxins für einen Organismus einen gewissen Aufwand bedeutet, ist der Nutzen für den Produzenten in der Regel hoch. So können Toxine beispielsweise passiv als Fraßschutz wirken (z. B. Amanitine und Phalloidine des Grünen Knollenblätterpilzes *Amanita phalloides*) oder aktiv zum Angriff verwendet werden (z. B. Conotoxine der Kegelschnecken *Conus sp.*).

Auch ohne Kenntnis des genauen Wirkmechanismus hat es der Mensch in seiner Entwicklungsgeschichte stets verstanden, gefährliche Gifte zu meiden oder zu seinem eigenen Nutzen, z. B. zur Jagd, als Rausch- oder Heilmittel, einzusetzen. Auf die frühe Verwendung dieser Stoffe als Pfeilgift kann man aus dem griechischen Wort Toxikon [τοξικον = (Gift-)Pfeil] schließen, von dem sich auch die Begriffe Toxin und Toxikologie ableiten. Aus der Definition des Begriffs Toxin ist ersichtlich, dass sich diese Gruppe einzig durch ihre schädigende Wirkung, nicht aber durch chemische Struktur, Herkunft oder Wirkmechanismus definiert. Entsprechend inhomogen und umfassend ist die Gruppe. Sie umfasst niedermolekulare Alkaloidtoxine mit einem Molekulargewicht von unter

150 ebenso wie Proteintoxine mit einem Molekulargewicht von über 150.000. Nahezu alle Arten organischer funktioneller Gruppen können bei Toxinen vorkommen, selbst organische Fluorverbindungen wurden bereits entdeckt [1].

Nur von einer sehr geringen Anzahl der Toxine sind Wirkungsmechanismen oder Struktur-Wirkungs-Beziehungen genau bekannt, zumal die Wirkung der Toxine oftmals durch Begleitsubstanzen potenziert wird, deren Identität und Zusammenspiel schwer zu analysieren ist. Für das Verständnis der toxischen Wirkung ist es aber wichtig zu wissen, dass sich viele Toxine im Verlauf der Evolution durch das Wechselspiel zwischen einer Steigerung der Wirkung durch ungerichtete Mutation und der Anpassung des Abwehrsystems des Zielorganismus zu hochtoxischen Substanzen mit hochspezifischen Wirkungsmechanismen entwickelt haben. Bei den Proteintoxinen, deren molekulare Wirkungsmechanismen erst langsam aufgeklärt werden, ist diese Entwicklung besonders weit fortgeschritten. Als Folge ist die letale Toxizität von manchen Toxinen um mehrere Größenordnungen höher als die der giftigsten synthetischen Substanzen (Tabelle 1).

### **Toxine als potenzielle B-Kampfstoffe**

Nach den Anthraxanschlägen im Herbst 2001 in den USA und dem nachfolgen-

© Springer-Verlag 2003

Dr. rer. nat. H. Russmann  
Wehrwissenschaftliches Institut  
für Schutztechnologien – ABC-Schutz,  
Humboldtstraße 1, 29633 Munster/Oertze  
E-Mail: heikorussmann@bwv.org

H. Russmann

## Toxins. Biogenic substances and potential threat agents

### Abstract

Toxins are nonreplicating substances of biological origin, which have an adverse effect on other organisms. Besides to bacteria and viruses, they are the third group of biological agents that are widely discussed as potential threat agents for military or terrorist use. Due to their properties, toxins are on the borderline between chemical and biological agents and are highly relevant as threatening agents. This article will give a brief overview on the systematics of toxins and highlights some frequently mentioned examples. By the illicit use of modern genetic engineering and biotechnology, new biological agents have been developed, thus changing the spectrum of possible threat agents.

### Keywords

Toxin · Bioregulator · Mid-spectrum agent · Biological agent

## Leitthema: Biologische Sicherheit

Tabelle 1

### Vergleich der Toxizität von verschiedenen biogenen und synthetischen Toxinen bei Mäusen. (Aus [6])

Biogene Substanzen	Toxizität (LD <sub>50</sub> ) [µg/kg]	Produzent
Botulinumtoxin	0,001	Bakterium
Shigatoxin	0,002	Bakterium
Tetanustoxin	0,002	Bakterium
Abrin	0,04	Pflanze
Diphtheriatoxin	0,1	Bakterium
Maitotoxin	0,10	Algen
Palytoxin	0,15	Weichkoralle
Textilotoxin	0,6	Schlange
Perfringenstoxine	0,1–5	Bakterium
Batrachotoxin	2,0	Pfeilgiftfrösche
Ricin	3,0	Pflanze
α-Conotoxin	5,0	Kegelschnecken
Taipotoxin	5,0	Schlange
Tetrodotoxin	8,0	Pufferfische
α-Tityustoxin	9,0	Skorpion
Saxitoxin	10,0	Algen
Staphylococcus aureus Enterotoxin B	27,0	Bakterium
Microcystine	50,0	Cyanobakterien
T-2-Toxin	1.210	Schimmelpilze
Synthetische Substanzen zum Vergleich		
VX	15,0	Nervenkampfstoff
Soman	64,0	Nervenkampfstoff
Sarin	100,0	Nervenkampfstoff

