

H. Kupferschmidt

mit Unterstützung des Schweiz.
Bundesamtes für Gesundheit BAG

Fact Sheet: **RICIN**

Synonyme

Ricinus communis, Rizinusbohne, Castor bean. Rizinusstrauch, Palma Christi.

CAS-No. 9009-86-3; Giftklasse 1

Beschreibung

Ricin stammt vom Samen der Rizinuspflanze (*Ricinus communis*). Die Ricinussamen werden zur Produktion von Ricinusöl verwendet, das in Brems- und Hydraulikölen vorkommt.

In der wässrigen Phase (sog. "waste mash") findet man 5-10% Ricin; die Aufreinigung geschieht chromatographisch.

Eigenschaften

Ricinussamen sind leicht zu beschaffen, und Ricin kann einfach und billig hergestellt werden. Es ist ein starkes Gift, das als Kampfstoff und Massenvernichtungswaffe verwendet werden könnte, weil es in aerosolisierter Form stabil ist, und keine kausale Therapie und kein Antidot oder Impfstoff existieren. Andererseits wäre eine sehr grosse Menge nötig, um es als Massenvernichtungswaffe einsetzen zu können (für 50% Letalität in einer Region von 100 km² sind 4 Tonnen nötig; vergl. dazu nur 1 kg *B. anthracis* nötig). Ricin eignet sich aber gut als "incapacitating agent"; die Kontamination von Nahrung oder Trinkwasser würde viele Personen erkranken lassen, das Gesundheitssystem würde durch den Ansturm der Patienten überfordert.

Ricin als Waffe kann als Aerosol, durch Injektion, und durch Verseuchung von Nahrung oder Wasser eingesetzt werden.

Geschichte

Die eindruckliche Toxizität des Ricins zeigt der oft zitierte Fall von Georgi Markow, eines bulgarischen Berichterstatters, der 1978 in London an einer Bushaltestelle mit einem Regenschirm in das Bein gestochen wurde. Er entwickelte eine schwere Gastroenteritis mit hohem Fieber und verstarb 3 Tage nach der Attacke. Bei der Autopsie wurde an der Einstichstelle eine 1.5 mm grosse Hohlkugel gefunden, die zwei kleine Öffnungen aufwies und ein Volumen von 0.28 mm³ hatte. Toxin wurde nicht nachgewiesen. Aufgrund des kleinen Volumens und der Symptome glaubt man, dass die Kugel Ricin enthielt. Der Gerichtsmediziner wiederholte die Vergiftung mit einer vergleichbaren Dosis erfolgreich an einem Schwein.

Exposition

Vorkommen:

In der CH: Dem Schweiz. Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) wurden seit seinem Bestehen (1966) keine Todesfälle bei Menschen durch Rizinus gemeldet; registriert wurden hingegen fünf tödliche Fälle bei Hunden.

In den U.S.: Die Giftinformationszentren der USA verzeichneten 1999-2001 unter über 325'000 Pflanzenexpositionen keine Ricinusvergiftungen (AAPCC-TESS).

1991-1997 wurden 3 verdächtige Ricin-Funde bekannt: 1991 wurden vier Mitglieder einer extremistischen Patriotenvereinigung festgenommen, die einen Ricinanschlag auf einen Polizisten geplant hatten. Das Ricin hatten sie in einer Wohnung hergestellt. Sie hatten vor, Ricin in Dimethylsulfoxid (DMSO) aufzulösen, und damit die Türgriffe des Polizeiautos zu imprägnieren. 1995 wurde an der kanadischen ein Mann festgenommen, der Ricinpulver bei sich hatte. 1997 entdeckte man im Haus eines Mörders ein Labor mit Ricin und Nikotinsulfat.

Prophylaxe:

Die einzige kausale Massnahme gegen einen Ricin-Anschlag wäre die Prävention; leider existiert keine solche. Allerdings wird gegenwärtig an einer Ricin-Impfung und an Ricin-Inhibitoren geforscht.

Bei einem Ricin-Aerosol-Angriff sind Schutzmasken wirksam und sollten getragen werden.

