

1

Einleitung



1.1 Was sind Gifttiere?

Tiere, die Gift produzieren und es anwenden, bezeichnet man im Allgemeinen als Gifttiere. In erster Linie denkt man hier an Tiere, die ihr Gift mithilfe eines Stachels oder Zahns gezielt applizieren. Ihre Gifte stellen in aller Regel komplexe Gemische toxischer Peptide und Proteine, Eiweiße also, dar. Andererseits gibt es auch Tiere, die derartige Werkzeuge nicht besitzen, aber dafür Gift ausscheiden. Schließlich speichern manche Tiere Gift in ihrem Körper, das z. B. mit der Nahrung aufgenommen werden kann; dies mitunter eher zufällig und ohne Absicht, wobei vielfach nur der Mensch am Ende der Nahrungskette betroffen ist, d. h. vergiftet wird. In diesen Fällen handelt es sich um kleinmolekulare Stoffe mit unterschiedlichsten chemischen Eigenschaften wie Amininen, Alkaloiden, Terpenen etc. Es sind häufig völlig neuartige und komplizierte Verbindungen, die als Sekundärmetabolite bezeichnet werden.

Somit lassen sich Gifttiere grob in zwei Gruppen einteilen, in

- aktiv giftige und
- passiv giftige Tiere.

Scheint im ersten Fall eine eindeutige Definition möglich, so ist die Bezeichnung „passiv giftig“ nicht ohne Weiteres verständlich.

1.1.1 Aktiv giftige Tiere

Dies sind Organismen, die in speziellen Geweben und Organen Gifte produzieren und diese mithilfe eines Werkzeuges applizieren. Der Giftapparat besteht somit aus einem Gift-produzierenden und -speichernden Drüsengewebe, das mit einem Stachel oder Zahn in Verbindung steht. Mit dessen Hilfe wird das Drüsensekret, das, wie eingangs erwähnt, von Eiweißnatur ist, in den Körper eines anderen Organismus gebracht. Das Gift wird **parenteral** angewandt, d. h. es gelangt, ohne den Verdauungstrakt passieren zu müssen (was die Gefahr der Inaktivierung in sich birgt), in den Kreislauf.

Im Laufe der Evolution wurden Giftapparate mehrfach „erfunden“. Sie sind daher in allen Klassen des Tierreichs in unterschiedlicher Ausprägung und Vervollkommnung zu finden. Dies reicht vom einfachen Abschürfen Gift-produzierenden Gewebes von einem Stachel in der Wunde, wie z. B. bei einigen Giftfischen, bis zu den komplizierten Injektionsvorrichtungen der Nesseltiere, Bienen und Schlangen.

Das Gift erfüllt hierbei meist mehrere Funktionen. Es wird zur Verteidigung gegen Fressfeinde und, wohl die wichtigste Anwendung, zum Beuteerwerb eingesetzt. Gerade im letzten Fall sind damit oft noch weitere Aufgaben, so die Vorverdauung der Beute, verbunden.

1.1.2 Passiv giftige Tiere

Hiermit sind Tiere gemeint, die keinen speziellen Giftapparat besitzen. Allerdings ist die Abgrenzung zu den aktiv giftigen Tieren nicht immer einfach. So besitzen Kröten und Salamander durchaus Giftdrüsen, die den ganzen Körper überziehen und bei Reizung Giftsekret absondern, ja dieses sogar verspritzen können. Gerade dieses Beispiel zeigt, wie problematisch eine strikte Einteilung in aktive und passive Gifthanwendung ist, wenn lediglich ein spezielles Werkzeug, ein Stachel oder Zahn, der das Gift parenteral appliziert, fehlt. Derartige Gifte müssen, um zu wirken, über den Verdauungstrakt, d. h. **enteral**, aufgenommen werden. So kann man die Amphibien durchaus auch den aktiv giftigen Tieren zuordnen, zumal bei ihrem Gift eine Funktion, ein Nutzeffekt (Abschreckung, aber auch Schutz vor Infektionen) abzuleiten ist.

Schwieriger wird es, einen Nutzeffekt dort zu erkennen, wo Tiere Giftstoffe aus ihrer Umwelt aufnehmen, sie in ihrem Körper anreichern und speichern und dadurch giftig werden. Das hochgiftige Tetrodotoxin z. B. wird von zahlreichen Tieren gespeichert und verhilft ihnen dadurch zu einem gewissen Schutz vor Fressfeinden. Andererseits werden auch Giftstoffe über die **Nahrungskette** angereichert, ohne den anreichern- den Organismen selbst zu schaden. Erst wenn der Mensch am Ende der Nahrungskette steht, entfalten diese Toxine wie das Ciguatoxin (Ciguatera-Fischvergiftung) oder das Saxitoxin (Muschelvergiftung) ihre schädigende Wirkung.

Wohlgemerkt, hierbei handelt es sich um natürlich vorkommende Gifte. Gleiches lässt sich aber auch bei Giftstoffen beobachten, die vom Menschen in den Naturkreislauf eingebracht werden (Insektizide, Herbizide, Schwermetalle etc.). Sie werden bis zu einem gewissen Grad innerhalb der Nahrungskette toleriert, was ihre Anreicherung erst ermöglicht. So können Tiere, die von Natur aus nicht Giftträger sind, passiv giftig werden, indem sie Gifte direkt aus der Umwelt oder bereits in anderen Organismen angereichert über die Nahrungskette aufnehmen und in ihrem Körper speichern.

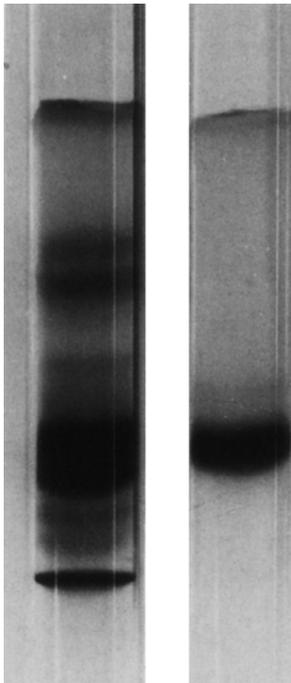
Eine Einteilung der Gifttiere in die beiden Gruppen „aktiv“ und „passiv“ giftig wird im speziellen Teil des Buches nur bedingt vorgenommen. Vertreter der beiden Gruppen kommen sowohl im **Meer** wie auf dem **Land** vor. Da außerdem nur Gifttiere behandelt werden, die für Vergiftungen beim Menschen infrage kommen, sind es vor allem Meerestiere, die als passiv giftig zu klassifizieren sind. Als Nahrungsmittel verwendet, bewirken sie plötzlich Vergiftungen, da der Mensch diesen Giftstoffen gegenüber keine Resistenz aufweist. Dies zeigte z. B. eine Vergiftung nach dem Verzehr von Haifleisch. Weitere Ereignisse dieser Art sind zu erwarten.

1.2 Gifte und Toxine, eine Begriffserklärung

An dieser Stelle ist es notwendig zu definieren, was im Folgenden unter Giften und Toxinen zu verstehen ist.

Unter **Gift** summiert man im Allgemeinen jene Stoffe, die ab einer bestimmten Dosis einen Organismus in seiner Gesundheit schädigen, ihn vergiften. Was nun die Gifttiere angeht, so sind Gifte hier nichts „Reines“. Es werden darunter vielfach Gemische verschiedener Substanzen verstanden, die u. a. giftig sind. Oft ist Gift auch einfach ein (zum Teil schlecht charakterisiertes) Sekretionsprodukt. So gesehen sind Bienen-, Kröten- und Schlangengifte ebenfalls Gemische, die aus einer Vielzahl von einzelnen Komponenten bestehen, unter denen sich auch Toxine befinden (● Abb. 1.1 und 1.2). Das in ● Abb. 1.3 beschriebene Experiment zeigt außerdem, wie empfindlich die heutigen Methoden einer Giftanalyse geworden sind.

Toxine sind hingegen Stoffe, die grundsätzlich natürlichen Ursprungs, chemisch rein und eindeutig definiert sind. Toxine sind somit in der Regel Bestandteile von Giften, selten treten sie einzeln auf. Bienengift enthält z. B. die Toxine Melittin und Apamin sowie die weitgehend ungiftigen Enzyme Hyaluronidase und Phospholipase A₂. Hier beginnt aber schon ein gewisses Dilemma, denn eine eindeutige Trennung in physiologisch hochwirksame Toxine und ungiftige Enzyme ist



● **Abb. 1.1** Durch Elektrophorese in einem Polyacrylamidgel lässt sich ein Schlangengift in mehrere Protein-Fractionen (Enzyme und Toxine) auftrennen (links: *Bungarus caeruleus*-Gift). Auf diese Weise kann man auch die Reinheit eines isolierten Toxins analysieren (rechts: Toxin aus dem gleichen Gift).

nicht immer möglich. Gerade die Phospholipase A₂, das in tierischen Giften am häufigsten vorkommende Enzym, ist hierfür ein gutes Beispiel. Sie kann eine Reihe toxischer Aktivitäten entfalten (Neuro-, Kardio-, Myotoxizität etc.), die nicht unbedingt mit der enzymatischen Aktivität in Verbindung stehen.

Was den Gift- oder Toxinbegriff angeht, so differenziert die englische Sprache übrigens genauer. Unter „**toxins**“ werden auch hier reine, giftige Stoffe natürlichen Ursprungs verstanden. Synthetische Stoffe (z. B. giftige Chemikalien) sind „**toxicants**“ (im Deutschen am ehesten noch als Gift bezeichnet). „**Venoms**“ und „**poisons**“ (beide werden mit Gift übersetzt) kennzeichnen zwei Giftgruppen: Venoms sind Gifte, die mithilfe eines Giftapparates (durch sog. aktiv giftige Tiere) appliziert werden, Produkte einer speziellen Drüse und meist von Proteinnatur sind. Poisons sind hingegen Gifte, die vielfach als Stoffwechselprodukte im Körper von Tieren und Pflanzen vorkommen [1]. So spricht man von bee venom und snake venom, aber von plant poison und toad poison. Doch nicht immer geht es in der wissenschaftlichen angloamerikanischen Literatur so korrekt zu. Häufig werden auch hier die Begriffe durcheinandergebracht.

■ **Tab. 1.1** Toxizität (LD₅₀-Werte einiger wichtiger Toxine; intravenöse Injektion (Mäuse) [4].

