

1 Einführung: Die Natur als Dienstleister

Die großen Ökosysteme der Erde wie Wälder, Seen und Flüsse, Wüsten, Gebirgsregionen, Meere, Korallenriffe, Arktis und Antarktis sind geprägt von klimatischen und geophysikalischen Kräften wie auch von den Lebewesen, die die jeweiligen Lebensräume besiedeln. In einem komplizierten Netzwerk von Interaktionen steuern Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere den Energiehaushalt und die großen Stoffkreisläufe von Sauerstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Schwefel sowie der verschiedenen Spurenelemente des jeweiligen Lebensraums. Dies sind Leistungen, die Leben überhaupt erst möglich machen.

Marine und terrestrische Ökosysteme stehen untereinander in enger **Wechselbeziehung**. Sie beeinflussen sich nicht nur gegenseitig, sondern auch die Erdatmosphäre. So hat der Verlust an Tropenwäldern durch Brandrodung nicht nur Folgen für den lokalen Lebensraum wie verminderte Bodenqualität, Austrocknung und Wüstenbildung, sondern trägt durch den steigenden CO₂-Gehalt in der Atmosphäre auch zum globalen **Klimawandel** bei.

Vor allem der Mensch profitiert von **Dienstleistungen**, die uns die verschiedenen Ökosysteme vergleichsweise preiswert, meist sogar gratis zur Verfügung stellen. Sie zu ersetzen, bedeutet einen hohen technischen und vor allem finanziellen Aufwand. Der Erhalt eines intakten Ökosystems ist deshalb nicht nur aus ethischen, sondern auch aus ökonomischen Gründen vordringlich. Wie wichtig dies ist, sollen einige der folgenden Beispiele zeigen (Daily 1997, Chivian u. Bernstein 2008, Cardinale et al. 2012, Juniper 2013).

1.1 Wälder und Auen

Noch sind etwa 27% der eisfreien Landfläche von **Wäldern** bedeckt (● Abb. 1.1). Ihre Bedeutung für die CO₂-Bilanz der Erde ist inzwischen unbestritten. Wälder liefern in großem Umfang **Holz** als Energieträger und Baumaterial, aber sie tragen auch zur **Reinigung der Luft** bei, sind wichtige **Wasserspeicher** und verhindern die Bodenerosion. Wie ein Schwamm nehmen sie aus Regen und Nebel Wasser auf und sorgen für einen langsamen Abfluss. Dies verhindert den Verlust wertvollen Bodens und ermöglicht gleichzeitig die Filterung und Speicherung reinen **Quellwassers**. Feuchtgebiete entlang der Flüsse mindern das Ausmaß von Überschwemmungen und sorgen für ausreichend Grundwasser.

Tropenwälder sind der Lebensraum von mehr als 50% aller bekannten Tier- und Pflanzenarten. Sie bilden „hot-spots“ der **Biodiversität** und stellen somit unersetzliche „genetische Bibliotheken“ zur Verfügung. Der Reichtum und die Vielfalt von Tieren und Pflanzen spiegeln sich auch in den von ihnen gebildeten Naturstoffen wider, von denen sich viele als Arzneimittel der Zukunft erweisen können – eine bislang nur wenig erschlossene Quelle. Einige Beispiele für Arzneistoffe aus der „**Apotheke Regenwald**“ werden in diesem Buch beschrieben.

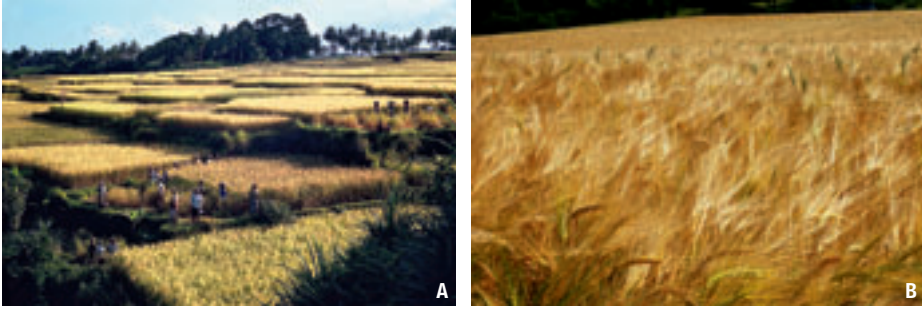


● **Abb. 1.1** Die Wälder der gemäßigten Zonen (A) wie auch die der Tropen (B) zählen zu den wichtigsten Ökosystemen der Erde. Die tropischen Regenwälder sind „hot-spots“ der Artenvielfalt.