den Medieninteresse an Massenvernichtungswaffen ist besonders die Gruppe der biologischen Kampfstoffe in den Mittelpunkt der Berichterstattung gerückt. Vielfach wurde über den möglichen Einsatz dieser Waffen durch Staaten, terroristische Gruppen oder Einzeltäter diskutiert. Biologische Kampfstoffe wurden bereits durch die Genfer Konvention von 1925 völkerrechtlich geächtet. Das B-Waffenübereinkommen von 1972 [2], das von nahezu allen Staaten der Welt unterzeichnet wurde, verbietet die Entwicklung, Herstellung und Lagerung solcher Waffen. Die aus diesen Verträgen abgeleitete Sicherheit ist aber trügerisch, da eine Überwachung der Einhaltung nicht vorgesehen war und sich gezeigt hat, dass selbst Unterzeichnerstaaten Programme zur Herstellung von biologischen Waffen unterhalten [3, 4]. Terroristische Gruppen und Einzeltäter entziehen sich ohnehin völkerrechtlichen Vereinbarungen und lassen sich auch durch nationale Gesetze nur unzureichend abschrecken. Der vereinzelt Einsatz von biologischen Agenzien bei Anschlägen durch Einzeltäter oder

durch kriminelle Gruppen sowie der Rincfund im Januar diesen Jahres in London zeigen dies deutlich [4, 5].

### **Die Toxizität ist ein wichtiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die militärische Relevanz eines Toxins**

Die B-Kampfstoffe lassen sich in 3 große Gruppen einteilen: 2 beinhalten infektiöse und vermehrungsfähige Mikroorganismen – die Bakterien und die Viren –, die Erkrankungen bei Menschen, Tieren oder Pflanzen hervorrufen können. Die dritte Gruppe umfasst die Toxine, die nach den Definitionen der internationalen Abkommen mit zu den biologischen Kampfstoffen gezählt werden. In Bezug auf ihre Eigenschaften liegen die Toxine in einem Grenzbereich zwischen den chemischen und den „klassischen“ biologischen Kampfstoffen [6]. Im militärischen Umfeld werden kampfstoffrelevante Toxine daher oft auch als „mid spectrum agents“ bezeichnet, wodurch ihre ambivalente Stellung innerhalb der

Tabelle 2

### Vergleich der Eigenschaften von Toxinen mit den Eigenschaften der „klassischen“ B-Kampfstoffe (Bakterien, Viren) und der chemischen Kampfstoffe

Vorkommen	Klassische B-Kampfstoffe Natürlich	Toxine Natürlich	C-Kampfstoffe Anthropogen
Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe	Frei (Nähmedien, Fermentatoren, z.T. Starterkulturen)	Frei	Überwacht und gesetzlich reglementiert
Produktion	Bei Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen sehr aufwändig	Leicht bis schwer (abhängig vom Toxinproduzenten und technischem Stand)	In großem Maßstab möglich
Möglichkeiten der verdeckten Produktion	Dual-use leicht möglich (Biotechnologie)	Dual-use leicht möglich (Biotechnologie)	Dual-use begrenzt möglich
Nachweismöglichkeiten	Klassische Mikrobiologie, Immunologie, molekulargenetische Verfahren	Biochemische Analytik, z.T. Immunologie	Chemische Analytik
Wirkmechanismus	Infektion	Toxische Wirkung	Toxische Wirkung
Einsetzen der Wirkung	Tage bis Wochen	Minuten bis Stunden	Minuten bis Stunden
Vermehrungsfähigkeit	Vermehrungsfähig	Nicht vermehrungsfähig	Nicht vermehrungsfähig
Mögliche Applikation	Inhalativ, oral	Inhalativ, oral, teilweise dermal	Inhalativ, oral, dermal
Aussehen und Flüchtigkeit	Feststoff, nicht flüchtig	Feststoff, nicht flüchtig	Gasförmig bis fest, teilweise flüchtig

Kampfstoffe angedeutet werden soll (Tabelle 2).

Die Toxizität ist ein wichtiges, wenn auch kein hinreichendes Kriterium für die militärische Relevanz eines Toxins [7, 8]. Bestimmte Toxine haben eine geringe Letalität, rufen aber so unerträgliche Vergiftungserscheinungen hervor, dass man durch die demoralisierende Wirkung und die Bindung von Personal zur Betreuung der Vergifteten einen großen taktischen Vorteil erzielen kann. Zu den anderen Kriterien, die u. a. in eine Bewertung mit einfließen, zählen:

- Verfügbarkeit des Toxins. In diesem Zusammenhang stellen sich 2 Fragen: 1. Lässt sich das Toxin in großen Mengen herstellen? Zum Beispiel ist Palytoxin, ein Toxin, das von Weichkorallen (*Palythoa* spp.) produziert wird, zwar hochtoxisch, eine Kultivierung dieser Koralle in größerem Maßstab wäre aber unrealistisch. 2. Ist der Produzent (produzierende Organismen) leicht verfügbar? Die relativ gesehen häufige Verwendung von Ricin als potenzieller B-Kampf-

stoff ist z. B. in erster Linie durch die weltweite Verbreitung des pflanzlichen Produzenten *Ricinus communis* und den dadurch bedingten einfachen und unauffälligen Zugriff auf das Toxin zu erklären.

- Stabilität des Toxins. Hier sind ebenfalls 2 Fragen zu beantworten: 1. Ist das Toxin nach seiner Aufreinigung lagerstabil? Bei einigen Toxinen ist nämlich die Inaktivierungsrate nach der Isolierung so hoch, dass eine längere Lagerung bei Raumtemperatur nicht möglich ist. 2. In welchem Maße wird das Toxin während der Ausbringung inaktiviert? Während und nach der Ausbringung ist der Kampfstoff den Umweltbedingungen (z. B. UV-Strahlung, Temperatur) ausgesetzt, wodurch es zu einer Inaktivierung kommen kann.