Wirkmechanismus

Ricin besteht aus 2 Hämagglutininen und 2 Toxinen. Die Toxine RCL III und RCL IV sind Dimere mit einem MG von ca. 66'000 Dalton. Die Toxine haben eine A- und B-Kette, Polypeptide, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. Diese Grundstruktur teilt Ricin mit derjenigen von Botulinustoxin, Cholera-, Diphtherie- und Tetanustoxin, und Insulin.

Die B-Kette bindet an Glykoproteine der Zelloberfläche und wird durch einen bisher unbekannten Mechanismus in die Zelle aufgenommen. Die A-Kette wirkt auf die ribosomale 60S-Untereinheit und verhindert die Bindung des Elongationsfaktors-2. Dies blockiert die Proteinsynthese und führt damit zum Zelltod.

Toxizität

Die Morbidität und Mortalität hängen von Expositionsweg und -menge ab.

Hautexposition:

Die Absorption von Ricin durch die Haut ist unerheblich und stellt daher keine grosse Gefahr dar. Dimethylsulfoxid (DMSO) erhöht die dermale Absorption. Die Hautsymptome werden durch das Lösungsmittel und die Dauer der Exposition bestimmt.

gastrointestinale Exposition:

LD_{Lo} 300 µg/kg (Mensch, oral)
 100 µg/kg (Ratte, oral)

Quelle: Sax²²

Die Letalität ist wegen der schlechten Absorption vermindert. In der Vergangenheit hielt man die Einnahme von Ricinusbohnen als tödlich, aber dokumentierte Case Reports widerlegen dies. Allerdings kann eine genügende Anzahl Bohnen zu einer schweren Gastroenteritis führen, mit GI-Blutungen und Leber-, Nieren und Milznekrosen. Durch den Kreislaufkollaps können Todesfälle auftreten.

parenterale Exposition:

Parenterale Vergiftungen können rasch zum Tod führen.

LD₅₀ 2.2 µg/kg (Maus, intravenös)
 5.0 µg/kg (Ratte, intratracheal)
 1.5 µg/kg (Ratte, intraperitoneal)
 2.0 µg/kg (Maus, intraperitoneal)

Quelle: Sax²²

Injiziertes Ricin kann zur schweren Nekrosen der Muskulatur und der Lymphknoten führen, mit Organbeteiligung und Todesfolge.

Exposition durch Aerosol:

LC₅₀ 50 mg/m³ (Ratte)
 9 mg/m³ (Maus)
 24 mg/m³ (Hund)
 100 mg/m³ (Affe)

Quelle: Sax²²

Die Inhalation von ricinhaltigem Aerosol führt zu Schwäche, Fieber, Husten und Lungenödem innert 18-24 h, zu Ateminsuffizienz und Tod innert 36-72 Stunden. Im Tierversuch (Nager) kommt es zu Nekrose der Schleimhäute in den Atemwegen (Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, interstitielle Pneumonie, perivaskuläres und alveoläres Ödem).

Symptome

siehe oben

Komplikationen: Hypovolämie und Elektrolytstörung wegen gastrointestinalem Flüssigkeitsverlust. Wundinfekt bei parenteraler Exposition.

Diagnostik

Anamnese

Ist nur ein einzelnes Individuum von einer Ricin-Attacke betroffen, gibt die Anamnese ws. keine spezifischen Hinweise. Allenfalls wird eine Stichmarke angegeben. Es ist wenig wahrscheinlich, dass das Opfer sich an ein potentiell kontaminiertes Nahrungsmittel erinnert.

Ist eine Vielzahl von Opfern betroffen, ist es wahrscheinlicher, dass die Häufung zum Verdacht führt, v.a. nach inhalativer Exposition (orale Exposition wird ev. eher als Lebensmittelvergiftung gedeutet).

Klinischer Befund

nach gastrointestinaler Exposition:

Gastroenteritis, Hypovolämie. Ev. Hämatemesis u/o blutige Diarrhoe, Melaena.

nach parenteraler Exposition:

Induration, Rötung und Fremdkörper an der Einstichstelle.

nach Exposition durch Aerosol:

Zeichen des rasch progredienten Lungenversagens. Je nach Stadium finden sich Hypoxie, Zyanose, Dyspnoe, Tachykardie, Ateminsuffizienz.