1.2 Der Boden zu unseren Füßen

Essenziell für alles Leben auf dem Land, für das Pflanzenwachstum und die davon abhängigen Lebewesen, Tiere und Menschen, sind **intakte Böden**. Die Produktion von mehr als 90 % unserer Nahrungsmittel ist davon abhängig (● Abb. 1.2). Vor allem **Humuserde**, die aus den organischen Resten von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen entsteht, stellt durch ihren hohen **Nährstoffgehalt** ein optimales Substrat für die Pflanzen dar



● **Abb. 1.2** Ertragreiche Reis- (Indonesien, A) und Weizenfelder (Deutschland, B) sind auf gesunde Böden angewiesen.



● **Abb. 1.3** Braunerde in einem Waldgebiet des Mittelgebirges ist ein Gemisch aus Humus und Lehm (A). Regenwürmer sind an der Bodenaufbereitung wesentlich beteiligt (B).

(●Abb. 1.3 A). In einem Teelöffel Erde sind mehrere Milliarden Bakterien enthalten. Zusammen mit anderen Organismen, Einzellern, Nematoden, Regenwürmern, Insekten etc., tragen sie dazu bei, organisches Material zu zersetzen, und halten damit den **Stoffkreislauf** in Gang. **Regenwürmern** kommt hierbei eine besondere Rolle zu (●Abb. 1.3 B). Ein Kilogramm Regenwürmer verarbeiten pro Tag etwa ein halbes Kilo Biomasse. Auf einem Hektar Weideland bilden sie mehr als 100 Tonnen Kot pro Jahr, der siebenfach mit Stickstoff und 25-fach mit Phosphat angereichert ist.

Böden sind zugleich **Wasserspeicher** und -aufbereiter. Sie tragen wesentlich zur **Entgiftung** von Schadstoffen und zur Reinigung von Abwässern bei. Vor allem den Mikroorganismen kommt hierbei eine wichtige Funktion zu, beispielsweise beim Abbau von Öl, Industriechemikalien, Pestiziden oder Herbiziden.

1.3 Bestäubung von Pflanzen

Es wird leicht übersehen, dass vier Fünftel aller heimischen Nutz- und Wildpflanzen von der **Bestäubung** durch Insekten, Bienen, Käfer, Fliegen und Schmetterlingen abhängig sind. Dies betrifft fast alle Obst- und Gemüsesorten. Man geht davon aus, dass es durch das Wegfallen der wichtigsten Bestäuber – allen voran der Honigbiene – weltweit zu dra-



● **Abb. 1.4** Hymenopteren, wie die Bienen, sind die wichtigsten Fremdbestäuber von Pflanzen. Ohne sie gibt es kein Obst und kein Gemüse.

matischen Engpässen in der Versorgung mit **Nahrungsmitteln** kommen würde (● Abb. 1.4). Auch auf Kaffee, eines der am meisten gebräuchlichen Genussmittel, müssten wir verzichten, denn die Kaffeepflanzen sind ebenfalls auf Fremdbestäubung durch Insekten angewiesen. Auch würden viele Blütenpflanzen verschwinden und mit ihnen Tiere wie Schmetterlinge und samenverzehrende Vögel.

Der Reichtum Neuseelands beruht in hohem Maße auf dem Export von Wolle, Fleisch, Milchprodukten, Obst und Gemüse. Für die erfolgreiche Schaf- und Rinderzucht mussten jedoch erst Bienen importiert und angesiedelt werden, da es für den aus England eingeführten und als Futter angebauten Klee keine natürlich vorkommenden Insekten zu seiner Bestäubung gab. Erst dann konnte Kleesamen, der zuvor regelmäßig importiert werden musste, geerntet werden, was in der Folge einen großflächigen Futteranbau ermöglichte.

1.4 Biologische Schädlingsbekämpfung

Vögel, die Insekten verzehren, sind äußerst effiziente **Schädlingsbekämpfer**. Gerade zur Brutzeit reduzieren sie beispielsweise in Obstkulturen die Raupenpopulationen auf ein Minimum und machen dadurch den Einsatz von Pestiziden überflüssig. Doch auch zahlreiche Insekten, z. B. **Marienkäfer**, haben sich in der biologischen Schädlingsbekämpfung bewährt (● Abb. 1.5). Marienkäfer sind notorische Vertilger von Blattläusen, wobei zur



● **Abb. 1.5** Zur biologischen Schädlingsbekämpfung wurde der asiatische Marienkäfer, *Harmonia axyridis*, eingeführt, der allerdings inzwischen die einheimischen Arten zunehmend verdrängt.