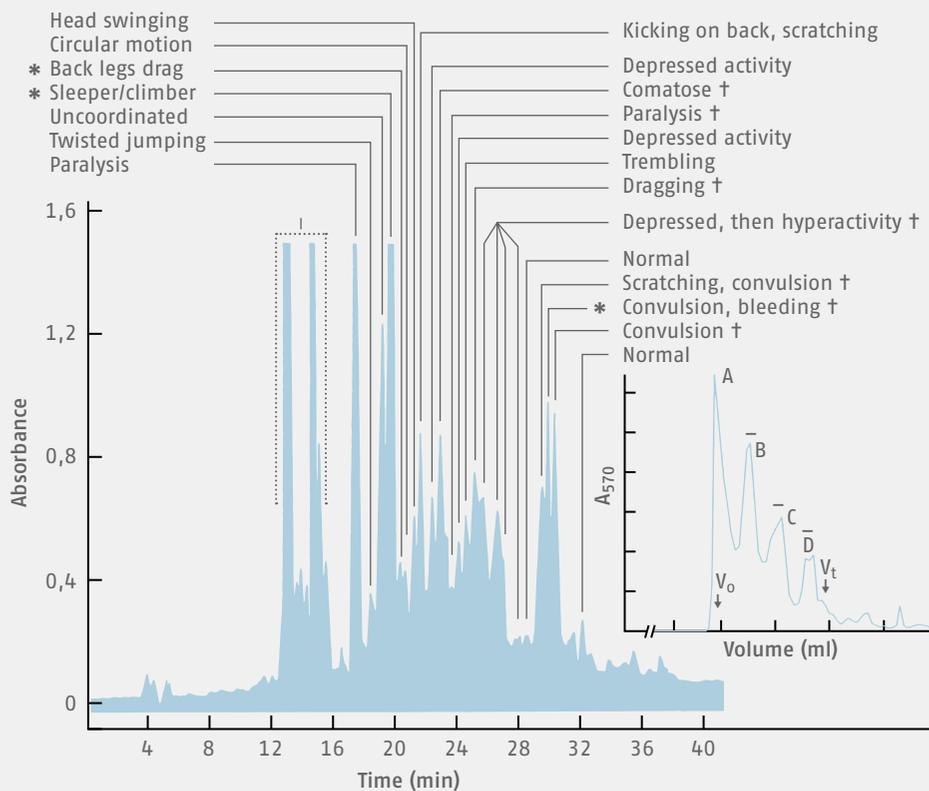
Toxin	LD ₅₀ (µg/kg)	Molekül- masse
Bakterien-Toxin: Botulinum-Toxin (<i>Clostridium botulinum</i>)	0,0003	150 000
Palytoxin, Toxin der Krustenanemone (<i>Palythoa</i> spp.)	0,15	2 300
Froschtoxin: Batrachotoxin (<i>Phyllobates bicolor</i>)	2	538
Fischtoxin: Tetrodotoxin	9	319
Muscheltoxin: Saxitoxin	9	281
Skorpiontoxin (<i>Androctonus australis</i>)	17	6 800
Schlangengift-Toxine: Taipoxin (aus dem Gift des australischen Taipans, <i>Oxyuranus scutellatus</i>)	2	42 000
Notexin (australische Tigerschlange, <i>Notechis scutatus</i>)	25	13 500
Kobra-Neurotoxin (<i>Naja siamensis</i>)	75	7 800
d-Tubocurarin	200	696
Natriumcyanid	10 000	49

Maßeinheit für die **Toxizität** ist die LD_{50} , die mittlere letale Dosis, bei der 50% der Versuchstiere überleben bzw. sterben. Über den Sinn (und Unsinn) der LD_{50} ist in den letzten Jahren heftig gestritten worden [2, 3]. Fest steht, dass sie keinen unabänderlichen Wert darstellt. Ihre Bestimmung wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Die Art der Versuchstiere und die Methode der Gift- bzw. Toxinapplikation (intravenös, subkutan, intraperitoneal etc.) sind natürlich die wichtigsten Faktoren, doch gibt es zahlreiche weitere Einflüsse, die selbst bei einer chemisch genau definierten Substanz zum Teil erhebliche Schwankungen im LD_{50} -Wert hervorrufen. Diese Tatsachen, aber auch Überlegungen zum Tierversuch ganz allgemein (für eine exakte Feststellung einer LD_{50} müssen oft Hunderte von Tieren, meist Mäuse, eingesetzt werden) haben dazu geführt, dass die Bedeutung der LD_{50} stark gesunken ist [2, 3]. In einem Kompromiss kann man sich dahingehend einigen, einen LD_{50} -Wert nur annähernd zu bestimmen, wozu weit weniger Versuchstiere notwendig sind. Diese Verfahrensweise scheint sich zunehmend durchzusetzen. Man möge sich daher nicht wundern, dass in den folgenden Kapiteln LD_{50} -Werte nur in wenigen Fällen angegeben werden, und wenn, dann nur, um die Größenordnung der toxischen Aktivität zu

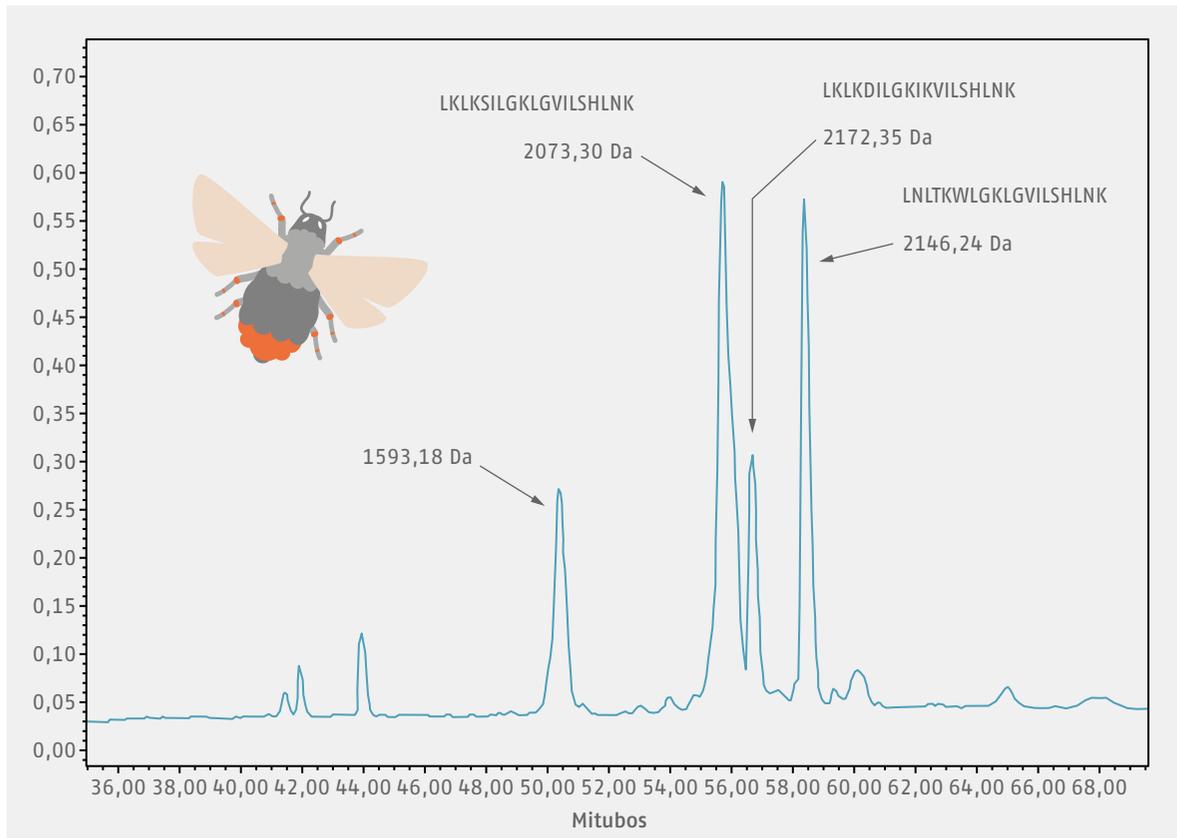
zeigen (▣ Tab. 1.1, [4]). Eindeutige Schlüsse für die Toxizität beim Menschen lassen LD_{50} -Werte, die an Mäusen gewonnen wurden, nur bedingt zu.

Im angloamerikanischen Sprachraum gibt es schon seit langem den Begriff „toxinology“, der sich als **Toxinologie** im Deutschen noch nicht durchgesetzt hat. Dies ist die wissenschaftliche Disziplin, die sich mit Giften und Toxinen tierischen, pflanzlichen und mikrobiellen Ursprungs befasst. Man könnte sie als Teilgebiet der Toxikologie sehen (was Toxinologen nicht gerne hören).

Andererseits bringt es alleine schon die Materie mit sich, dass sie mehr umfasst als nur Chemie und Wirkungsweise eines Toxins. Dazu gehört ebenso die Biologie des Gift- bzw. Toxin-produzierenden Organismus, die Struktur und Funktion des Giftapparates wie auch die Frage nach dem Zweck der Giftnutzung, nach der Rolle eines Toxins im natürlichen Umfeld. Außerdem hat es sich gezeigt, dass eine Reihe von Toxinen zu unentbehrlichen Werkzeugen des Neurophysiologen und -chemikers geworden sind. Es ist zu erwarten, dass man bei der Suche nach neuen Wirkstoffen, nicht nur zur Charakterisierung etwa von Ionenkanälen oder von Rezeptoren für Neurotransmitter, sondern auch in der medizinischen Forschung auf diesem Gebiet eher fündig wird, als dies umfangreiche Syntheseprogramme garantieren können.



• **Abb. 1.2** Das Gift einer Kegelschnecke, *Conus geographus*, enthält eine Vielzahl von Peptiden mit unterschiedlichster Wirkungsweise. Zuerst wurde das Gift durch Gelfiltration in vier Hauptfraktionen aufgetrennt (rechts), von denen aus der Fraktion B durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) zahlreiche Peptid-Toxine isoliert wurden, die, wenn sie Mäusen in die Hirnkammern injiziert werden, verschiedenste Wirkungen hervorrufen [5].



• **Abb. 1.3** Von einer Steinhummel, *Bombus lapidarius*, wurde ein winziger Tropfen Gift von ihrem Stachel gewonnen und die Hummel wieder unversehrt in die Freiheit entlassen. Das Gift (wenige Mikrogramm) wurde anschließend mittels HPLC aufgetrennt und massenspektrometrisch analysiert. Von den insgesamt 24 Peptiden mit Molekülmassen von 2100–5300 wurden die drei Hauptpeptide, die sog. Bombolitin sogar in ihrer Aminosäuresequenz aufgeklärt [6]. Dieses Beispiel zeigt, wie genau und empfindlich inzwischen die Analyse von tierischen Giften geworden ist.