Das sicherste Kriterium zur Beurteilung der militärischen Relevanz eines Toxins ist jedoch die Kenntnis von Programmen eines potenziellen Angreifers. Im Rahmen der UNSCOM-Inspektionen nach dem Golfkrieg 1991 stieß man im

Irak auf Programme zur Herstellung von B-Waffen, u. a. basierend auf Botulinumtoxin, Ricin und Aflatoxinen [3]. Dennoch ist zu erwarten, dass Toxine eher bei Anschlägen und Terrorakten von Einzeltätern oder Gruppen in kleinerem Maßstab eingesetzt werden, da sie in der Regel leicht verfügbar sind und mit geringem technischen Know-how hergestellt werden können. Angaben zur Präparation von Toxinen mit improvisierten Mitteln sind selbst im Internet in großer Zahl zu finden. Für einen Staat, dem die Einhaltung der völkerrechtlichen Verträge gleichgültig ist, könnte es hingegen vorteilhafter sein, trotz des erforderlichen höheren technischen Aufwands, chemische oder mikrobiologische Kampfstoffe herzustellen, da diese in ihrer Wirksamkeit Vorteile bieten. Hier wäre der einzige Vorteil der Toxine, dass Infektionen der eigenen Bevölkerung oder Truppe nicht möglich sind. Wenn man alle oben genannten Kriterien konservativ bewertet und wichtet, erhält man eine Liste mit den wahrscheinlichsten B-Kampfstoffen, die sich in Veröffentlichungen z. B. als sog. „dirty dozen“ finden (Tabelle 3). Beim Vergleich verschiedener Listen erkennt man, dass dort kaum Variationen von Kampfstoffen festzustellen sind [7, 9].

Ursprünglich wurden Toxine ausschließlich aus lebenden Organismen isoliert. Inzwischen ist für niedermolekulare Toxine die Herstellung durch chemische oder biochemische Syntheseverfahren denkbar. Die In-vitro-Synthese von Polypeptiden ist heute Stand der Technik. Damit ist die Herstellung von Peptidtoxinen und Bioregulatoren, deren Gewinnung aus den ursprünglichen Produzenten nicht lohnend gewesen wäre, auch in größeren Mengen möglich geworden. Die Gentechnik hat zudem die Möglichkeiten eröffnet, Peptide und hochmolekulare Proteintoxine durch Klonierung hochrein und in größerem Maßstab herzustellen. Durch diese Technologien, die inzwischen praktisch weltweit verfügbar sind, könnten Toxine, die zurzeit noch von untergeordneter Bedeutung sind, zukünftig an Bedeutung gewinnen.

### Toxinproduzenten und Wirkmechanismen

Eine systematische Einteilung der Toxine kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen:

Tabelle 3  
Beispiel einer Liste der „dirty dozen“ der biologischen Kampfstoffe. (Aus [9])

Bakterien	Viren	Toxine
Milzbrand	Pocken	Botulinumtoxine
Pest	Virale Enzephalitis (z. B. VEE)	Ricin
Tularämie	Virale hämorrhagische Fieber	Staphylokokken
Rotz und Meliodose	(z. B. Marburg-Krankheit)	Enterotoxin B (SEB)
Brucellose		
Q-Fieber		

- ▶ auf Basis des produzierenden Organismus (z. B. Algentoxin, bakterielles Toxin),
- ▶ auf Basis des Wirkungsprinzips (z. B. Neurotoxin, Hepatotoxin) oder
- ▶ auf Basis der chemischen Struktur (z. B. Proteintoxin, Polyethertoxin).

Die folgende Darstellung orientiert sich am erstgenannten Kriterium, d. h., sie erfolgt anhand der Organismen, die die Toxine erzeugen.

**Bakterielle Toxine**

Die wirksamsten Toxine werden von Bakterien produziert (Tabelle 1, 4). Bei den bakteriellen Toxinen unterscheidet man zwischen den zellwandgebundenen Endotoxinen, bei denen es sich um Lipopolysaccharide handelt, und den Exotoxinen, die in das umgebende Medium sezerniert oder bei der Zellyse freigesetzt werden. Bei den Exotoxinen han-

delt es sich in der Regel um Peptide oder Proteine.

**Die wirksamsten und giftigsten Toxine werden von Bakterien produziert**

Von Bakterien produzierte Toxine spielen bei einer Reihe von Infektionskrankheiten eine wichtige Rolle, wobei die Toxine oft das typische Krankheitsbild verursachen und die Krankheitswirkung verstärken. So wird das typische Krankheitsbild des Wundstarrkrampfs (Erreger: *Clostridium tetani*) durch das freigesetzte, hochwirksame Tetanustoxin verursacht. Da es bei einer Behandlung mit Antibiotika zu einer verstärkten Freisetzung des Toxins durch Zellyse kommen würde, zielt die Therapie in erster Linie auf das Abfangen des Toxins durch Gabe von Antitoxin und auf die Linderung der Symptome.

Auch bei Milzbrand (Erreger: *Bacillus anthracis*), Cholera (Erreger: *Vibrio cholerae*) und Gasbrand (Erreger: *Clostridium perfringens*) werden die typischen Krankheitsbilder durch die bakteriellen Toxine verursacht.

Viele bakterielle Toxine, die von Lebensmittelkeimen produziert werden, haben eine hohe Relevanz in der Lebensmittelhygiene, wobei die Vergiftung hierbei nicht als Folge einer Infektion, sondern als Folge einer Aufnahme der Toxine über die kontaminierte Nahrung zu sehen ist. Zwei Vertreter, die auch im Zusammenhang mit einer potenziellen militärischen oder terroristischen Bedrohung oft genannt werden, möchte ich exemplarisch vorstellen.

