



Epidemiologisches Bulletin

10. August 2017 / Nr. 32

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

RKI-Ratgeber für Ärzte: Rizin-Intoxikation

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Krankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren (NRZ), Konsiliarlaboren (KL) sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation und deutlich überarbeitete Folgeversionen werden im Epidemiologischen Bulletin und im Internet (www.rki.de/ratgeber) veröffentlicht. Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 32/2017

Vorkommen

Das hochgiftige Glykoprotein Rizin stammt aus den Samen von *Ricinus communis*. Die Pflanze war ursprünglich im tropischen Afrika endemisch, wird jedoch inzwischen weltweit in großen Mengen in tropischen und gemäßigten Klimazonen zur Gewinnung von Rizinusöl angebaut. In tropischen Regionen wächst *Ricinus communis* als Baum von bis zu 8 m Höhe. Wegen ihrer Wuchshöhe von bis zu 2–3 m in gemäßigten Regionen wird *Ricinus communis* als einjährige Zierpflanze auch in Deutschland kultiviert. Die Pflanze mit den großen, bis zu 80 cm langen, gelappten Blättern ist auch unter der Bezeichnung Wunderbaum oder Palma Christi bekannt. In Deutschland gelangt die Pflanze im Herbst zur Blüte. Die Früchte enthalten 3 etwa bohnen große, gefleckte oder marmorierte Samen.

Alle Teile der Pflanze sind stark immunogen und giftig, wobei das Toxin Rizin vornehmlich in den Samen konzentriert ist. Rizin wird nach Auspressen des Öls aus dem Rückstand der Samen durch Extraktion in wässriger Lösung gewonnen.

Toxin

Zur Rizin-Intoxikation kann es durch versehentliche oder beabsichtigte (kriminell intendierte/verursachte) Aufnahme von Rizin oder Bestandteilen der Rizinuspflanze kommen. Rizin-Intoxikationen sind in Deutschland äußerst selten. Außer bei konkreten Hinweisen auf Rizin (z. B. Suizid oder Drohbrief) wird der Verdacht auf Rizin-Intoxikation mit hoher Wahrscheinlichkeit erst sehr spät geäußert werden. Einzelfälle werden unter Umständen gar nicht erkannt. Nur bei einem gehäuften Auftreten ungeklärter schwerer gastrointestinaler oder pulmonaler Erkrankungen würde vielleicht eine Rizin-Vergiftung als Differenzialdiagnose geprüft werden.

Rizin gehört zur Familie der Ribosomen-inaktivierenden Proteine des Typs II. Das wasserlösliche Toxin hat ein Molekulargewicht von 64–66 kDa und besteht aus zwei Untereinheiten (A- und B-Kette), die durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind. Die Bindung der B-Kette (Lektineinheit) an zellwandständige Glykoproteine und Glykolipide führt zur Aufnahme des Toxins

Diese Woche 32/2017

RKI-Ratgeber für Ärzte
Rizin-Intoxikation

Aktuelle Statistik meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
29. Woche 2017



in die Zelle mittels Endozytose. Nach dem Transport ins Zellinnere greift die enzymatisch aktive A-Kette (Glykosidaseaktivität) die 28S-Untereinheit der Ribosomen an und unterbricht damit die Proteinbiosynthese, was letztendlich zum Zelltod führt.

Seit dem Altertum sind Rizin-Intoxikationen bekannt, vielfach wurde über Vergiftungen von Einzelpersonen und Tieren berichtet, die nach der akzidentiellen Aufnahme von Rizinus-Samen oder deren Bestandteilen auftraten. Auch über gezielte Giftanschläge wird in der Literatur berichtet.

Die allgemeine Verfügbarkeit der Pflanze *Ricinus communis*, die das Toxin produziert, macht Rizin trotz seiner im Vergleich zu Botulinum- oder Shiga-Toxin geringeren Toxizität zu einem potenziellen biologischen Kampfstoff.