1.3 Genom, Proteom, Venom

Die Zusammensetzung eines Giftes unterliegt der genetischen Kontrolle. In der Erbsubstanz, der DNA, ist festgelegt, welche Giftbestandteile mit welcher Struktur gebildet werden. Toxische Peptide und Proteine sind damit unmittelbare Produkte der **Proteinsynthese**. Andere Stoffe, wie die große Zahl der Sekundärmetaboliten, werden über komplizierte Synthesewege, durch Enzyme, die einen Schritt nach dem andern im Aufbau des Moleküls katalysieren, in der Zelle gebildet. Aber auch diese Vorgänge sind genetisch festgelegt. Die für die Synthese notwendigen Enzyme werden durch die Proteinsynthese bereitgestellt.

Das **Genom**, die Gesamtheit der DNA einer Zelle, enthält somit eine Fülle von Informationen in seinen einzelnen Genen, um ein hochwirksames Giftgemisch entstehen zu lassen. Doch nicht alle Genprodukte, die möglich sind, finden sich auch im Gift wieder. Während der **Transkription**, dem Umschreiben der DNA eines Gens in mRNA, wodurch letztlich die Information zur Synthese (**Translation**) eines Proteins bereitgestellt

wird, greifen hier zahlreiche Faktoren ein. Gene können auf diese Weise kontrolliert, an- und ausgeschaltet, aktiv und inaktiv werden. So kann man bei der Analyse der DNA etwa eines Gifttieres in der Regel eine Vielzahl von Genen nachweisen, deren Produkt, ein toxisches Peptid oder Protein, im Gift nicht vorhanden ist. Sie stellen sozusagen eine stille Reserve dar, die durch Veränderungen im Erbgut, mitunter auch durch Umwelteinflüsse aktiviert werden können. So wird z. B. diskutiert, ob Veränderungen im Beutespektrum einer Schlange das **Exprimieren**, d. h. die Synthese anderer, für das Beutetier spezifischerer Toxine, die etwa für Mäuse giftiger als für Frösche sind, bewirken [7]; ein durchaus umstrittenes Kapitel. Unbestritten ist allerdings, dass Gifte oftmals erhebliche Veränderungen während der Entwicklung eines Tieres erfahren können. So ist das Gift von jungen Schlangen meist toxischer als das erwachsener Tiere, was sicherlich in einer genetischen Kontrolle, dem Aktivieren und späteren Abschalten bestimmter Toxin-Gene, begründet ist. Auch die zum Teil erhebliche Variabilität in der Giftzusammensetzung innerhalb einer Art, von Population zu



Nesseltiere zählen zu den Hohltieren (Unterabteilung: Coelenterata). Die Vertreter dieses Tierstammes sind durch einen gastralen Hohlraum mit nur einer (Mund-) Öffnung charakterisiert. Ihre Körperoberflächen bestehen jeweils nur aus einer Zellschicht, dem äußeren Ektoderm und dem inneren Entoderm. Sie besiedeln in zwei Erscheinungsformen vorwiegend das Meer: als festsitzende, einzelne oder zu Kolonien vereinigte Polypen (Seeanemonen, Korallen) und als freischwimmende Medusen (Quallen). Mit etwa 7600 Arten stellen sie einen der artenreichsten marinen Tierstämme. Süßwasserarten gibt es nur wenige; darunter ist der in Europa verbreitete Süßwasserpoly (Hydra spp.).

Quallen sind die prominentesten Vertreter der Nesseltiere. Mit nur wenigen Millimeter Größe bis zu wahren Giganten mit einem Meter Durchmesser sind sie in allen Weltmeeren vertreten, in tropischen wie kalten Gewässern; selbst in der Tiefsee sind sie anzutreffen. Oftmals treten sie in Massen auf (**Jellyfish blooms**), was für die Fischerei mit erheblichen ökonomischen Verlusten verbunden ist. Gleichzeitig nehmen Verletzungen und Vergiftungen, auch mit tödlichem Ausgang, bei Schwimmern und Badenden nach Kontakt mit ihren Tentakeln zu.

Wie es schon ihr Name ausdrückt, sind Nesseltiere durch eine besondere Eigenschaft ausgezeichnet: Sie vermögen bei Kontakt empfindlich zu nesseln. Dies bewirken sie mithilfe von **Nesselkapseln (Nematocysten)**, komplexen Sekretionsprodukten spezieller Zellen, der Cnidoblasten, Cnidocyten und Nematocyten (Abb. 3.1). In diesen Zellen liegen sie in Form einer doppelwandigen, kugeligen oder eiförmigen Blase vor, die an ihrer Spitze mit einem Deckel (Operculum) abgeschlossen ist. In die Kapsel eingestülpt, setzt sich die innere Hülle in einem langen Faden fort, der in Ruhe aufgerollt ist. An seiner Basis befinden sich stiletartige Dornen. Ein hochwirksames Toxingemisch füllt die Kapsel aus. Bei Reizung (in der Regel ein sehr komplizierter Vorgang, bei dem ein chemischer mit einem mechanischen Reiz kombiniert ist) eines stiftförmigen Anhanggebildes (Cnidocil), das aus der Nesselzelle ragt, reißt die unter hohem osmotischem Druck stehende Nesselkapsel explosionsartig auf (Abb. 3.2). Dieser Druck in der Nesselkapsel von mehr als 150 bar kommt durch die hohe Konzentration von Poly-Gamma-Glutamat zustande. Die stiletartigen Dornen dringen in die Haut, den Panzer etc. des Beutetieres ein und bewirken eine Verankerung (Abb. 3.3 und 3.4). Mit enormer Geschwindigkeit (unter einer Millisekunde) und Beschleunigung (über 5 Millionen g Erdbeschleunigung) wird der aufgewickelte Faden wie ein Handschuhfinger ausgestülpt und herausgeschleudert. Dies ist eine der schnellsten mechanischen Beschleunigungen in der Natur [17]. Der Faden ist mit Stacheln, Dornen und am Ende meist mit Widerhaken ausgestat-

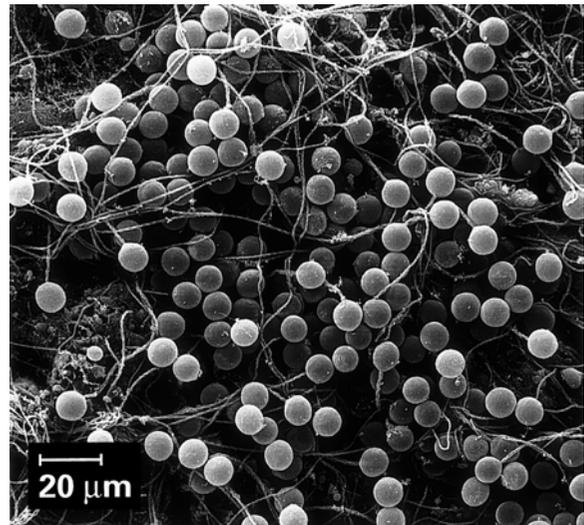


Abb. 3.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Nematocysten der Furchenqualle (*Versuriga anadyomene*, Philippinen), meist entladen, was an den fadenförmigen Schlauchfortsätzen zu erkennen ist.

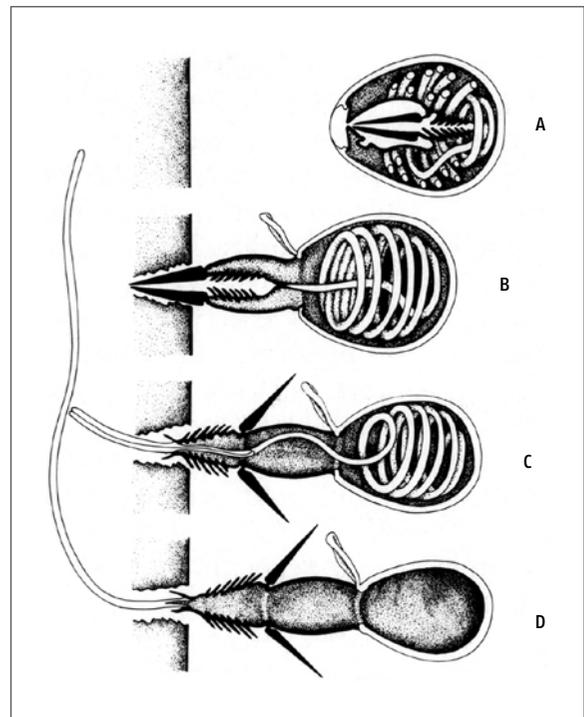


Abb. 3.2 Nesselkapseln (Nematocysten, A) reißen auf einen äußeren Reiz hin explosionsartig auf, ein stiletartiges Gebilde wird ausgestülpt, bohrt sich in die Kutikula eines Beutetieres (B) und erleichtert das Eindringen des sich handschuhförmig ausstülpenden Schlauches (C, D), durch den ein hochwirksames Toxingemisch injiziert wird (nach [15]).

Portugiesische Galeere, Staatsquallen, *Physalia physalis*, *P. utriculus* (Klasse: Hydrozoa, Unterklasse: Siphonophora) – Portugiese-man-of-war, blue-bottle

Merkmale: Freischwimmende Polypenstöcke. An einer großen (bis 30 cm), blau gefärbten Gasblase (Pneumatophore), die auf der Wasseroberfläche schwimmt, hängen strangförmig zahlreiche Polypenkolonien, die stark differenziert sind (Gastrozoide – Verdauungspolypen; Dactylozoide – Fangpolypen; Gonozoiden – Fortpflanzungspolypen). Von ihnen gehen bis zu 30 m lange, dicht mit Nematocysten besetzte Fangfäden aus.

Verbreitung: In allen Ozeanen, vorwiegend im tropischen Atlantik bis zu den Hebriden, der Karibik und entlang der Atlantikküste Frankreichs, Portugals und Madeira, (selten) im Mittelmeer. Die kleinere *Physalia utriculus* kommt im Indo-Pazifik vor (sie besitzt nur eine Tentakel, bis 15 m, weniger gefährlich) (Abb. 3.15).

Lebensraum/Lebensweise: Hochseebewohner, treibt mit ihrer segelförmigen Gasblase im Wind; bei auflandigen Winden wird sie in großen Mengen an die Küste getrieben.

Die Bezeichnung „Staatsqualle“ ist nicht korrekt, da *Physalia* eine Polypenkolonie darstellt, eine „Quallen“-ähnliche Medusenform fehlt (mit Ausnahme der winzigen Geschlechtsmedusen am Polypenstock). Für eine Polypenkolonie mit differenzierter Arbeitsteilung mag der Name „Portugiesische Galeere“ eher zutreffend sein.