Unterstützung der heimischen Käferfamilie asiatische Vertreter (*Harmonia axyridis*) eingeführt wurden. Diese erwiesen sich zwar als noch tüchtiger, haben sich aber inzwischen derart ausgebreitet, dass sie eine Gefahr für die lokalen Arten darstellen.

Pflanzenschutz mit Hilfe von **Pestiziden** hat den Nachteil, dass viele der Schädlinge früher oder später den eingesetzten Chemikalien gegenüber eine Resistenz entwickeln oder auch Nutzinsekten, z. B. Bienen, ebenfalls geschädigt werden. Diese Risiken spielen in der biologischen Schädlingsbekämpfung praktisch keine Rolle.

1.5 Maden und Geier

Aasfresser wie Geier und viele Säugetiere sorgen für eine rasche und effektive Beseitigung von Kadavern (● Abb. 1.6 A). Selbst wenn diese mit Krankheitskeimen wie Milzbrand verseucht sind, werden sie problemlos verzehrt. Zahlreiche **Fliegen-** und **Käferarten** legen ihre Eier auf Kadavern ab; die ausschlüpfenden Larven lassen selbst nach wenigen Tagen nur noch Knochen übrig (● Abb. 1.6 B). Auch auf **Kot** als Nahrungsgrundlage für die Nachkommen haben sich viele Insekten spezialisiert (● Abb. 1.6 C), und sie sorgen dafür,



● **Abb. 1.6** Für die Beseitigung von Kadavern sorgen Geier (A, Namibia), ebenso die Larven zahlreicher Insekten, wie diese Ansammlung von Maden der Schmeißfliege (*Calliphora vicina*, B). Mistkäfer (Scarabaeidae) werden von Kot angelockt und nutzen ihn als Nahrung für sich und ihre Larven (C, Namibia). Pilze zersetzen totes organisches Material recht schnell und tragen zum Recycling von Nährstoffen bei (D).

dass er rasch beseitigt wird. Käfer formen ihn zu Kugeln, rollen diese in ein Erdloch und legen ihre Eier darauf ab. Für die Larven ist der Kotballen Nahrung. Fliegen werden von tierischen und menschlichen Exkrementen rasch angelockt, ihre Larven lassen sie bald verschwinden. In Regionen, in denen eine intensive Tierhaltung betrieben wird, führt dies jedoch häufig zu einer Fliegenplage. Zum **Recycling** von Nährstoffen tragen **Pilze** bei, die totes pflanzliches Material zersetzen (◉ Abb. 1.6 D).

Welche Folgen der drastische **Rückgang** einer **Geierpopulation** haben kann, zeigt ein Beispiel aus Indien. Von den etwa 40 Millionen Geiern, die im Jahr 1993 auf dem Subkontinent gezählt wurden und die für die **Beseitigung** der zahlreichen **Rinderkadaver** verantwortlich sind (Kühe sind in Indien heilig, ihr Fleisch wird nicht gegessen oder anderweitig verwertet), waren im Jahr 2007 97% verschwunden, einige Arten fast ausgestorben. Ursache hierfür war ein Medikament, das entzündungshemmende Diclofenac, das in der Rinderzucht reichlich eingesetzt wurde und über den Verzehr der Kadaver die Geier vergiftete. Mit dem Verschwinden der Geier als Nahrungskonkurrenten vermehrten sich in der Folge die streunenden Hunde explosionsartig, mit dramatischen Folgen: Indien ist mittlerweile das Land mit der höchsten Rate an **Tollwutinfektionen** nach Hundebiss – eine fast immer tödlich verlaufende Erkrankung.