Der Handel und Umgang mit Rizin als Reinsubstanz wird nach dem Chemiewaffenübereinkommen vom 19.04.1997 beschränkt. Ausgenommen hiervon sind forschungsbezogene, medizinische und pharmazeutische Arbeiten mit entsprechender Genehmigung. Darüber hinaus ist Rizin in der Kriegswaffenliste (Anlage zu § 1 Abs. 1 des Kriegswaffenkontrollgesetzes) unter Punkt II, Biologische Waffen, aufgeführt (www.gesetze-im-internet.de/krwaffkontrg/anlage.html).

Intoxikationswege

Die Toxizität von Rizin auf Lebewesen hängt sowohl von der Spezies als auch von der Applikationsform ab. Die Aufnahme des Toxins kann im Wesentlichen über vier unterschiedliche Routen erfolgen: oral, parenteral, inhalativ oder dermal. Neben der Art der Inkorporierung des Toxins sind unterschiedliche patientenbezogene Individualfaktoren für das Ausmaß des Intoxikationsverlaufs und der Symptomatik entscheidend. Die Auswirkungen einer Rizin-Intoxikation lassen sich nicht ausschließlich aufgrund der absolut eingenommenen Menge Rizin prognostizieren.

Orale Intoxikation

Die häufigsten Rizin-Intoxikationen beim Menschen erfolgen infolge des Verzehrs der Rizinus-Samen. Häufig werden Rizinus-Samen, die z. B. in Schmuckstücken verarbeitet wurden, aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Nüssen und der auffälligen Marmorierung versehentlich von Kindern gegessen. Die Wirkung des Rizins ist hierbei unter anderem vom Grad des Zerkauens und vom Mageninhalt abhängig. Bleibt die Schale der Samen intakt, ist die Toxizität gering.

Eine orale Aufnahme nach intentionaler Ausbringung von Rizin, vor allem durch Lebensmittel und Wasser, ist denkbar.

Parenterale Intoxikation

Eine weitere Möglichkeit der Aufnahme von Rizin stellen Stich- und Schnittverletzungen sowie Injektionen dar. Parenterale Intoxikationen betreffen im Regelfall Einzelpersonen und stehen eher nicht in Verbindung mit einem gehäuftem Auftreten von Erkrankungen.

Inhalative Intoxikation

Die inhalative Aufnahme von Rizin ist in erster Linie nach intentionaler Ausbringung von Rizin als Aerosol vorstellbar. Aerosole sind mehrphasige Systeme von Gasen (Luft) und darin fein verteilten partikelförmigen Feststoffen (Rizin-Pulver/Stäube) oder Flüssigkeiten (Rizin in Lösung). Hiermit könnten sowohl Einzelpersonen als auch größere Personengruppen geschädigt werden.

Eine akzidentielle Aufnahme von Rizin-Stäuben ist vorstellbar; so wurde in der Literatur von Immunreaktionen betroffener Personen im Umfeld von Fabriken zur Rizinusöl-Gewinnung berichtet.

Die toxische Wirksamkeit von Rizin ist bei der Inhalation nach Ausbringung in Aerosolform von weiteren Faktoren wie der aktuellen Luftfeuchtigkeit und der Partikelgröße des Aerosols abhängig.

Der Versand von Briefen mit Rizin-haltigem Pulver ist eine Methode, mit der in der Vergangenheit mehrfach versucht wurde, prominenten Einzelpersonen zu schaden. Bis heute wurden jedoch keine Schäden an Menschen infolge solcher Einzelanschläge nachgewiesen.

Dermale Intoxikation

Systemische Intoxikationen nach dermalen Exposition wurden bei intakter Haut nicht berichtet. Aussagekräftige Studien, ob das Toxin auch über Mikroverletzungen der Haut aufgenommen werden kann, stehen nicht zur Verfügung. Man sollte aber davon ausgehen, dass aufgrund der hohen Toxizität des Rizins eine Aufnahme in den Körper möglich ist.