**Botulinumtoxine.** Die giftigsten bekannten Substanzen sind die Botulinumtoxine, die von dem grampositiven, anaeroben und Sporen bildenden bakteriellen Erreger *Clostridium botulinum* gebildet werden. Botulinumtoxine sind Neurotoxine, die die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin hemmen. Man unterscheidet verschiedene Subtypen des Toxins (A bis G), die sich chemisch und in Bezug auf die Verbreitung und den Lebensraum des Produzenten unterscheiden. Auf Basis der in Tierexperimenten ermittelten Toxizitätswerte ergibt sich, dass theoretisch 1 g Botulinumtoxin ausreichen würde, um mehr als 10 Millionen Menschen zu töten. Damit ist Botulinumtoxin etwa 100.000-mal wirksamer als der Nervenkampfstoff Sarin [10, 11]. Trotz der extremen Toxizität werden Botulinumtoxine in der

Tabelle 4  
Zuordnung von Toxinproduzenten zu Toxizitätsklassen. In jeder Kategorie ist die Anzahl der Toxine angegeben. (Nach [6])

Toxinproduzent	Extrem toxisch (LD50 < 0,025 µg/kg)	Hochtoxisch LD50 0,025–2,5 µg/kg)	Mäßig toxisch (LD50 > 2,5 µg/kg)	Summe
Bakterien	17	12	>20	>49
Pflanzen		5	>31	>36
Pilze			>26	>26
Marine Organismen		>46	>65	>111
Schlangen		8	>116	>124
Algen		2	>20	>22
Insekten			>22	>22
Amphibien			>5	>5
Summe	17	>73	>305	>395

Augenheilkunde und in der Kosmetik zur Glättung von Falten in entsprechend geringen Dosen eingesetzt.

Das Bakterium kommt ubiquitär vor. Sein natürliches Reservoir ist der Boden, in dem es in Sporenform ruht. Bei günstigen, anaeroben Bedingungen, wie z. B. in unzureichend konservierten Lebensmitteln, kann es zu einer starken Vermehrung des Bakteriums und zur Freisetzung des Toxins kommen. Die Sporen werden auch bei Temperaturen von 100°C nicht abgetötet, ein niedriger pH-Wert hemmt jedoch das Wachstum des Bakteriums. Daher wird Gemüse zum Konservieren oft neben dem Erhitzen zusätzlich angesäuert.

**Enterotoxine.** Die Toxine von *Staphylococcus aureus*, eines grampositiven, fakultativ pathogenen und fakultativ anaeroben Bakteriums, sind Enterotoxine, die sich bevorzugt in kontaminierten Lebensmitteln bilden. Es sind bisher 10 verschiedene Subtypen des Toxins beschrieben worden. Die Wirkung der Toxine ist sehr komplex und beinhaltet u.a. eine Überstimulierung von T-Zellen und die Überproduktion von Cytokinen. Derartige Substanzen, zu denen auch das Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB) zählt, werden auch als Superantigene bezeichnet. Die Aufnahme von 20–25 µg SEB ruft beim Menschen noch deutliche, fast unerträgliche Vergiftungssymptome mit Krämpfen und Erbrechen hervor, die mitunter mehrere Tage anhalten können [12]. Letale Vergiftungen sind hingegen selten.

Das Bakterium ist ubiquitär und wird in hohen Keimzahlen auf Schleimhäuten (besonders Nasenvorhof) und auf der Haut gefunden. Kontaminationen bei der Lebensmittelverarbeitung können auch über Insekten (z. B. Fliegen, Schaben) erfolgen. Die Enterotoxine sind hitzestabil und lassen sich durch Abkochen nicht inaktivieren. Selbst mehrminütiges Autoklavieren bei 121°C führt zu keiner vollständigen Inaktivierung der Toxine [13, 14].

### Mykotoxine

Bei den Mykotoxinen handelt es sich um niedermolekulare sekundäre Stoffwechselprodukte, die besonders von Schimmelpilzen während ihres Wachstums gebildet werden. Die Vermeidung einer Kontamination von Nahrungs- und Fut-

termitteln durch Mykotoxine ist besonders wichtig, da viele neben der akuten Toxizität eine hohe chronische Toxizität oder Kanzerogenität besitzen (z. B. die Aflatoxine von *Aspergillus sp.*). Viele Mykotoxine sind hitzestabil und werden selbst beim Rösten von Nahrungsmitteln nicht vollständig inaktiviert. Die Toxinbildung durch parasitäre Pilze erfolgt entweder bereits während des Pflanzenwachstums (z. B. Mutterkorn durch *Claviceps purpurea*) oder erst bei der anschließenden Lagerung (z. B. Aflatoxine oder Trichothecene u. a. durch *Fusarium sp.*) [15].