Labor

Ausgangswerte abnehmen: Blutbild (ev. Leukozytose), Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Blutglukose, Quick (INR), aPTT, Fibrinogen, Leberenzyme, Amylase, Lipase.

ABGA

Ricin-Nachweis (ELISA).

Kontrollen im Verlauf (Ricin-Antikörper).

Röntgen

Thorax

Infiltrate oder Zeichen des ARDS.

andere

Fremdkörperdarstellung.

andere Untersuchungen

Bronchoskopie

Aspirat proteinreich (vereinbar mit Permeabilitätslungenödem).

Kampfstoffe: Milzbrand, Lungentoxine, Phosgen, Q-Fieber, Staphylokokken-Enterotoxin B.

andere DD: Zellulitis, Q-Fieber, Tularämie. Ev. Lungenpest, Salmonellose, Shigellose, Cholera, nekrotisierende Fasciitis.

Die Ricinvergiftung schreitet trotz antibiotischer Behandlung im Gegensatz zur infektiösen Aetiologie fort. Das Lungenröntgenbild zeigt im Gegensatz zu Anthrax keine Verbreiterung des Mediastinums. Vergiftungen mit Staphylokokkenenterotoxin B führen nicht zu einem lebensbedrohlichen Zustand. Phosgen erzeugt ein ARDS mit Anstrengungsdyspnoe; es hat zudem den charakteristischen Geruch nach frischem Heu und reizt in tödlichen Konzentrationen die Schleimhäute stark.

Differentialdiagnose

Nachweis**Diagnose**

Im Einzelfall schwierig; im Massenfall durch die Symptome und Epidemiologie. Akute Lungenschädigung lässt einen Atemwegsreizstoff vermuten. Das epidemische Auftreten von gastroenteritischen Symptomen weist auf eine Kontamination von Nahrung oder Trinkwasser hin.

Differentialdiagnose: s. oben

Therapie**Erste Massnahmen vor Ort**

Sekundäre dermale Kontamination bei den Betreuern ist nicht zu erwarten. Die Gefahr einer sekundären Aerosolisierung ist minim. Trotzdem wird das Tragen einer Atemschutzmaske in dieser Situation empfohlen.

Auf der Notfallstation im Spital*Management*

Allgemeine Vorsichtsmassnahmen. Sicherstellen der Vitalfunktionen ("ABC") und Dekontamination ("D"), inkl. Entfernen der Kleider. Bei Verdacht auf orale Einnahme, gastrointestinale Dekontamination. Ausschluss der Einwirkung anderer Kampfstoffe.

Dekontamination

Kleider entfernen, Haut mit Wasser und Seife abwaschen. Falls verfügbar, Haut 15 Minuten mit 0.1% Javelwasser benetzen (Natriumhypochlorit). Javel darf für offene Wunde verwendet werden, ausser in Körperhöhlen, Wunden des ZNS oder in den Augen.

Konsilien

Chirurgisches Konsilium zur Beurteilung und Therapie parenteraler Expositionen. In Frage kommen Wundinfektionen und Fremdkörper in situ. Nötig sind ev. Debridement, Exzision des Fremdkörpers.

Medikamente:

Die Behandlung und die Toxizität hängen vom Expositionsweg ab. Die Therapie ist supportiv; es gibt kein Antidot.

Medikamenten-Klasse

Antibiotika: Bei Infektionen von Hautläsionen nach parenteraler Exposition. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach der Hautflora.

Vasopressoren: Erst nach oder zusammen mit Volumenersatz bei arterieller Hypotonie.

Impfung: Tetanus-Toxoid (Te-Anatoxal). Immer bei Stichverletzungen indiziert.