Vergiftungsumstände

Da *Physalia* an der Wasseroberfläche treibt und ihre meterlangen Tentakel hinter sich herzieht, stellt sie besonders für Schwimmer eine Gefahr dar. Die bläulich gefärbten Gasblasen sind nicht leicht auf dem Wasser zu erkennen (Abb. 3.11 und 3.12). Häufig tritt *Physalia* in großen Ansammlungen auf (amerikanische Atlantikküste).

Gerät ein Schwimmer in die **Tentakeln**, was sofort mit erheblichen Schmerzen verbunden ist, so gelingt es ihm nur selten, sich davon zu befreien. Meist werden durch die unkontrollierten, von Panik bestimmten Bewegungen der Arme und Beine, mehr und mehr Kontakte mit den Tentakeln hergestellt. Oft sind sie regelrecht um die Extremitäten und den Körper gewickelt. Taucher geraten leicht bei unvorsichtigem Auftauchen (Nachttauchgang) in die Tentakel, wobei meist die ungeschützten Kopfpfeile betroffen sind [1].

Die Tentakel umkleiden oft Fischernetze, was zu Hautverletzungen an den Händen der Fischer führen kann. Auch treiben losgerissene Tentakel als lange Fäden im Wasser, die kaum sichtbar sind und häufig



Abb. 3.11 *Physalia physalis* schwimmt mithilfe einer gasgefüllten Blase an der Wasseroberfläche (Florida, USA)



Abb. 3.12 Die Portugiesische Galeere, *Physalia physalis*, segelt dank ihrer luftgefüllten Blase am Wind.

erst dann bemerkt werden, wenn sie mit der Haut in Kontakt kommen.

Lange hielt man es für ein eher seltenes Ereignis, wenn *Physalia physalis* an europäischen Küsten auftauchte. In den letzten beiden Jahrzehnten jedoch wurde sie vermehrt an der Atlantikküste Frankreichs, Portugals, Madeiras und der Azoren gesichtet. 2008 wurden dem Vergiftungszentrum in Bordeaux die ersten Quallenkontakte mit mehr oder minder schweren Nesselerkrankungen gemeldet, deren Zahl sich von Jahr zu Jahr erhöhte; 885 Fälle allein 2011 [19]. Welche Faktoren die neue Ausbreitung von *Physalia* begünstigt, ist unbekannt.

Vorsichtsmaßnahmen

Wenn am Strand angeschwemmte oder im seichten Wasser treibende *Physalia* gesichtet werden, nicht baden! In Australien werden bei „jellyfish alert“ (Qualienalarm, ● Abb. 3.14) Strände gesperrt. Es ist unter diesen Umständen sehr riskant, ins Wasser zu gehen. Zwar schützt ein „stinger suit“ recht gut auch vor *Physalia*, doch bleiben meist Hände und Gesicht ungeschützt. Der Verzicht auf das Baden im Meer ist unter den geschilderten Umständen die beste Vorsichtsmaßnahme. An den Strand gespülte *Physalia* nicht berühren (● Abb. 3.13)! Die Tentakel enthalten noch aktive Nesselkapseln, die auch das Eintrocknen überstehen. Erneut benetzt, entladen sie sich leicht. Sie durchdringen selbst chirurgische Gummihandschuhe.

Giftapparat

Die oft bis zu 30 m langen Tentakel oder Fangfäden (Dactylozooiden) enthalten in hoher Dichte Nematocysten (● Abb. 3.16); bei einer Tentakel von 9 m Länge sollen dies mehr als 750 000 sein. Wenn sich die Tentakel kontrahieren, sind die Nesselkapseln in knopf- oder bohnenähnlichen Verdickungen konzentriert. Bei Berührung zeigt sich dann auf der Haut ein Verletzungsmuster, das einer Halskette oder Knopfreihe ähnelt. Bei ausgestreckten Tentakeln sind die Nematocysten hintereinander aufgereiht. Das Verletzungsmuster stellt sich in diesem Fall als Streifen oder Striemen dar. Die Nematocysten sind recht robust. Sie sind selbst dann noch aktiv, wenn das sie umgebende Gewebe eingetrocknet ist. Einige Nacktschnecken (*Glaucus*-, *Glaucilla*-Arten) fressen die Nesselkapseln und trennen dann die Zellanteile von der Kapsel. Diese wird in den Rückenanhängen aufbewahrt. Die Schnecken schützen sich so erfolgreich mit den so erworbenen Waffen vor Fressfeinden [2].

Gift

Die Nematocysten enthalten ein komplexes Gemisch toxischer Proteine. Sie sind, einmal aus den Nematocysten isoliert, in hohem Maße labil, was ihre chemische Charakterisierung bisher sehr erschwert hat. Das sog. **Physaliatoxin** ist ein Glykoproteinkomplex mit einer Molekülmasse von 240 000 Dalton, der offenbar aus drei gleich großen Untereinheiten (ca. 80 000 Dalton Molgewicht) besteht [3]. Es wirkt *in vitro* hämolytisch und ist für Versuchstiere toxisch. Andere Autoren [4] fanden, dass das Toxin, welches auch für die starke Schmerzwirkung und für Hautnekrosen verantwortlich gemacht wird, mit Enzymen, einer AMPase und einer unspezifischen Aminosäureester-Hydrolase assoziiert ist. Das Toxin scheint den Herzmuskel direkt anzugreifen. Es bewirkt Arrhythmien und Reizleitungsstörungen. An der glatten und quergestreiften Muskulatur verändert es die Permeabilitätseigenschaften der Zellmembran und



● Abb. 3.13 *Physalia physalis* an den Strand von Miami gespült (Florida, USA). Die Nesselkapseln sind selbst im eingetrockneten Gewebe gefährlich, wenn dieses wieder mit Wasser benetzt wird.



● Abb. 3.14 Dieses Warnschild auf den Bermuda-Inseln weist auf die Gefahren von *Physalia physalis* hin.



● Abb. 3.15 *Physalia utriculus*, kleinere Staatsqualle aus dem Pazifik (Ponape, Mikronesien)

macht sie durchlässiger. Die hohe Aktivität des Physalia-toxins gegenüber Zellmembranen und seine **zytolytische Aktivität**, zeigen sich auch in seiner hämolytischen Wirkung. Aus Mastzellen setzt *Physalia*-Gift rasch und vollständig Histamin frei, was seine starke lokale Schmerzwirkung zumindest teilweise erklären könnte [5, 6]. Die Wirkung des Giftes auf die Ionenströme durch die Zellmembran scheint auf einer unspezifischen Kanal- oder Porenbildung zu beruhen [17].

Darüber hinaus enthält das Gift noch einige Enzyme wie eine Elastase, Endonuklease und eine Kollagenase [7].

Vergiftung

Ein Hautkontakt mit den Tentakeln von *Physalia* führt zu einem unmittelbar einsetzenden starken **Schmerz**. Er wird unerträglich, vor allem wenn größere Hautareale betroffen sind. Es entwickelt sich sofort eine **Urtikaria** sowie eine starke Rötung mit Quaddelbildung. Die Haut fühlt sich feucht an, die Folge eines lokalen Schweißausbruchs. Das Muster einer Verletzung bzw. Vernesselung kann sich als ovale, aneinandergereihte Male (bei kontrahierten Tentakeln) oder als feine fadenförmige Striemen (bei nicht-kontrahierten Tentakeln) darstellen. In leichten Fällen verschwinden die Hautreaktionen innerhalb von 24 Stunden.

Bei intensiver **Vernesselung** kann es zu Schwellungen und Blasenbildung kommen, wobei die Größe der Blasen sehr variiert: von kleinen stecknadelkopfgroßen, bis zu solchen mit mehreren Zentimetern Durchmesser, die mit einer blutig-serösen Flüssigkeit gefüllt sind. Die Schmerzen breiten sich über die gesamte betroffene Körperregion aus. Bewegungen verstärken den Schmerz.

Eine **schwere Vergiftungssymptomatik** stellt sich meist dann ein, wenn größere Hautareale betroffen und damit größere Giftmengen in den Körper gelangt sind. Zwar stehen auch hier lokale Hautveränderungen im Vordergrund, doch können weitere Komplikationen auftreten. So wurde eine schwere intravaskuläre Hämolyse mit Hämoglobinurie und anschließendem Nierenversagen bei einem 4-jährigen Mädchen beobachtet [8, 9]. Auch unspezifische Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Fieber, aber auch Bewusstseinstäubung, schockähnliche Symptome, Atem- und Herz-Kreislaufbeschwerden können auftreten. Anaphylaktische Reaktionen scheinen hingegen selten zu sein.

Akutes Herz-Kreislauf-Versagen war Ursache der wenigen bisher beschriebenen Todesfälle [10, 11].

Aus bisher nicht geklärten Ursachen treten manchmal nach 14–30 Tagen an den gleichen, zuvor betroffenen Hautstellen erneut Quaddeln und Hautblasen, meist in Form eines Ausschlages auf, der 1–7 Tage andauern kann. Diese Reaktionen können auch wiederholt auftreten, wahrscheinlich sind sie Folge einer Sensibilisierung, allergischer oder anderer immunologischer Vorgänge [7, 12].



• **Abb. 3.16** Die Tentakel von *Physalia physalis* sind mit Millionen von Nesselkapseln, die z.B. in knopfförmigen Batterien konzentriert sind, versehen.

Erste Hilfe

Das Wasser sofort verlassen, bzw. den Verletzten umgehend bergen, da bei plötzlicher Bewusstlosigkeit die Gefahr des Ertrinkens besteht. Der Verletzte leidet in der Regel unter starken Schmerzen, reagiert häufig stark irrational, daher beruhigend auf ihn einwirken. Bewegungen vermeiden (sie verstärken die Schmerzen). Betroffene Hautareale zunächst nicht berühren, und verhindern, dass sich der Verletzte kratzt (dies führt zur Entladung weiterer Nesselkapseln). Atem-, Herz- und Kreislauffunktion überwachen. Bei Atemstillstand sofort Mund-zu-Mund- (oder -Nase) Beatmung, u. U. externe Herzdruckmassage.