**Trichothecene.** Im militärischen Umfeld haben die sog. mikrozyklischen Trichothecene, die u. a. von *Fusarium sp.* produziert werden, eine gewisse Bedeutung erlangt. Zu ihnen zählen u. a. das T-2-Toxin, HT-2-Toxin, Desoxinivalenol (DON) oder Diacetoxyscirpienol (DAS) [16]. Fusarientoxine gelten als die Ursache der so genannten alimentären toxischen Aleukie (ATA). Zu Beginn der 1980er-Jahre wurden aus Flüchtlingscamps im Grenzgebiet von Thailand und Kambodscha ungeklärte Vergiftungsfälle gemeldet. Nach Zeugenaussagen hätten dort zuvor Flugzeuge eine gelbe Flüssigkeit versprüht (yellow rain). Untersuchungen von Proben brachten widersprüchliche Ergebnisse. 1981 beschuldigte die US-Regierung die von der Sowjetunion unterstützten Truppen hätten Trichothecene als biologischen Kampfstoff eingesetzt. Auch wenn dieser Vorwurf nie belegt werden konnte und es Hinweise auf natürliche Quellen des gelben Niederschlags gibt, führten diese Zwischenfälle weltweit zu verstärkter Abwehrforschung auf diesem Gebiet [17]. Die Trichothecene nehmen eine gewisse Sonderrolle bei den Toxinen ein, da sie, ähnlich den chemischen Kampfstoffen, dermal wirksam sind.

**Aflatoxine.** Die Aflatoxine sind eine Gruppe von ca. 20 chemisch nah verwandten Mykotoxinen, die von verschiedenen *Aspergillus*-arten (besonders *Aspergillus flavus*) produziert werden. Ihre Toxizität resultiert aus der Wechselwirkung mit DNA, wobei es über die intermediäre Bildung von Epoxiden zu einer Alkylierung der DNA kommt. Sie zeigen bei chronischer Exposition eine hohe Mutagenität, Hepatokanzerogenität und Teratogenität und zählen mit zu

den stärksten Leberkarzinogenen überhaupt. Für Aflatoxine gilt daher in Deutschland seit dem März 1977 die so genannte Aflatoxinverordnung, die gesetzlich zulässige Höchstmengen in Nahrungsmitteln festlegt.

### Aflatoxine zählen zu den stärksten Leberkarzinogenen

Bis zum Golfkrieg 1991 wurde den Aflatoxinen keine große militärische Bedeutung beigemessen. Erst als man im Rahmen der UNSCOM-Inspektionen auf die Herstellung von größeren Aflatoxinmengen für die Produktion von B-Waffen stieß, änderte sich diese Einschätzung [3]. Bis heute ist jedoch unklar, warum der Irak gerade dieses eher chronisch wirkende Mykotoxin für die B-Waffenproduktion auswählte.

### Algentoxine

Die Algen- oder Phycotoxine sind Stoffwechselprodukte, die von marinen und limnischen Algen gebildet werden.

**Saxitoxin.** Von militärischer Bedeutung ist besonders das Saxitoxin, das zusammen mit Ricin in das C-Waffenübereinkommen [18] aufgenommen wurde. Saxitoxin ist ein niedermolekulares, hitzeresistentes Neurotoxin, das mehrheitlich von marinen Algen (Dinoflagellaten, besonders *Protogonyaulax sp.*) produziert wird. Es zählt zu der Gruppe der PSP (paralytic shellfish poisons, paralytisch wirkende Muschelgifte), da es sich über die Nahrungskette in Muscheln, Schnecken und Fischen anreichert und bei Algenblüten ganze Muschelernten hochgradig kontaminieren kann. Vergiftungen beginnen üblicherweise mit einem Taubheitsgefühl im Mundraum und in den Finger- und Zehenspitzen. Später kommt es zu Gefühlosigkeit und Lähmungen in weiteren Körperpartien bis hin zu tödlichen Atemlähmungen.

**Tetrodotoxins.** Saxitoxin wirkt postsynaptisch durch reversible Blockade der Natriumkanäle, ohne aber die Kaliumkanäle zu beeinflussen, wodurch die Reizübertragung behindert wird. Dieser Wirkungsmechanismus entspricht dem des Tetrodotoxins, eines chemisch nicht verwandten Bakterientoxins. Das Tetrodotoxin findet sich in verschiedenen

Meerestieren wieder, wobei es entweder von den Bakterien direkt im Körper erzeugt oder über die Nahrungskette angereichert wird. Es ist in hoher Konzentration in Gallenblase, Leber, Haut, Ovarien bzw. Testes von Kugelfischen (z. B. *Fugu sp.*) vorhanden. Das Toxin hat eine gewisse Berühmtheit erlangt, da das tetradotoxinarme Muskelfleisch der Kugelfische in Japan als Delikatesse gilt und es beim unsachgemäßen Umgang mit den Fischen immer wieder zu tödlichen Vergiftungen kommt. Daher ist dort für die Zubereitung dieser Fische eine langjährige Ausbildung und besondere Genehmigung erforderlich.

### Pflanzentoxine

Pflanzen- oder Phytotoxine sind die mit Abstand größte und für den Menschen wahrscheinlich wichtigste Gruppe von Toxinen. Auch wenn viele Pflanzentoxine nur mäßig toxisch sind, so zählt die Kenntnis und Weitergabe des Wissens über giftige, pflanzliche Nahrungsmittel wahrscheinlich mit zu den wichtigsten Teilen eines Sozialsystems bei Tieren und Menschen. Schon im Altertum wurden Pflanzenteile und -extrakte als Gifte gezielt eingesetzt (z. B. Coniin im „Schierlingsbecher“ bei der Vergiftung von Sokrates, Verwendung von Strychnin aus *Strychnos sp.* als Pfeilgift) [19].