Der Umgang mit Pflanzenteilen von *Ricinus communis*, den Rizinus-Samen sowie daraus hergestellten Schmuckketten, insbesondere mit zerstörten Samenschalen, kann zu lokalen dermalen Intoxikationserscheinungen führen. Da das Toxin über diesen Weg nicht systemisch im Körper verteilt wird und es die Haut nur unzureichend oder gar nicht durchdringen kann, gilt dieser Intoxikationsweg als vergleichsweise unbedeutend.

Die Aufnahme des Toxins über die Konjunktiven ist grundsätzlich möglich, es stehen jedoch keine Daten für den Menschen zur Verfügung.

Latenzzeit

Die Latenzzeit ist abhängig von der Art und Dauer der Intoxikation sowie der applizierten Dosis des Rizins.

Orale Intoxikation

Die Zeit von der Exposition bis zum Auftreten von Symptomen kann von wenigen Stunden bis zu zwei Tagen reichen. Meist treten Symptome innerhalb der ersten 6 (selten 12) Stunden nach Ingestion auf.

Parenterale Intoxikation

Initial werden sofortige starke Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet. Ein Kreislaufversagen kann bereits innerhalb weniger Stunden nach Inokulation auftreten, weitere Symptome, u. U. auch Fieber und Erbrechen, treten innerhalb von 24 Stunden auf.

Inhalative Intoxikation

Husten, Atemnot sowie katarrhalische Symptome mit Arthralgien und Fieber treten innerhalb von 4–8 Stunden nach Aufnahme auf. Lungen- und Kreislaufversagen folgen innerhalb von 18–24 Stunden.

Dermale Intoxikation

Unbekannt.

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome einer Rizin-Intoxikation sind abhängig vom Intoxikationsweg sowie der applizierten Dosis. Der Verlauf einer Rizin-Intoxikation ist zunächst schwer abzuschätzen, da sich nicht beurteilen lässt, welche Menge aktives Toxin tatsächlich aufgenommen wurde. Grundsätzlich geben die Aufbereitungsform, u. a. unbehandelte Samen, Rohextrakt oder Reintoxin, und der Aufnahmeweg erste Hinweise auf das zu erwartende Ausmaß der klinischen Symptomatik.

Orale Intoxikation

Zu den Leitsymptomen einer oralen Rizin-Intoxikation gehören in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit:

- ▶ gastrointestinale Symptome, wie:
 - Übelkeit und Erbrechen (in schweren oder protrahierten Fällen auch blutiges Erbrechen);
 - Durchfall (in schweren oder protrahierten Fällen blutiger Durchfall);
 - diffuse, aber auch kolikartige abdominale Schmerzen,
- ▶ Zeichen von Flüssigkeitsverlust und Dehydrierung,
- ▶ allgemeine Muskelschmerzen bis hin zu einer Rhabdomyolyse,
- ▶ Leber- und Nierenschäden,
- ▶ zerebrale Krampfanfälle.

Der Verlauf ist oft biphasisch mit initialer gastrointestinaler Symptomatik (mit erheblicher Hypovolämie), gefolgt von einer systemischen Multiorganbeteiligung bis hin zum Kreislaufversagen.

Laboranalysen zeigten häufig einen Anstieg von Leukozyten und Harnstoff im Blut sowie erhöhte leberspezifische Transaminasen, was auf eine durch Rizin verursachte Schädigung der Leber und Nieren hinweist. Verstorbene wiesen Nekrosen der Abdominalorgane und des Herzens sowie Lungenödeme auf.

Todesfälle durch eine orale Intoxikation werden äußerst selten beschrieben, können aber innerhalb von 3–5 Tagen eintreten, sollte keine suffiziente (symptomatische) Behandlung der Patienten erfolgen.