1.6 Schutz vor Sturm und Überschwemmung

Ein Fünftel der Weltbevölkerung lebt weniger als 30 km von **Meeresküsten** entfernt. Welche dramatischen Folgen Stürme und Überschwemmungen hier nach sich ziehen, ließ sich in den Jahren 2004 und 2011 an den beiden **Tsunamis**, 2005 und 2012 an den **Hurrikanen** Katrina und Sandy in den USA ermessen. Weite Küstengebiete Asiens wurden durch die ungebrochene Gewalt meterhoher Wellen verwüstet, Großstädte wie New Orleans und New York wurden überschwemmt. Diese Ereignisse führen drastisch vor Augen, wie wichtig ein natürlicher **Küstenschutz** ist, beispielsweise durch **Mangrovenwälder**, **Korallenriffe** und ausgedehnte **Marschlandschaften** (◉ Abb. 1.7 A, B). Mangroven und Korallenriffe allein mindern die durch Stürme entfachte Wellenenergie um 70 bis 90%. Die Inseln der Malediven waren durch ihre intakten Korallenriffe vor Schäden durch den Tsunami 2004 weitgehend geschützt. Dort, wo man **natürliche Barrieren** wie die Mangro-



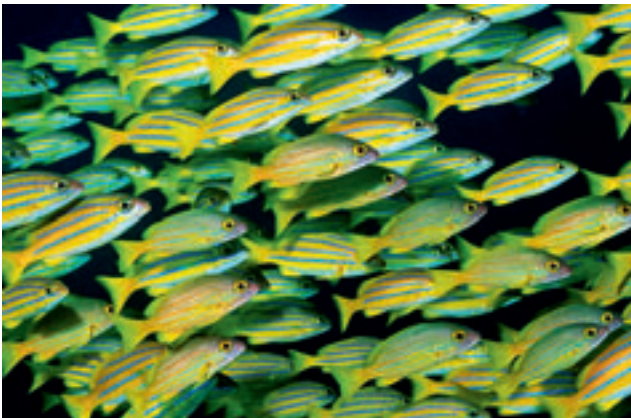
◉ **Abb. 1.7** Ausgedehnte Mangrovenwälder (A) mildern die Wellenenergie und sind ein wichtiger Küstenschutz. Weite Marschgebiete schützen vor Sturm und Überschwemmung (B).

venwälder abgeholzt hatte, Korallenriffe zur Gewinnung von Baumaterial zerstört oder Marschregionen zur Landgewinnung verändert hatte, entstanden Schäden und Verluste an Menschenleben in bisher ungeahntem Ausmaß. Was die Natur zuvor kostenlos zur Verfügung gestellt hatte, nämlich einen wirksamen Küstenschutz, lässt sich nur mit großem Aufwand wiederherstellen.

1.7 Das Leistungsspektrum der Ozeane

Nahrungsmittel wurden stets auch direkt der Natur entnommen, z. B. durch die Jagd, aber in weitaus größerem Umfang durch die **Fischerei** (◉ Abb. 1.8). Hierbei spielt die **Primärproduktion** der Weltmeere eine entscheidende Rolle. Sie beruht in hohem Maße auf der **Photosynthese** von Planktonalgen, die ein Drittel der Photosyntheseleistung aller Pflanzen ausmacht. **Algen** spielen aber nicht nur bei der Bindung von Kohlenstoff und bei der atmosphärischen Sauerstoffkonzentration eine Rolle, sie stehen auch am Anfang einer **Nahrungskette**, die letztlich den Fischreichtum der Ozeane erst möglich macht (◉ Abb. 1.9). Fisch und eine Vielzahl anderer Meeresbewohner, wie Krebstiere und Muscheln, sind aus dem Speiseplan des Menschen nicht mehr wegzudenken und stellen in manchen Weltregionen, beispielsweise auf den Inseln der Südsee, die wichtigste, oftmals einzige **Proteinquelle** dar.

Auch weitere Leistungen der Ozeane – zusätzlich zu ihrer Rolle als **CO₂-Senke** (Ablagerung von Kohlenstoff in Korallenriffen in Form von Calciumcarbonat) – sind in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen. Die Weltmeere verfügen beispielsweise über ein beachtliches **Selbstreinigungspotenzial**. Algenblüten oder Rote Tiden sind nicht selten und manifestieren sich in einer explosionsartigen Vermehrung einzelliger Algen. Dies hat vielfältige Ursachen und ist u. a. auch die Folge einer hohen Stickstoffzufuhr durch Abwässer oder durch abgeschwemmten Dünger aus der Landwirtschaft. Doch schon nach wenigen Tagen ist das Wasser wieder klar, eine Folge der enormen **Filterleistung** von **Muschelbänken** (◉ Abb. 1.10). Eine Muschel mittlerer Größe filtert pro Tag bis zu 50 Liter Seewasser und separiert daraus auch die Planktonalgen, die ihr als Nahrung dienen. Sie entfernt auf diese Weise auch toxische Algen und wird dabei selbst giftig, ohne jedoch dadurch Schaden zu nehmen. Erst langsam gibt sie die Giftstoffe wieder ab. Muschelbänke tragen damit entscheidend zur Qualität küstennaher Gewässer bei.