Die noch auf der Haut klebenden Tentakel müssen vorsichtig entfernt werden, wobei zunächst die Nematocysten inaktiviert, d. h. am Entladen gehindert werden müssen. Die früher gegebene Empfehlung, hierzu **Haushalts-Weinessig** (5 %ige Essigsäure) zu verwenden, muss nach Erfahrungen mit *Physalia*-Verletzungen in Australien eingeschränkt werden. Hier hat man beobachtet, dass Essigsäure die Entladung der Nematocysten nicht verhindert [13]. Ob dies auch für die atlant-

tische Form der *Physalia* zutrifft, bleibt noch zu untersuchen. Es ist daher eher zu empfehlen, die Tentakeln vorsichtig abzuziehen (Pinzette, evtl. Handschuhe), u.U. Sand aufzustreuen, der, wenn er vollgesaugt ist, abgetragen bzw. abgeschabt werden kann. Auch das Übergießen mit Seewasser scheint das Entladen der Nesselkapseln zu stimulieren und sollte daher unterbleiben. Man kann leicht prüfen, ob die Nematocyten noch aktiv sind, indem man sich Gewebsreste auf den Finger- oder Handrücken drückt. Ein sofortiger Schmerz zeigt noch aktive Nesselkapseln an. Das Eintauchen der betroffenen Extremität in 45 °C heißes Wasser für 20 Minuten soll nach Erfahrungen in Australien eine deutliche Schmerzlinderung im Vergleich zur Kühlung mit Eisbeuteln haben [18].

Die meisten Nesselerletzungen sind relativ harmloser Natur und bedürfen nicht ärztlicher Behandlung. Bei ausgedehnten Verletzungen kann jedoch Lebensgefahr bestehen, und man sollte unbedingt ärztliche Hilfe aufsuchen. Der Verletzte muss auf dem schnellsten Weg in ein Krankenhaus gebracht werden.

Therapie

Für die Behandlung lokaler Schmerzen werden Lidocain-haltige Salben, Sprays oder Lotionen empfohlen, allerdings mit unterschiedlichem Erfolg [7, 12]. Antihistaminika und Corticosteroide wirken ebenso wenig wie Hitze (warmes Wasser, das Toxine zerstören soll). Kalte Umschläge (Eispackungen) eignen sich u.U. als Erste-Hilfe-Maßnahme [14], sind jedoch für längere Anwendung ungeeignet. Analgetika wie Salicylate oder Metamizol, jedoch nur in Ausnahmefällen Opioide, können bei extremer Schmerzsituation (kann bei großflächigen Vernesselungen in der Tat ungewöhnliche Ausmaße annehmen) versucht werden.

Eine spezifische Therapie, etwa ein Antiserum, gibt es für *Physalia*-Verletzungen bzw. -Vergiftungen nicht. Die Behandlung muss daher weitgehend symptomatisch erfolgen. Auf Herz-Kreislauf-Probleme muss man ebenso vorbereitet sein wie auf einen plötzlichen Atemstillstand. Auch kann sich eine Schocksymptomatik sehr schnell entwickeln. Sie ist mit den üblichen Maßnahmen, **Adrenalin** i. v. etc., in der Regel gut zu beherrschen.

Die beschriebenen Todesfälle ereigneten sich innerhalb von Minuten nach intensivem Kontakt mit Tentakeln von *Physalia* [10]. Hier waren Erste-Hilfe-Maßnahmen und ärztliche Bemühungen erfolglos. Wenn jedoch lebensbedrohliche Reaktionen, die auf die direkte Giftwirkung zurückzuführen sind, nicht sofort auftreten, so lassen sie sich meist erfolgreich behandeln. Hingegen stellen die sich anschließenden Komplikationen ein noch klinisch ungelöstes Problem dar. Dies betrifft vor allem die sich entwickelnden **lokalen Durchblutungsstörungen**, hervorgerufen durch Vaso-

spasmen, Mikrothromben und Ödeme, was zur Ausbildung eines Kompartmentsyndroms und zu erheblichem Gewebsverlust führen kann. Zwar ist ein echtes Kompartmentsyndrom mit Unterbrechung des Blutflusses auch hier ein eher seltenes Ereignis (meist ist der Kliniker durch ein massives Ödem beeindruckt, das oft genug schlimmer erscheint, als es in der Tat ist), durch Ultraschall-Diagnostik (Dopplersonde) lässt sich jedoch mit recht großer Sicherheit feststellen, ob ein Kompartmentsyndrom tatsächlich vorliegt. Erst wenn sich diese Diagnose bestätigt, ist eine chirurgische Intervention wie z.B. eine Entlastungs-Fasziotomie gerechtfertigt. Sie sollte auch hier nur als letzte Maßnahme angewandt werden, keinesfalls jedoch präventiv.

Die Behandlung derartiger Komplikationen muss daher darauf gerichtet sein, die Durchblutung zu sichern bzw. zu erhöhen, die Bildung von Mikrothromben zu verhindern bzw. die vorhandenen aufzulösen. Hier ist der Spezialist einzuschalten. Antikoagulanzen wie Vasodilatoren (z. B. Prostaglandin E), und Hemmstoffe der Thrombozyten-Aggregation können ebenso angezeigt sein wie Urokinase zur Auflösung von Mikrothromben [15]. Richtwerte können hier nicht gegeben werden, man wird eher alle Optionen voll ausschöpfen, vielfach auch experimentieren müssen. Die folgenden Fallbeschreibungen sollen in diesem Zusammenhang Anregungen geben.

Fallbeschreibungen

Schwere überlebte Vergiftung

Eine 31-jährige Frau geriet beim Schwimmen vor der Küste von Goa (Indien) in die Tentakeln von *Physalia physalis* (die Identifizierung des Tiers gelang erst nach Wochen mittels immunologischer Untersuchung; im Serum der Patientin befanden sich hohe Antikörpertiter gegen *Physalia physalis* [15]). Es gelang ihr, zum Strand zurückzuschwimmen. Dort brach sie zusammen. Die Haut wurde mit Wasser (offenbar Süßwasser) abgespült und kühlende Salben aufgetragen. Im örtlichen Krankenhaus wurden Infusionen und schmerzlindernde Medikamente verabreicht. Nach vier Tagen flog die Patientin wegen ihres kritischen Zustands nach Deutschland zurück. Bei Aufnahme in der Intensivstation einer Universitätsklinik fiel eine massive ödematöse Schwellung von Oberkörper und Armen mit livider Hautverfärbung und Urtikaria auf. Die Hände waren kalt und zyanotisch verfärbt, rote Flecken zeigten sich an beiden Füßen. Trotz abgeschwächt tastbarem Puls ergab die Ultraschallströmungsmessung (Dopplersonde) keinen Hinweis auf ein Kompartmentsyndrom. Die Sensibilität war an Händen und Füßen herabgesetzt.

Blutparameter (Normalwerte in Klammern): Hämoglobin 180 g/l (120–160 g/l); Hämatokrit 0,51 (0,41); Leukozyten 25 600/µl (4.000–10.000/µl); Kreatinkinase

11 600 U/l (bis 170 U/l); Lactatdehydrogenase 1 392 U/l (120–240 U/l); GOT 368 U/l (19 U/l); GPT 264 U/l (15 U/l); Thrombozyten und Gerinnungswerte lagen im Normbereich. Der sehr hohe Kreatinkinase-Wert wies auf die Schädigung der Skelettmuskulatur hin, wahrscheinlich Folge des massiven intrafasziellen Ödems.

Die Frau wurde mit Urokinase (Ukidan®) 2,5–6 Millionen Einheiten pro Tag über 5 Tage zur Auflösung von Mikrothromben in der peripheren Strombahn behandelt. Sie erhielt außerdem hochdosierte Corticosteroide, 6–8 l Infusionen pro Tag, Nitroglycerin (0,6 mg/h über 6 Tage als i. v. Dauerinfusion), anschließend in drei Zyklen Prostaglandin E₁ (Prostvasin®), 4 ng/kg/Std. über jeweils 6 Stunden (Anm.: zu niedrig dosiert). Die Durchblutungsstörungen in den Füßen gingen innerhalb weniger Tage zurück. An Armen und Händen bildeten sich große Hautblasen, vor allem im Bereich der Handinnenflächen, die Fingerkuppen wurden schwarz nekrotisch. Da das ausgeprägte Ödem an beiden Armen und Händen auch 13 Tage nach dem Unfall nicht zurückgegangen war, wurde beidseitig eine Fasziotomie durchgeführt (beugeseitige Unterarmmuskulatur, Hohlhandfreilegung). Befund: Muskulatur teilweise nekrotisch verändert oder bereits im Stadium bindegewebiger Organisation. Die Hautdefekte, vor allem im Bereich der Hautblasen, mussten durch Hautverpflanzung gedeckt werden, Wundheilungsstörungen traten nicht auf. Trotz viermonatiger intensiver krankengymnastischer Behandlung war ein Greifen und Überstrecken der Hände nicht möglich, die Sensibilität im Bereich der Unterarme und Hände blieb weiterhin erloschen [16].

Tödliche Vergiftungen

Ein 30-jähriger Sporttaucher geriet vor der Atlantikküste (USA, North-Carolina) beim Auftauchen in die Tentakeln von *Physalia*. Er war noch in der Lage, seinen Bleigurt abzuwerfen und an der Wasseroberfläche um Hilfe zu rufen. Drei sofort herbei schwimmende Insassen des Tauchbootes fanden ihn bewusstlos im Wasser treibend. Trotz sofort einsetzender Wiederbelebungsversuche erlangte der Verunglückte das Bewusstsein nicht wieder. Bei der Einlieferung per Hubschrauber in ein Krankenhaus war er bereits tot. An beiden Armen fanden sich massive Nesselerletzungen. Die Autopsie ergab keine Hinweise auf ein Barotrauma oder eine Herzkrankung. Der Tod war offenbar als Folge eines Herzstillstandes eingetreten, wobei eine direkte Giftwirkung nach Kontakt mit den Tentakeln angenommen wird. Allergien in der Vorgeschichte waren nicht bekannt, auch war er zuvor noch nie mit *Physalia* in Kontakt gekommen, sodass eine anaphylaktische Reaktion eher unwahrscheinlich ist [10].

Eine 67-jährige Frau schaffte es noch aus dem Wasser an den Strand in der Nähe von Palm Beach in Flo-

rida. An beiden Armen hafteten Tentakeln von *Physalia*. Sie klagte über starke Schmerzen, doch binnen weniger Minuten stellten sich Atemprobleme ein und sie verlor das Bewusstsein. Die kurz darauf eintreffenden Rettungskräfte legten ein EKG an, das normalen Sinusrhythmus zeigte, einen Puls von 80/min, der kurz darauf auf 15/min abfiel. Es kam zum Atemstillstand, Intubation und Reanimationsmaßnahmen wurden eingeleitet.

Beim Eintreffen in der Klinik war trotz Atropin- und Adrenalin-Injektion kein Blutdruck messbar, beide Pupillen waren lichtstarr. Nach weiteren Reanimationsmaßnahmen zeigte das EKG Sinusrhythmen. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine Aspirationspneumonie. Unter künstlicher Beatmung starb die Patientin nach 5 Tagen, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben. Die von den Tentakeln verursachten striemenartigen Hautverletzungen von 1–2 mm Breite wiesen eine Länge von 3,50 m auf. Entladene Nematocyten wurde in Hautabstrichen mikroskopisch identifiziert. Todesursächlich waren letztlich Atemstillstand und Herz-Kreislauf-Versagen [11].