**Ricin.** Eines der im Zusammenhang mit B-Kampfstoffen und terroristischen Gruppen am häufigsten genannten Toxine ist das Ricin, das vom Wunderbaum *Ricinus communis* produziert wird [20]. Ricin hemmt durch Inaktivierung der Ribosomen die intrazelluläre Proteinsynthese. Wegen des enzymatischen Charakters des Toxins wird vermutet, dass nach erfolgter Translokation ein einziges Molekül des Ricins im Zytosol unweigerlich zum Zellniedergang führt. Chemisch und vom Wirkprinzip nahe verwandt ist das Abrin der Paternostererbse *Abrus precatorius*, das eine noch höhere Toxizität hat als Ricin. Ricin ist in hohen Konzentrationen im Pressrückstand von Rizinus Samen aus der Rizinusölgewinnung zu finden. Da der Rizinusanbau in vielen tropischen und subtropischen Ländern einen wichtigen Wirtschaftszweig darstellt, ist eine kaum kontrollierbare Verfügbarkeit von Ricin in großen Quantitäten allein über diesen Produktionsrückstand gegeben.

Ricin erlangte traurige Berühmtheit, als am 11. September 1978 der bulgarische Dissident Georgi Markow in London ermordet wurde. Beim Warten auf einen Bus wurde Markow, der inzwischen als unbequemer Reporter für mehrere Radiostationen arbeitete, eine winzige durchbohrte Kugel fast unbemerkt mit einem Regenschirm injiziert. In der Bohrung befand sich weniger als 0,5 mg Ricin. Markow kam bereits nach einigen Stunden in ärztliche Behandlung. Aufgrund der Symptomatik wurde eine Blutvergiftung vermutet. Er verstarb wenige Tage später. Erst bei der Autopsie fiel einem Pathologen die winzige Kugel auf. Dass der Anschlag am Geburtstag des damaligen bulgarischen Staatsoberhauptes Todor Zhivkov stattfand, war sicherlich kein Zufall.

Neben dem Nachweis, dass Ricin im Irak zur Herstellung von B-Waffen verarbeitet wurde, gibt es eine Vielzahl von Berichten über den Einsatz oder die Herstellung dieses Toxins [4]. So wurde 1993 ein amerikanischer Extremist beim Versuch, ca. 130 g Ricin nach Kanada zu schmuggeln, aufgegriffen. Im November 2001 wurde in Kabul ein Handbuch von El Kaida mit Hinweisen zur Präparation des Toxins gefunden. Im Januar 2003 wurden in London in der Wohnung einer islamischen Gruppe Algerier ein Labor zur Ricinherstellung sowie Reste des Toxins gefunden [5].

### Tierische Gifte

Im Zusammenhang mit tierischen Giften denken wir gewöhnlich an Tiere, wie z. B. Skorpione, die uns vor einem näheren Kontakt zurückschrecken lassen und eine fast instinktive Abscheu erregen. Prinzipiell unterscheidet man zwischen aktiv giftigen Tieren mit einem Giftapparat und passiv giftigen Tieren. Viele Tiere haben im Verlauf der Evolution Toxingemische entwickelt, die im Hinblick auf einen besonderen Einsatz optimiert sind. Während manche Tiere ihre Gifte streng zu defensiven Zwecken einsetzen (z. B. Bienen), nutzen andere ihr Gift auch für die Jagd auf Beutetiere (z. B. Spinnen und Schlangen). Nur sehr wenige Tiere entwickeln Gifte in so großer Menge, dass sie sich auch für den Einsatz als Terrorgift oder gar als militärisch nutzbares Toxin eignen. Manche Gifte sind zudem nur parenteral oder nach einer Injektion in die Blutbahn wirksam,

d.h. sie zeigen, enteral oder dermal appliziert, keinerlei Wirkung [21].

Auffällig und charakteristisch für diese Toxingruppe ist, dass sich unter ihnen eine große Zahl von Protein- oder Peptidtoxinen mit z. T. relativ kurzen Aminosäureketten findet (z. B. Schlangengifte, Skorpiongifte, Spinnengifte, Conotoxine der Kegelschnecke *Conus sp.*, Bienengifte). Mit den Methoden der modernen Gentechnologie ist es möglich geworden, gerade solche Gifte durch In-vitro-Synthese oder durch Klonierung der entsprechenden Gene in andere Organismen in großen Mengen herzustellen. Theoretisch ist hierdurch die Verfügbarkeit dieser Toxine erheblich gestiegen.

### Bioregulatoren

Bioregulatoren sind natürliche, essenzielle Stoffe, die vom Organismus in sehr geringen Mengen zur Regulation physiologischer Funktionen produziert werden. Wenn diese Stoffe auf unnatürlichem Weg eingebracht werden und das ausgewogene Gleichgewicht innerhalb des Körpers damit gestört wird, kann es zu einer Vielzahl von Funktionsstörungen kommen [22]. Typische Symptome können abnorme Blutdrucksteigerung (z. B. durch Angiotensin, CRH), Blutdrucksenkung (z. B. durch Neuropeptid Y), Schmerz (z. B. durch Bradykinin, Substance P), Müdigkeit und im Extremfall Kreislaufversagen sein [23].

Chemisch handelt es sich bei den Bioregulatoren um Peptide mit relativ geringer Kettenlänge. Neben dieser chemischen Ähnlichkeit mit Tiergiften zeigen sich Homologien mitunter auch in den Aminosäuresequenzen. Dieses trifft z. B. für die Gruppe der Endotheline (aus menschlichen Endothelzellen) und für das Sarafotoxin (aus dem Schlangengift von *Atractaspis engaddensis*) zu [24].