	<u>Antihistaminika</u> (H2 Blocker): Inhibition der Magensäuresekretion gemäss klinischer Indikation im Rahmen der supportiven Therapie.
Dekontamination	Hemmung der gastrointestinalen Resorption des Toxins. • <i>Aktivkohle-Suspension</i>: Dosierung 80 g bzw. 1 mg/kg (bei Kindern) einmalig per os (am besten via Magensonde), in wässriger Suspension. Genügende Wirkung nur innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion. • Äusserliche Dekontamination (s. oben)
Antidote	<u>Antidote</u> : Ein spezifisches Antidot existiert zur Zeit nicht. Ricin-Impfstoffe und -Inhibitoren befinden sich im Versuchsstadium. Mögliche Kandidaten sind Pteric acid, neopterin, pterin tautomer, and guanine tautomer.
Nachbehandlung	stationär : Fortsetzung der Notfalltherapie mit Volumenersatz, Transfusionen, Katecholamine.
Fehlerquellen	Bei multiplen Ricinvergiftungen besteht Verdacht auf kriminelles Verhalten (Terrorismus). Meldung an die Behörden (Polizei) nicht vergessen.
Prognose	Hat ein schwer vergifteter Patient die ersten 3-5 Tage überlebt, tritt in der Regel die Erholung ein.
Literatur	1. Balint GA: Ricin: the toxic protein of castor oil seeds. Toxicology 1974; 2(1): 77-102. 2. Challoner KR, McCarron MM: Castor bean intoxication. Ann Emerg Med 1990; 19(10): 1177-83. 3. Ellenhorn MJ, Barceloux DG: Ornamental beans. In: Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 1988: 1225-27. 4. FBI: Federal Bureau of Investigations Web Page. 2000; 2000. 5. Franz D, USAMRIID: Defense against toxic weapons. In: US Army Medical Research Material Command. 1997. 6. Kopferschmitt J, Flesch F, Lugnier A, et al: Acute voluntary intoxication by ricin. Hum Toxicol 1983; 2(2): 239-42. 7. Kortepeter MG, Parker GW: Potential biological weapons threats. Emerg Infect Dis 1999; 5(4): 523-7. 8. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 266(5188): 1202-8. 9. Shih RD, Goldfrank LR: Plants. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed. 1998: 1254-5. 10. US Medical Research Institute of Infectious Diseases.: Medical Management of Biocausalities Handbook. 1998. 11. Zilinskas RA: Iraq's biological weapons. The past as future? JAMA 1997; 278(5): 418-24. 12. Griffiths GD, Lindsay CD, Allenby AC et al. Protection against inhalation toxicity of ricin and abrin by immunisation. Hum Exper Toxicol 1995; 14: 155-64. 13. Smallshaw JE, Firan A, Fulmer JR, et al. A novel recombinant vaccine which protects mice against ricin intoxication. Vaccine 2002; 20: 3422-7. 14. Wellner RB, Hewetson JF, Poli MA: Ricin: Mechanism of action, detection, and intoxication. J Toxicol Toxin Rev 1995; 14: 483-522. 15. Palatnik W, Tenenbein M: Hepatotoxicity from Castor bean ingestion. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 67-9.

- 16: **Piette** M, Timperman J: Un cas particulier de meurtre et suicide au moyen d'une seringue. J Méd Lég Droit Médical 1995; 38: 315-6.
- 17: **Fine** DR, Shepherd HA, Griffiths GD, Green M: Sub-lethal poisoning by self-injection with ricin. Med Sci Law 1992; 32: 70-3.
- 18: **Wedin** GP, Neal JS, Everson GW, Krenzelok EP. Castor bean poisoning. Am J Emerg Med 1986; 4: 259-61.
- 19: **Jaspersen**-Schib R, Theus L, Guirguis M et al. Wichtige Pflanzenvergiftungen in der Schweiz 1966-1994. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 1085-98.
20. **Mirarchi** FL, Allswede M: CBRNE-Ricin. e-medicine. www.emedicine.com/emerg/topic889.htm (assessed Jan. 8, 2003)
21. **Litovitz** TL et al. 1999 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2000; 18: 517-74.
Litovitz TL et al. 2000 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2001; 19: 337-95.
Litovitz TL et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2002; 20: 391-452.
22. **Lewis** RJ sr. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 10th ed. John Wiley & Sons Inc., New York 2000. p. 3160