Literatur

- [1] Burnett, J. W., Fenner, P. J., Kokelj, F., Williamson, J. A., Serious *Physalia* (Portuguese man o'war) stings: implications for scuba divers. *J. Wilderness Med.* 5, 71 (1994).
- [2] Mebs, D., Gifte im Riff. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1989).
- [3] Tamkun, M. M., Hessinger, D. A., Isolation and partial characterization of a hemolytic and toxic protein from the nematocyst venom of the Portuguese man-of-war, *Physalia physalis*. *Biochem. biophys. Acta* 667, 67 (1981).
- [4] Burnett, J. W., Calton, G. J., Sea nettle and man-of-war venoms: A chemical comparison of their venoms and studies on the pathogenesis of their sting. *J. Invest. Dermat.* 62, 372 (1974).
- [5] Flowers, A. L., Hessinger, D. A., Mast cell histamine release induced by Portuguese man-of-war (*Physalia*) venom. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 103, 1083 (1981).
- [6] Cormier, S. M., Exocytosis and cytolytic release of histamine from mast cells treated with Portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) venom. *J. exp. Zool.* 231, 1 (1984).
- [7] Burnett, J. W., Calton, G. J., Venomous pelagic coelenterates: chemistry, toxicology, immunology and treatment of their stings. *Toxicon* 25, 581 (1987).
- [8] Spelman, F. J., Bowe, E. A., Watson, C. B., Klein, E. F., Acute renal failure as a result of *Physalia physalis* sting. *South. Med. J.* 75, 1425 (1982).
- [9] Guess, H. A., Saviteer, P. L., Morris, C. R., Hemolysis and acute renal failure following a Portuguese man-o'war sting. *Pediatrics* 70, 979 (1982).
- [10] Burnett, J. W., Gable, W. D., A fatal jellyfish envenomation by the Portuguese man-o'war. *Toxicon* 27, 823 (1989).



Skorpione (Klasse: Arachnida, Spinnentiere; Ordnung: Scorpiones) – scorpions

Merkmale: Langgestreckter, schwanzförmig auslaufender Körper, der in drei Abschnitte gegliedert ist: Cephalothorax (Kopfbruststück) mit den charakteristischen scherenförmigen Pedipalpen (zum Festhalten der Beute), zwei Chelizeren (zu Mundwerkzeugen umfunktionierte Gliedmaßen; wie die Spinnen gehören die Skorpione zum Unterstamm: Chelicerata), vier Beinpaare (was sie u. a. von den Insekten, die drei Beinpaare besitzen, unterscheidet); das gegliederte Prä- und Postabdomen, Letzteres dünn ausgezogen und nach oben gebogen, das letzte Glied ist mit einem gekrümmten Stachel versehen. Färbung variabel, meist dem Untergrund bzw. dem Lebensraum angepasst (helles Gelb bis Schwarz). Mit ihren Scheren ergreifen Skorpione ihre Beute (Insekten, u. a. auch kleine Wirbeltiere), die sie mit ihrem Stachel, mit welchem sie Gift injizieren, rasch töten. Im ultravioletten Licht fluoresziert die Cuticula bläulich.

Verbreitung: In allen Erdteilen verbreitet, in großer Artenzahl vorwiegend in den tropischen und subtropischen Regionen, weniger in den gemäßigten Zonen.

Lebensraum/Lebensweise: Trockene (Wüsten, Savannen, Grasland) wie feuchte (Regenwälder, Gezeitenzonen) Lebensräume werden in oft erstaunlicher Populationsdichte besiedelt, ebenso menschliche Siedlungen. Hitze und Trockenheit werden in hohem Maße toleriert. Überwiegend nachtaktiv, tagsüber unter Steinen und Vegetation (Rinde) verborgen, auch in der Erde vergraben. Obwohl vorwiegend bodenlebend, klettern sie auch an Wänden empor. Lebendgebärend (vivipar), auch ovovivipar (die Jungen verlassen kurz nach der Geburt die Eihüllen). Die meist erst nach einigen Häutungen vollentwickelten Jungen werden auf dem Rücken getragen (Abb. 10.2) [1].

Skorpione zählen zu den urtümlichsten Vertretern der Spinnentiere. Ihnen geht zwar der Ruf voraus, durch ihren Stich einen Menschen töten zu können, doch sind von den ca. 1 500 Skorpionarten tatsächlich weniger als 25 hierzu in der Lage. Die meisten Skorpione produzieren Gifte, die beim Menschen nur geringfügige lokale Reaktionen hervorrufen. Mit Einschränkung kann die Regel „Je größer, desto harmloser“ angewandt werden; Skorpione mit schlanken Scheren (sie gehören meist zur Familie Buthidae) und dickem Postabdomen (z. B. Dickschwanz-Skorpione, *Androctonus*-Arten, Abb. 10.4) sind eher als gefährlich einzustufen als Skorpione mit großen, plumpen Scheren (Abb. 10.3). Gerade die imposanten, handtellergroßen *Hadogenes*-, *Heterometrus*- und *Pandinus*-Arten sind für den Menschen praktisch ungefährlich.

Andererseits sind in den Tropen und Subtropen nach den Schlangen Skorpione die wichtigsten Gift-



Abb. 10.1 Europäischer Skorpion, *Euscorpium italicus*, Toskana (Italien)



Abb. 10.2 *Euscorpium italicus*, Weibchen mit Jungen, die es auf dem Rücken trägt



Abb. 10.3 Dieser große Skorpion, *Heterometrus cyaneus*, mit dicken Scheren ist relativ harmlos (Java, Indonesien).

16

Eidechsen
(Klasse: Reptilia; Unterordnung: Lacertilia)



Krustenechsen, *Heloderma suspectum* und *Heloderma horridum* (Familie: Helodermatidae) – Gila monster, beaded lizard

Merkmale: Kräftige Echsen von plumper, oft sogar rundlicher Gestalt, der Körper ist mit perlenähnlichen Schuppen bedeckt. Auf schwarzem Grund gelbe bis rosarote, unregelmäßige Flecken oder unterbrochene Bandzeichnung. Die größere Art (*Heloderma horridum*) (●Abb. 16.2) erreicht eine Körperlänge bis 1 m, *H. suspectum* (●Abb. 16.1) meist nur bis 50–60 cm.

Verbreitung: Krustenechsen kommen nur im Süden des nordamerikanischen Kontinents vor: *H. suspectum* in zwei Unterarten (*H. s. suspectum*, *cinctum*) im Südwesten der USA (Arizona, New Mexico, Nevada, Südkalifornien, Nordmexiko), *H. horridum* in vier Unterarten (*H. h. horridum*, *exasperatum*, *alvarezii*, *charlesbogerti*) entlang der mexikanischen Westküste bis Guatemala.

Lebensraum/Lebensweise: Reine Wüstentiere, meist bodenlebend, in Steinspalten, Kaninchenbauten und in selbstgegrabenen Höhlen; recht selten, meist langsam in ihren Bewegungen, können jedoch auch blitzschnell reagieren und zubeißen. Meist nachtaktiv, im Frühjahr und Winter auch tagsüber unterwegs; eierlegend (ovipar) [1, 2, 13].

Unter den mehr als 2000 Eidechsenarten gibt es nur zwei wirklich giftige Vertreter: die Krustenechsen, die in zwei Arten in der neuen Welt vorkommen (●Abb. 16.1–16.4). Bisse und daraus folgende Vergiftungen sind äußerst selten, in der Regel provoziert und haben epidemiologisch keine Bedeutung.

Vergiftungsumstände

Fast immer sind Bisse durch die eher verborgen lebenden, scheuen Krustenechsen vom Menschen **provziert**, so beim Fangen der Tiere und beim Hantieren mit ihnen im Terrarium. Die sich meist langsam bewegenden Echsen können ungeahnte Aktivitäten entfalten, wenn man sie stört oder aufscheucht. Sie fauchen und beißen dann unerwartet schnell zu, beißen sich regelrecht fest und lassen die Bissstelle nicht los. Nur gewaltsam lassen sich die Kiefer auseinanderzwingen, etwa durch Dazwischenschieben eines Holzkeiles oder ähnlichem. Krustenechsen, die in menschlicher Obhut regelrecht zahm werden, reagieren oft unerwartet aggressiv, wenn man sie in eine neue Umgebung bringt.

Vorsichtsmaßnahmen

Trifft man auf eine Krustenechse (was selten der Fall ist), nicht versuchen, sie zu fangen. Sie greift von selbst nicht an, reagiert aber rasch aggressiv, wenn man sie



● Abb. 16.1 Krustenechse, *Heloderma suspectum* (Arizona, USA)



● Abb. 16.2 Mexikanische Krustenechse, *Heloderma horridum*



● Abb. 16.3 *Heloderma horridum*, Kopfansicht

stört. Bei Tieren in menschlicher Obhut schützt ein dicker Handschuh vor dem Eindringen des Giftes in die Haut.

Giftapparat

Im Gegensatz zu den Schlangen, die ihre **Giftdrüsen** im Oberkiefer tragen, liegen die der Krustenechse entlang beider **Unterkieferäste**, was durch die seitlichen Verdi-

ckungen äußerlich erkennbar ist (◉ Abb. 16.4). Die Ausführungsgänge dieser Giftdrüsen münden an der Basis der vorderen Zähne. Diese bis 6 mm langen Zähne sind leicht nach hinten gebogen und an der Vorderseite mit einer Rinne versehen. Beim Zubeißen fließt das Gift durch Muskeldruck aus den Drüsen und gelangt durch Kapillarwirkung entlang der Rinne in die Wunde, die durch die Zähne gerissen wird. Verbeißen in die Bissstelle und langes Festhalten kompensiert die etwas unvollkommene Art der Giftapplikation und ermöglicht das Eindringen größerer Giftmengen. Bei jedem Biss wird Gift injiziert (es gibt keine „trockenen“, giftfreien Bisse [1, 2]).