◉ **Abb. 1.8** Die Weltmeere stellen wichtige Nahrungsressourcen für den Menschen bereit. Das Meeresprodukt Fisch ist in manchen Teilen der Erde oftmals die einzige Proteinquelle.



● **Abb.1.9** Algen, vor allem Kieselalgen, die hier an der Küste Südafrikas einen Schaumteppich bilden, tragen die Primärproduktion der Ozeane und stehen am Anfang der Nahrungskette; marine Diatomeen (oben rechts)



● **Abb.1.10** Ausgedehnte Muschelbänke filtern und reinigen das Seewasser.



● **Abb.1.11** Die Selbstreinigungskräfte des Meeres werden auf längere Sicht selbst mit einer Ölpest fertig. Dargestellt ist ein Strandabschnitt mit angeschwemmten Ölkümpen an der Küste des Roten Meeres.

In gewissem Umfang können Umweltkatastrophen wie eine Ölpest durch die Selbstreinigungskräfte des Meeres sogar beherrscht werden – vermittelt durch Mikroorganismen, die Kohlenwasserstoffe entgiften und zu CO_2 und Wasser abbauen (● Abb. 1.11). Dies stößt jedoch an Grenzen, und oft dauert es Jahrzehnte, wenn nicht länger, bis derartige Umweltschäden repariert sind.

1.8 Wenn Wälder verschwinden

Die von der Natur kostenlos zur Verfügung gestellten Leistungen werden häufig als selbstverständlich betrachtet. Ihr Nutzen wird erst dann offensichtlich, wenn es zu Störungen im entsprechenden Ökosystem kommt. Zwar sind auch Ökosysteme einem stetigen Wandel unterworfen; Stürme, Dürren, Vulkanausbrüche verändern ganze Landschaften, lassen neue Lebensräume entstehen oder verschwinden. Doch ungebremsstes **Bevölkerungswachstum**, hemmungsloser **Raubbau** an natürlichen Ressourcen, eine ausufernde **Umweltverschmutzung** und der drohende **Klimawandel** werden die Serviceleistungen der Ökosysteme einschränken, wenn nicht drastische Maßnahmen zu deren Schutz vorgenommen werden. Eingriffe des Menschen in einen intakten Lebensraum haben fast



● **Abb. 1.12** Ein intakter Primärregenwald, wie hier in Papua Neuguinea (A), wird durch Brandrodung rasch und vollständig vernichtet (B) und benötigt oft Jahrzehnte zur völligen Regeneration.





● **Abb. 1.13** Ein intaktes Korallenriff (A, vor Neuguinea) wird nicht nur durch Stürme in Mitleidenschaft gezogen (B). Auch ein unkontrollierter Tauchtourismus trägt zur Zerstörung von Korallenriffen bei (C).

immer katastrophale Folgen (● Abb. 1.12, ● Abb. 1.13, ● Abb. 1.14). Wälder, Mangroven, Marschlandschaften und Korallenriffe haben sich im Laufe von Millionen Jahren zu einem funktionierenden System entwickelt, das manche Störungen kompensieren kann. Doch wenn Wälder verschwinden, Tiere und Pflanzen aussterben, ist dies nicht mehr rückgängig zu machen und führt zum **Verlust der Ökosystemleistungen**, die technologisch – wenn überhaupt – nur sehr schwer, und dann nur mit hohem Aufwand, ausgeglichen werden können.

1.9 Eine gesunde Zukunft

Eine Beschädigung oder gar Zerstörung von Ökosystemen hat auch Folgen für unsere **Gesundheit**, die wir bestrebt sind, so lange es geht zu erhalten. Dem medizinischen Fortschritt ist es zu verdanken, dass sich in den letzten hundert Jahren die Lebenserwartung der Menschen in den Industrieländern beträchtlich verlängert hat. Durch Impfkampagnen und Medikamente sind Seuchen, denen früher Millionen von Menschen zum Opfer fielen, unter Kontrolle gebracht worden, z. T. sind sie sogar verschwunden (Pocken). Für viele Erkrankungen, die noch vor 50 bis 70 Jahren tödlich verliefen, stehen heute **wirksame Medikamente** zur Verfügung. Doch auch hier gibt es Grenzen, und die Arzneimittelforschung steht vor **neuen Herausforderungen**:

- Resistenzen gegen Antibiotika werden vermehrt beobachtet,
- neue Viruserkrankungen (z. B. HIV) treten auf, auch mit der Gefahr einer Pandemie (z. B. Influenza),
- für viele Krebserkrankungen ist eine Chemotherapie wenig oder gar nicht erfolgversprechend,



○ **Abb. 1.14** Die Verschmutzung der Ozeane, die sich beispielsweise in angespültem Plastikmaterial an einem Strand bei Kapstadt (Südafrika) zeigt, schränkt das Leistungspotenzial der Meere ein.

- Degenerationserscheinungen im Zentralnervensystem (Demenz, M. Alzheimer, M. Parkinson) sind bei einer alternden Bevölkerung eine häufige Begleitsymptomatik.

Die **Suche nach neuen Arzneimitteln** erfordert immer höhere Investitionen. Doch auch hier bieten sich Serviceleistungen der Natur an, auf die man vermehrt zurückgreifen sollte: auf die von Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren produzierten **Naturstoffe als potenzielle Medikamente** der Zukunft.

6 Froschtoxine zur Schmerzbekämpfung

Die Haut von Fröschen, Kröten, Molchen und Salamandern ist dicht mit Drüsen versehen, die äußerst wirksame Sekrete produzieren. Sie dienen dazu, die Haut vor Infektionen durch Bakterien und Pilze zu schützen, aber auch zur Abschreckung möglicher Fressfeinde. Die strukturelle Vielfalt der Inhaltsstoffe ist immens und bietet Leitstrukturen zur Entwicklung von Arzneimitteln.

Neben Amininen wie Adrenalin und Noradrenalin sind es Steroidverbindungen, z. B. die **Bufogenine** in Krötengiften oder das **Samandarin** aus Salamandergiften, das **Tetrodotoxin** (ursprünglich in Kugelfischen entdeckt) sowie Peptide und Alkaloide, die als Inhaltsstoffe die Hautsekrete der Amphibien ausmachen. Die **Pfeilgiftfrösche** (● Abb. 6.1) spielen hierbei eine herausragende Rolle (Daly 1995, Mebs 2010 a, b). Diese Frösche (Familie: Dendrobatidae), auch als Baumsteigerfrösche oder – wegen ihrer außerordentlich bunten und kontrastreichen Färbung – als Färberfrösche bezeichnet, werden von den Indiostämmen Kolumbiens und Panamas zur Pfeilgiftgewinnung benutzt (● Abb. 6.2). Hauptsächlich ist es das Steroidalkaloid **Batrachotoxin**, das die Toxizität des Pfeilgiftes ausmacht. Es ist in der Haut von *Phyllobates*-Arten enthalten und zählt zu den giftigsten Naturstoffen überhaupt (► Kap. 6.1, Exkurs „Entdeckungsgeschichte eines Froschtoxins“).



● **Abb. 6.1** Färberfrösche, auch Baumsteiger- oder Pfeilgiftfrösche genannt: *Dendrobates pumilio* (A), *D. granuliferus* (B), *D. tinctorius* (C), *D. leucomelas* (D) aus Süd- und Mittelamerika