Auf der Basis des zunehmenden Wissens über den Wirkungsmechanismus von Bioregulatoren und mithilfe der modernen Gentechnik lassen sich bakterielle Erreger herstellen, die während einer Infektion im Organismus mehrere Toxine oder Bioregulatoren in hoher Konzentration exprimieren. In seinem Buch beschreibt Ken Alibek, früherer verantwortlicher Leiter der sowjetischen Biowaffenforschung, entsprechende Experimente, die im Jahr 1989 erfolgreich an Kaninchen durchgeführt

wurden [25]. Hierdurch wurde fatalerweise eine Tür für die Entwicklung neuer, gentechnisch maßgeschneiderter B-Kampfstoffe mit vielfältigen Eigenschaften aufgestoßen.

## Möglichkeiten des Schutzes

Die Erfahrung aus den unzähligen vorgetäuschten Anthraxbriefen lehrt, dass es für ein effektives Krisenmanagement unverzichtbar ist, möglichst rasch zwischen echten und vermeintlichen B-Angriffen oder B-Terroranschlägen zu unterscheiden. Zudem muss festgestellt werden, wann eine Freisetzung stattgefunden hat und welcher Kampfstoff ausgebracht wurde, um sich rechtzeitig und ausreichend schützen zu können.

### **Für ein effektives Krisenmanagement ist es unverzichtbar, rasch zwischen echten und vermeintlichen biologischen Angriffen zu unterscheiden**

Die methodischen Möglichkeiten für den schnellen Nachweis eines Toxins sind zurzeit wegen der unübersehbaren Zahl an Toxinen und wegen ihrer Ähnlichkeiten mit natürlichen, in der Umwelt vorkommenden Stoffen sehr begrenzt. Die rasante Entwicklung auf dem Gebiet der biochemischen Nachweissysteme gibt aber zumindest Hoffnung, dass die Zeit für die Identifizierung einer unbekannt Substanz, die gegenwärtig bei mehreren Tagen liegt, zukünftig auf wenige Stunden oder Minuten reduziert werden kann.

Im Gegensatz zur Situation bei den mikrobiellen Kampfstoffen greift bei den Toxinen keine Chemoprophylaxe. Eine Chemotherapie und ein Impfstoff existieren zurzeit nur für Botulinumtoxine. Bei anderen militärisch relevanten Toxinen ist im Fall einer Vergiftung, ohne Kenntnis des Toxins, nur eine unterstützende Therapie möglich.

Solange ein wirksamer Schutz gegen biologische Kampfstoffe nicht möglich ist, müssen besonders auf politi-

scher Ebene die Anstrengungen intensiviert werden, um die Proliferation sowie die Entwicklung und Herstellung von B-Waffen wirkungsvoll und überprüfbar zu unterbinden. Zu verhindern ist auch die Weitergabe kritischer Technologien an Risikonationen. Dabei bleibt das unlösbare Dilemma, den Missbrauch von wissenschaftlicher Forschung für die Entwicklung von B-Waffen zu unterbinden, ohne aber die unentbehrliche biologische und medizinische Forschung zu behindern (s. zu dieser Thematik den Beitrag von M. Krönke in diesem Heft).

## Konsequenzen für die Forschung?

Mattew Meselson, Professor an der Harvard Universität, sagte bereits 1999 in einer viel beachteten Rede zum Thema „The Problem of Biological Weapons“ [26]:

*„At present, we appear to be approaching a crossroads – a time that will test whether biotechnology, like all major predecessor technologies, will come to be intensively exploited for hostile purposes or whether instead our species will find the collective wisdom to take a different course.“*

Das bloße Vertrauen auf die Wirksamkeit politischer Maßnahmen zur Verhinderung der Proliferation von Massenvernichtungswaffen kann fatale Folgen haben, da sich immer wieder Staaten internationalen Vereinbarungen entziehen und B-Terrorismus per se nicht durch die Androhung von Strafe zu unterbinden ist.

Solange die Einhaltung von internationalen Vereinbarungen nicht vollständig und lückenlos überprüfbar ist und nicht sichergestellt werden kann, dass relevante Forschungsergebnisse rein defensiv eingesetzt werden, liegt ein Teil der Verantwortung auch in den Händen der forschenden Wissenschaftler. Sie müssen entscheiden, welche Forschung moralisch und ethisch zulässig und vertretbar ist. Einerseits ist unbestritten, dass die Urteils- und Handlungsfähigkeit des Staates nur durch Forschung auf dem Gebiet der medizinischen und technischen B-Abwehr erlangt werden kann, andererseits obliegt gerade diesem Bereich eine besondere Verantwortung für die Konsequenzen der Forschung, der sich die Wissenschaftler stets gewahr sein müssen.

## Literatur

1. Teuscher E, Lindequist U (1994) Biogene Gifte, 2. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York
2. „Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen“ vom 10. April 1972
3. UNSCOM Final Compendium, Appendix III, [S/1999/94]:1/25/99
4. Carus WS (1998, rev. 1999) Bioterrorism and biocrimes – the illicit use of biological agents in the 20th century. Center for Counterproliferation Research, National Defense University <http://edition.cnn.com/2003/WORLD/europe/01/15/ricin.timeline/>
6. Franz DR (1997) Defense against toxin weapons. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 603–620
7. Hamilton MG (1998) Toxins: the emerging threat. ASA Newsletter 98, no. 3
8. Eitzel EM (1997) Use of biological weapons. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 437–450
9. Sohns T (1999) Defense against biological terrorism. ASA Newsletter 99, no. 5
10. Arnon SS et al. (2001) Botulinum toxin as a biological weapon. JAMA 285:1059–1070
11. Middlebrook JL, Franz DR (1997) Botulinum toxins. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 643–654
12. Müller G (1989) Grundlagen der Lebensmittelmikrobiologie. Fachverlag Leipzig, Leipzig
13. Bergdoll MS (1983) Enterotoxins. In: Easmon C, Adlam C (eds) Staphylococci and staphylococcal infections, Vol. II. Academic Press, New York, pp 560–598
14. Ulrich RG et al. (1997) Staphylococcal enterotoxin B and related pyrogenic toxins. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 621–630
15. Roth L, Frank H, Kormann K (1990) Giftpilze Pilzgifte. Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg
16. Wannemacher RW (1997) Trichothecene mycotoxins. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 655–676
17. Robinson J, Guillemin J, Meselson M (1990) Yellow rain in Southeast Asia: the story collapses. In: Wright S (ed) Preventing a biological arms race. MIT Press, Cambridge, pp 220–2381