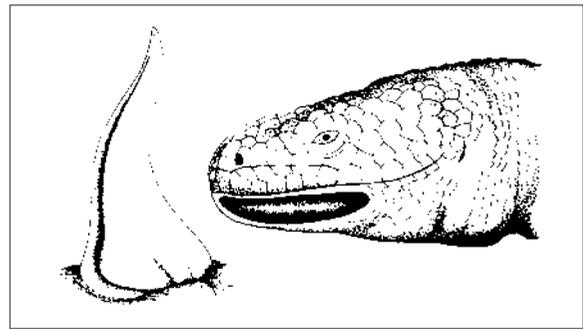
Gift

Ähnlich wie bei den Schlangengiften handelt es sich beim Gift der Krustenechsen um ein **Gemisch** biologisch hochwirksamer **Proteine** (► Kap. 17). Die Gifte beider *Heloderma*-Arten sind in ihrer Zusammensetzung sehr ähnlich. Ihnen fehlen typische Neurotoxine, sie haben keine Wirkung auf die Blutgerinnung [3, 12]. Trotzdem ist die Toxizität des Giftes für Versuchstiere beachtlich: Die LD_{50} (s.c. Injektion) liegt bei 0,8–1,4 mg/kg Maus.

Heloderma-Gift enthält eine äußerst aktive **Hyaluronidase**, ein Enzym, das Hyaluronsäure, die Kittsubstanz der Zellen, depolymerisiert und als „**spreading factor**“ offenbar das Vordringen des Giftes in das Gewebe erleichtert [3, 4]. Weiterhin spielt sicher auch ein **Kallikrein** für den Vergiftungsmechanismus eine Rolle: Dieses Enzym setzt aus einem Plasmaprotein (Kininogen) das Peptid Bradykinin frei, das stark blutdrucksenkend und schmerzauslösend wirkt [5, 6]. Hingegen scheint eine **Arginesterhydrolase** (sie hydrolysiert synthetische Aminosäureester, ihr natürliches Substrat ist unbekannt), die bei Versuchstieren zu Blutungen in innere Organe führt, bei Vergiftungen des Menschen keine Rolle zu spielen [7, 8].

Das sog. **Gilatoxin** ist ein Glykoprotein, dessen Letalität die des Rohgiftes nicht übertrifft; man vermutet, dass es mit anderen Giftkomponenten eine synergistische Wirkung haben könnte [9]. Ein Toxin mit einer Molekülmasse von 25 000 Dalton, **Helothermin**, wurde aus *Heloderma-horridum*-Gift isoliert. Es führt bei Versuchstieren zur Senkung der Körpertemperatur [10]. Primär scheint jedoch beim *Heloderma*-Gift seine überaus schmerzhaft wirkende Wirkung im Vordergrund zu stehen.

Über besondere Peptide aus *Heloderma*-Gift wurde bereits im Kapitel: Arzneimittel aus Giften (► Kap. 1.5) hingewiesen: die **Exendine** oder das daraus entwickelte Arzneimittel Exenatid. Es sind basische Peptide, die aus 39 Aminosäuren bestehen. Durch Aktivierung des Glucagon-Rezeptors (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1-Rezeptor) induzieren sie die Freisetzung von Insulin aus dem Pankreas. Exendin-4 zeigt eine struk-



◉ **Abb. 16.4** Die Giftdrüsen der Krustenechse liegen im Unterkiefer. Die Zähne besitzen zwei Rinnen, in denen das mit Speichel vermischte Gift beim Zubeißen in die Wunde fließt.

turelle Ähnlichkeit mit einem Glucagon-ähnlichen Peptid des Menschen, ein Hormon, das nach einer Mahlzeit im Darm freigesetzt wird. Während letzteres im Blut nur eine sehr kurze Halbwertszeit hat und daher kontinuierlich zugeführt werden muss, um die Insulinkonzentration konstant zu halten, hat Exendin-4 eine viel längere Halbwertszeit, was es zu einem wertvollen Wirkstoff zur Behandlung des Diabetes Typ 2 macht [14, 15].

Krustenechsen sind Nesträuber und verzehren bevorzugt Vogeleier und auch Jungvögel. Sie benötigen ihr Gift also nicht wie etwa Giftschlangen zum Töten der Beute. Die schmerzauslösende Wirkung des Giftes scheint hingegen eine wirksame Verteidigungsstrategie zu sein. Die Anwesenheit der Exendin-Peptide im Gift kann jedoch eine weitere Funktion beinhalten. Schon unmittelbar nach dem Verzehren einer Beute erhöht sich die Konzentration von Exendin-4 im Blut von *Heloderma suspectum* um das 30-Fache, was wahrscheinlich die Glucose-Aufnahme im Darm reguliert. Ist daher die den Speicheldrüsen homologe Giftdrüse vielleicht auch ein Hormon-produzierendes Organ zur Kontrolle des Kohlehydrat-Haushalts [13]?

Vergiftung

Um die Bissstelle entwickelt sich meist ein massives Ödem. Die Gefahr eines Kompartmentsyndroms besteht jedoch nicht. Gleichzeitig breitet sich ein starker, pochender **Schmerz** über die betroffene Extremität aus, er wird mitunter als unerträglich empfunden. Oft schon kurz nach dem Biss kommt es mit dem Eintritt des Giftes in den Kreislauf zu einem plötzlichen, schockähnlichen **Blutdruckabfall**. Schweißausbruch, Blässe, Übelkeit und Erbrechen, auch kurzzeitige Ohnmacht sind Anzeichen einer systemischen Vergiftung. Lähmungserscheinungen, Krämpfe oder Blutungen als Folge einer Blutgerinnungsstörung treten hingegen nicht auf. Die üblichen Laborwerte sind im Allgemeinen unauffällig.



A



C



B



D

• **Abb. 16.5** Der Komodowaran, *Varanus komodoensis* (A), die australische Bartagame (*Pogona vitticeps*, mit *P. barbata* verwandt, B), der Taubwaran, *Lanthanotus borneensis* aus Borneo (C) und die Chineseische Krokodilschwanz-echse, *Shinisaurus crocodilurus* (D) sollen über ein toxisches Speichelsekret verfügen.

Die Bisswunde verheilt problemlos, wenn es nicht zu Sekundärinfektionen kommt. Hämorrhagische Unterblutungen oder Gewebnekrosen treten nicht auf. Über vereinzelte Todesfälle (unter meist merkwürdigen Umständen) wird zwar in der älteren Literatur berichtet [1, 2], in neuerer Zeit sind tödliche Zwischenfälle jedoch nicht bekannt geworden. Jedoch sollte die Giftwirkung keineswegs unterschätzt werden.

Erste Hilfe

Hier sei auf die Empfehlungen im Kapitel Giftschilangen (►Kap. 17) verwiesen. Am wichtigsten ist die Entfernung der festgebissenen Krustenechse, wobei dies nur unter erheblichem Kraftaufwand gelingt. Häufig sind die Kiefer nur durch Einschleiben eines Werkzeuges etc. zu öffnen. Jegliches Einschneiden und Manipulieren an der Bisswunde wie auch das Abbinden der betroffenen Extremität sind zu vermeiden. Wegen Schockgefahr ist ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Therapie

Ein spezifisches Antiserum gegen Krustenechsen gift gibt es nicht, es zeigt keine Kreuzreaktionen etwa mit

Schlängengift-(Crotaliden-)Antiserum [11]. Eine **Behandlung** der Vergiftung muss daher **symptomatisch** erfolgen. Schockartiger Blutdruckabfall macht die sofortige Injektion bzw. Infusion von Adrenalin/Noradrenalin erforderlich. Zur Schmerzbekämpfung können Analgetika versucht werden, der Erfolg ist jedoch oft ungewiss. Da die Zähne beim Biss leicht abbrechen, ist die Wunde daraufhin zu untersuchen und anschließend zu desinfizieren.

Sekundärinfektionen sind offenbar selten; Tetanusprophylaxe ist angezeigt, wenn kein Impfschutz besteht.

Ein Patient mit systemischer Vergiftung (z. B. Blutdruckabfall) ist mindestens 1–2 Tage zu überwachen.

Fallbeschreibung

Beim Desinfizieren der Bauchwunde einer Krustenechse (*Heloderma suspectum*) wurde ein 22-jähriger Mann von dem Tier in den rechten Handrücken gebissen. Nachdem er die Echse durch gewaltsames Öffnen der Kiefer von der Hand entfernt hatte, brachte er sich selbst mit einer Rasierklinge drei Inzisionen längs der Bisslinie bei. Ca. 3 Minuten nach dem Biss wurde er plötzlich ohnmächtig, kam jedoch nach wenigen Minu-

ten wieder zu sich. Er war schweißbedeckt, erbrach sich mehrfach, Lippen und Zungenspitze schwellen an. Der Patient band sich noch den rechten Oberarm mit einem Gummischlauch ab (wurde jedoch nach 5 Minuten wieder gelöst) und wurde ca. 25 Minuten nach dem Biss in einer Klinik aufgenommen. Der Puls des Patienten war peripher kaum tastbar, der Blutdruck sank von 90/60 mmHg kurze Zeit später auf 80/60, es bestand eine erhebliche Tachykardie. Auf dem rechten Handrücken befand sich ein frisches Blutgerinnsel und ein mäßiges Ödem, die Fingerspitzen waren zyanotisch. Eine starke Konjunktivitis beidseitig, leichte Ödeme im Gesicht und Wulstlippen (offenbar Anzeichen einer allergischen Reaktion) lagen ebenfalls vor. Das Ödem der Hand nahm rasch zu und dehnte sich auf den Unterarm aus, es entwickelte sich ein roter lymphangitischer Streifen vom Handgelenk bis auf den Unterarm. Der Patient klagte über starke Schmerzen in Hand und Arm.

Die Therapie bestand in unmittelbarer Gabe von 50 mg Prednison (i. v.), Infusion und Anlegen eines Noradrenalin-Tropfes, Calcium und Antistin®. Binnen zweier Stunden normalisierte sich der Blutdruck, die Konjunktivitis und das Gesichtsoedem verschwanden. Das äußerst schmerzhafteste lokale Ödem nahm jedoch weiterhin zu und erreichte seinen Höhepunkt am folgenden Tag. Danach ließen die Schmerzen deutlich nach, das Ödem ging im Verlauf von 4 Tagen zurück. Außer einer anfänglich ausgeprägten Hämokonzentration und Leukozytose lagen alle Blutparameter im Normbereich. Anzeichen einer Hämolyse, einer Nieren-, Leber- oder Hirnschädigung zeigten sich nicht. Die Bisswunde verheilte problemlos (eigene Beobachtung).

16.1 Gibt es noch weitere giftige Echsen?

Hin und wieder berichten Pfleger von **Waranen** über anhaltend starke Schmerzen, Schwellung, Schwindel und Benommenheit nach dem Biss der Echsen. Dies ließ den Verdacht aufkommen, auch Warane verfügen über **giftigen Speichel**.