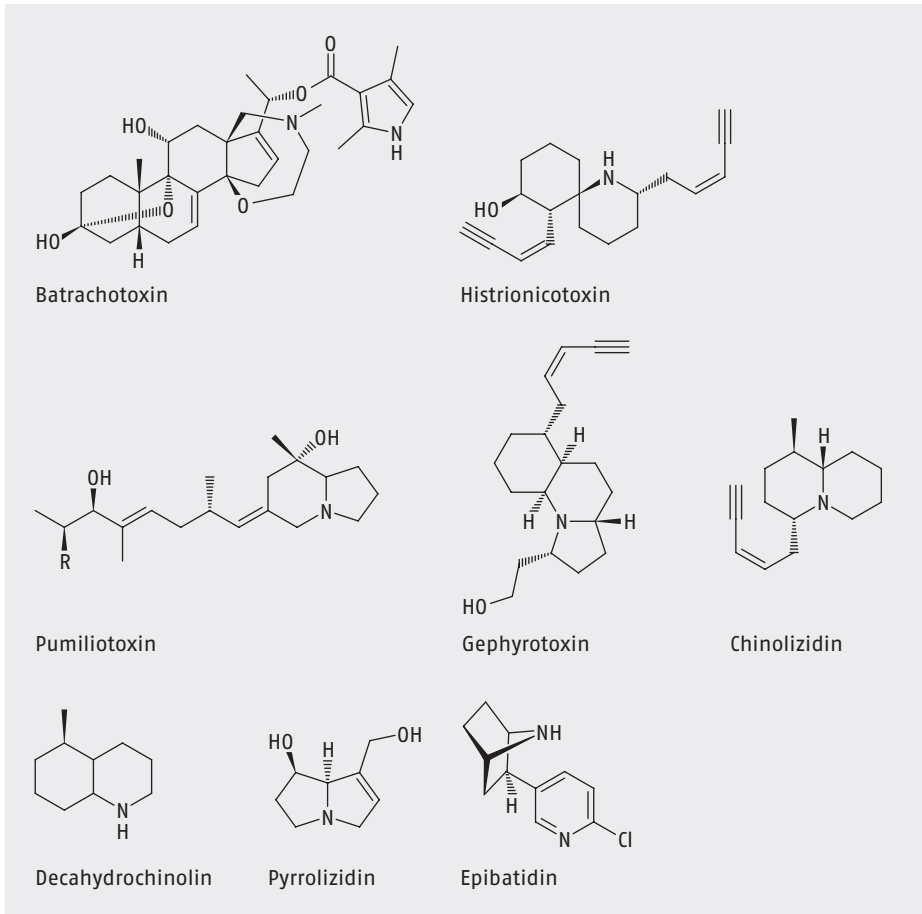
● **Abb. 6.2** Die Embará-Indios im nördlichen Kolumbien gehen mit dem Blasrohr auf die Jagd. Sie verschießen Pfeile, die mit dem Gift von Färberfröschen vergiftet wurden. Aus Myers et al. 1978, mit freundlicher Genehmigung des American Museum of Natural History, New York

6.1 Herkunft der Froschalkaloide

Batrachotoxin ist nur eines der über 800 Alkaloide, die bisher aus den Hautsekreten von Färberfröschen Süd- und Mittelamerikas (*Dendrobatidae*), aber auch von Buntfröschen Madagaskars (*Mantella*-Arten) und Australiens (*Pseudophryne*-Arten) sowie der kleinen Schwarzkroten Südamerikas (*Melanophryniscus*-Arten) isoliert wurden. Diese Froschalkaloide treten in einer enormen Strukturvielfalt auf, sind unterschiedlich toxisch und weisen eine hohe Affinität zu Ionenkanälen oder, wie das kaum toxische Histronicotoxin, zum Acetylcholinrezeptor auf. Nur die wenigsten dieser Alkaloide sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht. Dem Neuropharmakologen steht somit eine reiche Auswahl an unerforschten Wirkstoffen zur Verfügung (Daly et al. 2005; ● Abb. 6.3).

Inzwischen ist es gesichert, dass die Frösche und Kröten die Alkaloide in ihrer Haut nicht selbst synthetisieren. Eigentlich schade, denn man hatte gehofft, damit eine nachhaltige Quelle erschlossen zu haben, die diese Alkaloide kontinuierlich liefern würde, wenn man die betreffenden Amphibien züchtet. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei den gezüchteten Nachkommen die Hautsekrete vollkommen frei von Alkaloiden sind (Daly 1998, Daly et al. 2002). Die Frösche und Kröten entnehmen vielmehr die Alkaloide ihrer Nahrung, speichern sie und scheiden sie über Hautdrüsen aus. Einige dieser Naturstoffe, z. B. aus der Gruppe der Pyrrolizidine, Indolizidine und Piperidine hat man auch in Ameisen, die Pumiliotoxine auch in Erdmilben nachgewiesen. Beide, Milben und Ameisen, sind die wichtigsten Bestandteile im Nahrungsspektrum dieser Amphibien.

Die Frösche bringen jedoch eine wichtige Voraussetzung mit, um die z. T. hochgiftigen Alkaloide für sie unschädlich zu speichern: ihre Resistenz diesen Stoffen gegenüber und die Fähigkeit, diese ihrer Nahrung entnehmen und gefahrlos zu den Hautdrüsen trans-



◉ **Abb. 6.3** Verschiedene Alkaloide aus Hautextrakten von Pfeilgiftfröschen

portieren zu können. Dies vermögen offenbar nur die oben beschriebenen Frösche und Kröten. Andere Lurche aus ihrem Lebensraum, ebenfalls Ameisenspezialisten, können dies hingegen nicht und scheiden die Alkaloide mit dem Kot aus.