18. „Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung und des Einsatzes chemischer Waffen und über die Vernichtung solcher Waffen“ vom 13. Januar 1993
19. Roth L, Daunderer M, Kormann K (1994) Giftpflanzen Pflanzengifte, 4. Aufl. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg
20. Franz DR, Jaax NK (1997) Ricin toxin. In: Sidell FR et al. (eds) Textbook of military medicine, Part 1: Medical aspects of chemical and biological warfare. Office of the Surgeon General, Department of the Army, Washington D.C., pp 631–642
21. Mebs D (2000) Gifttiere – Ein Handbuch für Biologen, Toxikologen, Ärzte und Apotheker, 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
22. Dando M (2001) The new biological weapons – threat, proliferation, and control. Lynne Rienner Publishers Inc., Boulder (Colorado)
23. Brown RE (1994) An introduction to neuroendocrinology. Cambridge University Press, Cambridge
24. Martin CR (1995) Dictionary of endocrinology and related biomedical sciences. Oxford University Press, Oxford
25. Alibek K, Handelman S (1999) Biohazard: the chilling true story of the largest covert biological weapons program in the world – told from inside by the man who ran it. Random House Inc., New York
26. Meselson M (1999) The problem with biological weapons. The Bulletin of the American Academy of Arts and Sciences, May/June 1999

*H. Selmair, M.P. Manns (Hrsg.)*

### **Virushepatitis als Berufskrankheit - Ein Leitfaden zur Begutachtung**

*Landsberg: Ecomed-Verlag 2003, 2. erweiterte und aktualisierte Auflage, 228 S., (ISBN 3-609-16149-3), 29.00 EUR*

Mit geschätzten 500 bis 1.000 Meldungen möglicherweise berufsbedingter HBV- und HCV-Infektionen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen pro Jahr stellen diese beiden Hepatitiden den größten Anteil bei den berufsbedingten Infektionen durch blutübertragene Erreger. Die Prävention, Erkennung und Begutachtung berufsbedingter Hepatitisinfektionen im Gesundheitswesen stellt daher eine wichtige Aufgabe für eine Reihe von Berufsgruppen dar – Arbeitsmediziner, Betriebsärzte, Krankenhaushygieniker, Ärzte im öffentlichen Gesundheitsdienst, aber auch ganz allgemein gastroenterologisch/hepatologisch interessierte Ärzte in Klinik und Praxis.

Das Buch „Virushepatitis als Berufskrankheit“ versammelt eine Reihe von Beiträgen namhafter und sachkundiger Autoren zu den Bereichen Epidemiologie der Virushepatitiden (A, B und C) im Allgemeinen und im Besonderen zur Epidemiologie der Hepatitis B und C bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst, zu diagnostischen Verfahren und deren Wertigkeit in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Hepatitis-B- und -C-Infektionen, zur Bedeutung des Übertragungsweges von medizinischem Personal auf Patienten, zu prophylaktischen Hygienemaßnahmen, zum Vorgehen nach Nadelstichverletzungen und schließlich natürlich auch zur Begutachtung und gutachterlichen Bewertung von Virushepatitiden in der gesetzlichen Unfallversicherung und im Berufskrankheitenverfahren.

Während die Hepatitis B als Berufskrankheit durch die – leider immer noch nicht universelle – Impfung bei medizinischem Personal als akute Berufserkrankung eine kleiner werdende Rolle spielt, bereitet die Hepatitis C nicht zuletzt wegen des zunächst oft symptomarmen oder gar symptomlosen Verlaufs und der Schwierigkeit, Zeitpunkt und Umstände der Infektion zu rekonstruieren, bei der Begutachtung erhebliche Probleme. In diesem Zusammenhang ist auch nach wie vor unklar, welche Rolle nosokomiale Übertragungen wegen mangelnder Befolgung von Hygienevorschriften für die HCV-Übertragung haben. Eine relativ komplizierte Rechtslage herrscht in Deutschland bezüglich des rechtlichen und arbeitsmedizinischen Umgangs mit der Problematik der Hepatitis-Carrier im Gesundheitsdienst. Ohne dass es derzeit eindeutige und unmissverständliche rechtliche Bestimmungen gibt, müssen hier das Recht auf körperliche Unversehrtheit des Patienten und das Recht auf freie Berufswahl und Datenschutz des medizinischen Beschäftigten gegeneinander abgewogen werden. Diesem facettenreichen Thema ist dankenswerterweise ebenfalls ein Kapitel gewidmet. Für die oben genannten Berufsgruppen ist dieses Buch eine unverzichtbare Informationsquelle zur sachgerechten Einschätzung berufsbedingter Hepatitis-Infektionsrisiken und zur adäquaten Betreuung und Begutachtung von betroffenem medizinischen Personal.

Ulrich Marcus (Berlin)