Untersuchungen an Speicheldrüsen von Waranen, vor allem des **Komodowarans**, (*Varanus komodoensis*; ● Abb. 16.5 A) und der australischen **Bartagame** (*Pogona barbata*; ● Abb. 16.5 B) haben ergeben, dass sich auf der molekulargenetischen Ebene in der Tat Proteine und Peptide nachweisen lassen, wie sie auch im *Heloderma*- und in Schlangengiften vorkommen, so z. B. eine Phospholipase A₂ (ähnlich dem Enzym im *Heloderma*-Gift) und ein Kallikrein [16]. Das sog. „Warangift“, d. h. die letztlich in der Speicheldrüse exprimierten und sezernierten Proteine wurden auf ihre Fähigkeit, die Aggregation von Thrombozyten zu hemmen, und ihre Wirkung auf den Blutdruck von Ratten untersucht. Hierbei zeigte es sich, dass die Phospho-

lipase A₂ wie auch das Enzym im *Heloderma*-Gift, die Verklumpung von Thrombozyten hemmt, was zur Blutungsneigung führen könnte (was im Vergiftungsfall nach einem *Heloderma*-Biss allerdings bisher nie beobachtet wurde).

Kallikrein setzt im Blutplasma Peptide, sog. Kinine frei, die Gefäße erweitern und damit den Blutdruck senken. So sollen diese Enzyme, nunmehr als Toxine bezeichnet, durch Blutungen, Blutdruckabfall und Schock den Tod des Beutetiers verursachen.

Damit wurde eine Entwicklung in Gang gesetzt, die darin gipfelte, dass ca. 60 % der rezenten Reptilien einer Gruppe, den sog. **Toxicofera**, zugeordnet wurden, die die Fähigkeit besitzen (sollen), Gift in einer Drüse zu produzieren: Schlangen, schleichenartige (sog. Anguimorpha) und leguanartige Echsen (Iguania). Zu den Anguimorpha zählen u. a. *Heloderma*-Arten, Warane (Varanidae), der Taubwaran (*Lanthanotus borneensis*; ● Abb. 16.5 C) und die Chinesische Krokodilschwanz-echse (*Shinisaurus crocodilurus*; ● Abb. 16.5 D) zu den Iguania Agamen, Leguane, Anolis etc. [16, 17, 18]. Diese Einteilung basiert fast ausschließlich auf molekularbiologischen Untersuchungen der Drüsen vorwiegend im Unterkiefer (**Glandulae submandibularis**). Der Begriff Toxicofera hat allerdings nichts mit der Systematik der Reptilien zu tun. Man spricht daher auch eher von einer **Toxicofera-Hypothese**. Die damit verbundene Vereinnahmung eines Großteils der Reptilien als Gifttiere, die bisher als unverdächtig galten, blieb nicht unwidersprochen und ist eng mit der Definition: Gift verknüpft, die in diesem Fall sehr weit ausgelegt wird [19, 20].

Was nun das Speichelsekret der Toxicofera betrifft. So liegen bisher nur Ergebnisse von In-vitro-Versuchen vor, wie die Bestimmung der Enzymaktivitäten [21, 22]. Es fehlen durchweg toxikologische In-vivo-Daten, die mit Versuchstieren gewonnen wurden und die zeigen könnten, ob die Sekrete überhaupt eine toxische Wirkung entfalten.

Inzwischen mehren sich Berichte über Unfälle von Zootierpflegern, die von einem Komodowaran gebissen wurden. Zum Teil trugen sie tiefe Fleischwunden davon, was bei der kräftigen Kiefermuskulatur und den scharfen gezackten Zähnen des Warans nicht verwundert. Jedoch kam es in keinem der Fälle außer einer blutenden Wunde zu Allgemeinsymptomen, die den Verdacht einer Vergiftung aufkommen ließen. Weder war die Blutgerinnung beeinträchtigt, noch kam es zu einem Blutdruckabfall bei den Patienten, der vielleicht auf das im Speichel enthaltene Enzym, das **Kallikrein**, zurückzuführen wäre [25–28].

Kann man daher beispielsweise dieses Enzym als ein „Toxin“ bezeichnen? Kallikrein ist eine Protease, die in Speicheldrüsen, im Pankreas, in den Nieren und im Blutplasma von Säugern einschließlich Mensch präsent

ist. Es hat eine wichtige Funktion bei der Regulation des Blutdrucks, bei Entzündungsvorgängen und bei der Blutgerinnung. Injiziert man intravenös den Speichel einer Maus, eines Kaninchens und selbst des Menschen einem Versuchstier, so kann man in der Tat einen „toxischen“ Effekt beobachten: es stirbt meist rasch als Folge eines massiven Blutdruckabfalls, ausgelöst durch die vom Enzym freigesetzten Kinine. Folgerichtig müsste man Maus, Kaninchen und Mensch unter die Gifttiere einreihen. Allerdings fehlt dafür ein wichtiges Kriterium: die Funktion eines Giftes, bei seinem aktiven Einsatz eine schädigende Wirkung zu entfalten, um es für die Verteidigung und zur Überwältigung einer Beute zu verwenden. Auch Terrarianer, die von nahen Verwandten der Warane, **Taubwaran** und **Krokodilschwanz-echse** (● Abb. 16.5), gebissen wurden, berichten zwar von einer blutenden Verletzung, allerdings von keinerlei Symptomen, die auf eine Giftwirkung hinweisen würden [23, 24]. Zwar macht Kallikrein einen wichtigen Teil der identifizierten Proteine in deren Sekret der Submandibulardrüsen aus, toxische Peptide jedoch fehlen [23, 24].

Zweifellos sind molekularbiologische Untersuchungen zum Verständnis der Evolution der Reptilien und der Entwicklung ihrer Giftigkeit von großer Bedeutung. Sie führen zu dem Schluss, dass wohl schon sehr früh, sowohl bei Echsen wie Schlangen, Speicheldrüsen entstanden sind, in denen auch Gift wie bei den Schlangen und *Heloderma* gebildet wird. Die in den letzten Jahren durchgeführten Analysen der Drüsensekrete von Reptilien aus der Gruppe der sog. Toxicofera haben eine Fülle neuer und interessanter Daten erbracht. Ihre Interpretation jedoch ist zumindest problematisch, wenn sie eine weit verbreitete Giftigkeit unter den Reptilien belegen sollen.

Literatur

- [1] Bogert, C. M., Del Campo, P. M., The Gila monster and its allies. The relationships, habits, and behaviors of the lizards of the family Helodermatidae. *Am. Mus. Nat. Hist.* **109**, 7 (1956).
- [2] Russell, F. E., Bogert, C. M., Gila monster: its biology, venom and bite – a review. *Toxicon* **19**, 341 (1981).
- [3] Mebs, D., Raudonat, H. W., Biochemie des Giftes der Krustenechse, *Heloderma suspectum* und *Heloderma horridum*. *Naturwissenschaften* **54**, 494 (1967).
- [4] Tu, A. T., Hendon, R. A., Characterization of lizard venom hyaluronidase and evidence for its action as a spreading factor. *Comp. Biochem. Physiol.* **76 B**, 377 (1983).
- [5] Mebs, D., Isolierung und Eigenschaften eines Kallikreins aus dem Gift der Krustenechse *Heloderma suspectum*. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **350**, 821 (1969).
- [6] Alagon, A., Possani, L. D., Smart, J., Schleuning, W. D., Helodermatine, a kallikreine-like, hypotensive enzyme from the venom of *Heloderma horridum horridum* (Mexican beaded lizard). *J. exp. Med.* **164**, 1835 (1986).
- [7] Mebs, D., Biochemistry of *Heloderma* venom. In: *Toxins of Animal and Plant Origin* (A. de Vries, E. Kochva, eds.), Bd. 2, S. 499, Gordon & Breach, New York (1972).
- [8] Nikai, T., Imai, K., Sugihara, H., Tu, A. T., Isolation and characterization of horridum toxin with arginine ester hydrolase activity from *Heloderma horridum* (beaded lizard) venom. *Arch. Biochem. Biophys.* **264**, 270 (1988).
- [9] Hendon, R. A., Tu, A. T., Biochemical characterization of the lizard toxin gilatoxin. *Biochemistry* **20**, 3517 (1981).
- [10] Mochca-Morales, J., Martin, B. M., Possani, L. D., Isolation and characterization of helothermine, a novel toxin from *Heloderma horridum horridum* (Mexican beaded lizard) venom. *Toxicon* **28**, 299 (1990).
- [11] Mebs, D., Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger Schlangengiftseren gegenüber *Heloderma*-Gift. *Salamandra* **6**, 135 (1970).
- [12] Tu, A. T., A lizard venom: gila monster (genus: *Heloderma*). In: *Handbook of Natural Toxins*, Bd. 5, Reptile venoms and toxins (A. T. Tu, ed.), S. 755, M. Dekker, New York (1991).
- [13] Beck, D. D., *Biology of Gila monsters and beaded lizards*. Univ. California Press, Berkeley (2005).
- [14] Doyle, M. E., Egan, J. M., Glucagon-like peptide- 1. *Rec. Prog. Hormon Res.* **56**, 377 (2001).
- [15] Kolterman, O., Buse, J., Fineman, M., Gaines, E., Heintz, S., Bicsak, T., Kim, D., Aisporna, M., Wang, Y., Baron, A., Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces post prandial and fasting glucose in subjects with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **88**, 3082 (2003).
- [16] Fry, B. G., Vidal, N., Norman, J. A., Vonk, F. J., Scheib, H., Ramjan, S. F. R., Kuruppu, S., Fung, K., Hedges, S. B., Richardson, M. K., Hodgson, W. C., Ignjatovic, V., Summerhayes, R., Kochva, E., Early evolution of the venom system in lizards and snakes. *Nature* **439**, 509 (2006).
- [17] Fry, B. G., Winter, K., Norman, J. A., Roelants, K., Nabuurs, R. J. A., van Osch, M. J. P., Teeuwisse, W. M., van der Weerd, L., McNaughtan und andere. Functional and structural diversification of the Anguimorpha lizard venom system. *Mol. Cell. Proteom.* **9**, 2369 (2010).
- [18] Fry, B. G., Casewell, N. R., Wüster, W., Vidal, N., Young, B., Jackson, T. N., 2012. The structural and functional diversification of the Toxicofera reptile venom system. *Toxicon* **60**, 434 (2012).
- [19] Hargreaves, A. D., Swain, M. T., Logan, D. W., Mulley, J. F. Testing the Toxicofera: Comparative transcriptomics casts doubt on the single, early evolution of the reptile venom system. *Toxicon* **92**, 140 (2014).
- [20] Weinstein, S. A., Keyler, D. E., White, J. Letter to the editor. Replies to Fry et al. (*Toxicon* 2012, 60/4, 434–448). Part A. Analyses of squamate reptile oral glands and their products: a call for caution in formal assignment of terminology designating biological function. *Toxicon* **60**, 954 (2012).