Parenterale Intoxikation

Zu den Leitsymptomen einer parenteralen Rizin-Intoxikation zählen:

- ▶ starke Schmerzen an der Einstichstelle,
- ▶ ein schweres allgemeines Krankheitsgefühl unter Umständen in Verbindung mit:
 - Fieber;
 - Kopfschmerzen;
 - Blutdruckabfall;
 - erhöhter Herzfrequenz;
 - Übelkeit und Erbrechen;
 - Muskelkrämpfen,
- ▶ Muskelschmerzen bis hin zur nekrotisierenden Myositis und regionalen Lymphadenitis,
- ▶ Herzrhythmusstörungen,
- ▶ Schock,
- ▶ Leber- und Nierenversagen mit den dazu gehörigen sekundären metabolischen Konsequenzen,
- ▶ Multiorganversagen,
- ▶ Veränderungen von Laborparametern, wie:
 - Leukozytose, (hämolytische) Anämie;
 - erhöhte leberspezifische Transaminasen und Retentionsparameter;
 - Rhabdomyolyse, (Lactat-)Azidose, Urämie;
 - Elektrolytstörungen.

Typisch bei einer parenteralen Rizin-Intoxikation scheint der meist foudroyante klinische Verlauf zu sein. Der Tod tritt meist innerhalb von 36–48 Stunden auf.

Inhalative Intoxikation

Zu den Leitsymptomen einer inhalativen Rizin-Intoxikation, zählen:

- ▶ schwere respiratorische Symptome, unter anderem mit:
 - Bronchospasmus;
 - (interstitiellen) Lungenödemem, peribronchitischen Ödemem, Pleuraergüssen und akute Lungenversagen (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*) mit Fibrosierung,
- ▶ zum Teil Urtikaria und schwere allgemeine Entzündungszeichen (z. B. Leukozytose),
- ▶ konjunktivale Reizung sowie Schleimhautschwellungen im Oropharynx und oberen Respirationstrakt.

Die pulmonalen Symptome stehen im Vordergrund. Sie setzen nach einer kurzen Latenz von wenigen Stunden akut ein. Die klinischen Symptome ähneln Verätzungsverletzungen und treten in der Regel erst einige Stunden nach der Aerosolexposition auf. Eventuell deuten die Reizung der Konjunktiven und der Mund- und Nasenschleimhäute auf den Kontakt mit dem Toxin hin. Der Tod tritt meist innerhalb von 36–72 Stunden ein.

Dermale Intoxikation

Kontakt der Haut mit Rizin kann allergisch-toxische Reaktionen, inkl. Urtikaria mit Juckreiz, Rötung (Erythem), Blasenbildung und Schmerzen, verursachen.

Im Kaninchenmodell zeigte sich, dass der Kontakt der Augen mit Rizin zunächst zu lokalen Schäden, vor allem aber zu Entzündungen des Auges führen kann. Es konnte auch dosisabhängig eine Aufnahme des Toxins in den Körper nachgewiesen werden. Kaninchen, denen das Toxin über die Augen zugeführt wurde, zeigten auch Schäden an inneren Organen.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Nicht zutreffend.

Diagnostik

1. Differenzialdiagnostik

Bei entsprechender klinischer Symptomatik und auffälligen anamnestischen und epidemiologischen Hinweisen sollte eine Rizin-Intoxikation in die Differenzialdiagnostik eingeschlossen werden. Genaue Angaben über die Dosis und den Zeitpunkt der Exposition sind ebenso wichtig wie der Intoxikationsweg. Eine akzidentielle Exposition oder eine intentionale Selbstvergiftung müssen berücksichtigt werden.

Die Abgrenzung zu anderen Krankheitsursachen erfordert eine genaue Anamnese vor allem auch des zeitlichen Ablaufs der klinischen Symptomatik. So ist ein initiales Fieber bei einer Intoxikation eher ungewöhnlich und deutet eher auf eine infektiöse Krankheitsursache hin.

2. Labordiagnostik

Um einen Verdacht auf eine Rizin-Intoxikation zu bestätigen oder auszuschließen oder um den Verlauf zu dokumentieren, müssen Proben für labordiagnostische Untersuchungen gewonnen werden.