Selten bekommt man einen derart umfassenden Überblick über die Vielzahl der in einem Biotop vorkommenden Naturstoffe wie bei der Analyse der **Hautsekrete** von Färbfröschen. Die Frösche extrahieren diese Stoffe aus den zahlreichen Arthropoden – zum größten Teil sind die Lieferanten nicht einmal bekannt – konzentrieren sie und stellen sie dem Forscher zur Verfügung, ohne dass dieser die Substanzen selbst suchen muss. Man erhält auf diese Weise Naturstoffe, deren Wirkungsweise unbekannt ist, die aber gerade durch die Vielfalt ihrer Strukturen wertvolle **Modelle** und **Leitstrukturen** für die **Arzneimittelentwicklung** bieten.

Exkurs: Entdeckungsgeschichte eines Froschtoxins

Nicht selten geschieht die Entdeckung eines Naturstoffes unter abenteuerlichen Umständen, wie bereits für Strophanthin (►Kap. 3.3) oder für Curare (►Kap. 3.6) beschrieben.



○ **Abb. 6.4** John Daly, der Pionier auf dem Gebiet der Froschalkaloide, auf seiner Kolumbien-Expedition 1970, die zur Suche nach Pfeilgiftfröschen initiiert wurde

Im Jahr 1963 publizierten Fritz Märki und Bernhard Witkop eine Arbeit über das Gift eines Pfeilgiftfrosches aus Kolumbien (Märki u. Witkop 1963). Märki hatte 1962 im Westen Kolumbiens Frösche (*Phyllobates bicolor*) gesammelt, von denen bekannt war, dass ihr Hautsekret von Cholo-Indios benutzt wird, um Pfeile zu vergiften, die sie mit Hilfe eines Blasrohrs bei der Jagd verschießen. Die Beutetiere, Vögel und kleine Säuger, werden damit innerhalb weniger Minuten getötet. Zur Giftgewinnung werden die Frösche aufgespießt und kurz über das Feuer gehalten. In das aus der Haut austretende Sekret werden die Pfeilspitzen getaucht.

Die beschriebene Giftwirkung war schon länger bekannt. Der deutsche Toxikologe Louis Lewin hatte bereits in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts Tierversuche mit dem Gift von Pfeilen durchgeführt und seine starke Toxizität nachgewiesen. Aus den Vergiftungssymptomen schloss er, dass es sich um „ein dem Curare sehr ähnliches bzw. mit ihm identisches Vergiftungsbild“ handelte (Lewin 1923).

Mit den Hautextrakten von 330 Fröschen reiste Fritz Märki sodann nach Bethesda in Maryland, USA, zum National Institute of Health (NIH). Dort versuchte er im Labor von Bernhard Witkop, das Toxin zu reinigen. Dies gelang angesichts der damals gebräuchlichen Verfahren recht gut, doch war die Ausbeute mit wenigen 100 Mikrogramm gering. Die mittlere letale Dosis (LD₅₀) des Toxins wurde mit 2,7 µg/kg Maus bestimmt, doch konnten wegen der geringen Menge an Material keine weiteren Untersuchungen zur Molekülstruktur durchgeführt werden.

Ein anderer Wissenschaftler in Witkop's Labor, John Daly, wurde deshalb beauftragt, in Kolumbien mehr Material zu sammeln. Mit Hautextrakten von mehreren tausend Fröschen, diesmal von *Phyllobates aurotaenia*, kehrte er zurück, und es gelang, die Struktur von drei Komponenten des Giftsekretes aufzuklären: die des **Batrachotoxins**, des **Homobatrachotoxins** und des **Batrachotoxinins A**, die alle zu den Steroidalkaloiden zählen. Die Toxinkonzentration pro Frosch betrug allenfalls 50 µg.

Pharmakologische Studien wiesen nach, dass **Batrachotoxin** seinen Angriffspunkt am **spannungsabhängigen Natriumkanal** hat: Es hält den Kanal offen und führt zu einer Hyperpolarisation der Membran, was eine anhaltende Kontraktion der Muskulatur zur Folge hat (Albuquerque et al. 1971). Hier irrte Lewin, denn diese Wirkung ist dem muskelrelaxierenden Effekt des Curare entgegengesetzt. Batrachotoxin wurde zu einem wichtigen Reagenz der Neurophysiologen,