Innerhalb der ersten 48 Stunden ist Rizin am wahrscheinlichsten im Körper nachweisbar. Hierzu eignen sich bei oraler Aufnahme Stuhlproben sehr gut.

Rizin wird nach seiner Aufnahme durch Bindung an und Internalisierung in Zellen rasch aus dem Blut entfernt, sodass es je nach aufgenommener Dosis nicht oder nur kurz im Serum betroffener Patienten nachgewiesen werden kann. Aussagekräftiger als der Nachweis des Rizins ist häufig der **Nachweis des Surrogatmarkers Rizinin**, einem niedermolekularen Alkaloid aus *Ricinus communis*, das deutlich länger (ca. 60 h nach oraler Aufnahme) in ausgewählten klinischen Proben (Urin, Serum) nachgewiesen werden kann, wenn das Toxin selbst in den Proben nicht mehr nachzuweisen ist. Dies gilt aber **nur nach Aufnahme des Rohextraktes**. Bei der Aufarbeitung zum Reintoxin werden die Rizinin-haltigen Anteile des Rohextraktes entfernt. Diese Proben können nur mit Protein-basierten Methoden untersucht werden.

Bei Verdacht auf eine Intoxikation mit Rizin sollten daher in der Klinik zur Diagnosesicherung primär folgende Proben – idealerweise innerhalb 24 Stunden nach Auftreten erster Symptome – gesichert werden:

- ▶ Stuhl (5–10 g)
- ▶ Urin (ca. 10 ml)
- ▶ Serum (5–10 ml)
- ▶ Magenspülwasser (5–10 ml)
- ▶ Mageninhalt (5–10 ml bzw. 5–10 g)
- ▶ Erbrochenes (5–10 ml)
- ▶ Sputum (5–10 ml)
- ▶ im Falle einer inhalativen Intoxikation: Rachenspülwasser und bronchoalveoläre Lavage (5–10 ml)
- ▶ Gewebeproben (5–10 g)
- ▶ Pleuraflüssigkeit (5–10 ml)
- ▶ Umweltproben, z. B. Reste verdächtiger Pflanzensamen oder Pflanzenextrakte, die der Patient ggf. aufgenommen hat (z. B. auch Ethnoschmuck); Düngemittelproben aus *Ricinus-communis*-haltigem Biodünger; Spritzen; zur Einnahme verwendete Geräte; sowie Lebensmittel bzw. hergestellte Mahlzeiten (5–10 ml bzw. 5–10 g)

Für den Nachweis des Rizins stehen in ausgewählten Laboren am Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene des Robert Koch-Instituts (www.rki.de/zbs3) immunologische, spektrometrische und funktionelle Nachweismethoden zur Verfügung. Diese beinhalten den Nachweis von Proteinen, DNA, Enzymaktivitäten (N-Glycosidase) und Rizin-spezifischen Peptiden. Nukleinsäure-basierte Methoden sind nur für solche Probenmaterialien geeignet, die neben dem Toxin weitere *Ricinus-communis*-Bestandteile enthalten (z. B. Rohextrakt-Präparationen).

Immunologische Nachweismethoden können Rizin bis zu ca. 72 Stunden im Stuhl nachweisen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Rizin den Magen-Darm-Trakt innerhalb von ca. 2–24 Stunden passiert, wobei das meiste Toxin innerhalb von 12 Stunden den Dickdarm erreicht und damit im Stuhl nachgewiesen werden kann. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bis zu 50 % des aufgenommenen Rizins durch den Körper absorbiert wird und dadurch nicht mehr detektierbar sein kann.

Ausgewählte ELISA-Assays, die von Experten-Laboren entwickelt wurden und bislang nicht kommerziell erhältlich sind, stellen höchst sensitive Nachweismethoden dar, die innerhalb von 6–8 Stunden Ergebnisse liefern. Dem gegenüber stehen Schnelltests, die teilweise in weniger als einer Stunde ein Ergebnis liefern (sogar durch Einsatzkräfte vor Ort anwendbar); jedoch sind diese Ergebnisse mit deutlich größerer Unsicherheit behaftet.

Nach einer Rizin-Exposition sind spezifische Antikörper nach ca. 2 Wochen nachweisbar.

Vor dem Versand von Proben muss eine Kontaktaufnahme mit dem Diagnostik-Labor erfolgen, um die Art und Anzahl der Proben sowie die Versandmodalitäten abzustimmen. Zum Verfahren gehören eine lückenlose Dokumentation der Probennahme sowie die Entnahme einer Rückstellprobe. Das Robert Koch-Institut (ZBS 3) stellt auf seiner Internetseite einen Probenbegleitschein zur Verfügung (www.rki.de/zbs3).

Ein reibungsloser und sicherer Probentransport muss gewährleistet sein, um eine schnelle labordiagnostische Klärung zu erreichen und gleichzeitig eine Gefährdung durch unsachgemäß verpacktes Probenmaterial zu verhindern. Dabei sind verschiedene gesetzliche Vorschriften zu beachten. Diese sind im Wesentlichen durch das Europäische Übereinkommen zur internationalen Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße (ADR) festgelegt (www.gesetze-im-internet.de/adrg/). Der Transport von Probenmaterialien, von denen keine Gefahr für Mensch und/oder Tier ausgeht (freigestellte diagnostische Probenmaterialien oder *exempt specimen*), unterliegt nicht den Vorschriften des ADR und kann innerhalb Deutschlands per Post erfolgen.

Freigestellte Proben müssen in einer Verpackung befördert werden, die jegliches Freiwerden verhindert (Dreifach-Verpackung auf Basis P650) und mit dem Ausdruck *Exempt human specimen* gekennzeichnet ist. Freigestellte Umweltpollen unterliegen keinen besonderen Verpackungsvorschriften; die Verpackung sollte analog der Verpackung freigestellter humanmedizinischer Proben erfolgen (www.rki.de/probentransport).

Ein Versand der Proben innerhalb Deutschlands sollte per Post bei 4–8°C erfolgen. Gewebeproben müssen auf Trockeneis transportiert und versandt werden. Die weitere Lagerung der Proben kann bei -20 bis -80°C erfolgen.

Therapie

Therapieleitlinien zur Behandlung von Rizin-Intoxikationen, erstellt durch eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, existieren nicht.

Die hier aufgeführten Therapiehinweise basieren auf publizierten Fallberichten und wurden am Robert Koch-Institut mit einer Gruppe von Toxikologen sowie Vertretern des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB, www.rki.de/stakob) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI, www.pei.de) diskutiert und abgestimmt.

Die Therapie nach Intoxikationen mit Rizin erfolgt symptomatisch, es gibt aktuell keine spezifischen Therapiemöglichkeiten. Die zu erwartenden Symptome richten sich nach dem Intoxikationsweg.

Wegen der Wasserlöslichkeit und der hepatischen Metabolisierung stellen extrakorporale Verfahren zur Giftentfernung (z. B. Hämodialyse) keine Therapieoption dar.

Der Stellenwert einer Therapie mit N-Acetylcystein (bei Leber- und ggf. Nierenbeteiligung) wurde tierexperimentell vereinzelt positiv bewertet, humane Daten liegen hierzu jedoch nicht vor. Eine Gabe von Fab-spezifischen Rizin-Antikörpern war experimentell vielversprechend, ist aber derzeit weder verfügbar noch beim Menschen in seiner Verträglichkeit oder Wirksamkeit evaluiert worden.

Orale Intoxikation

Generell ist die Sterblichkeitsrate nach oraler Rizin-Aufnahme bei symptomatischen Patienten sehr gering. Es gibt einzelne Fallbeschreibungen über sehr schwere Verläufe

und Todesfälle. Grundsätzlich steht bei einer oralen Intoxikation die Substitution von Flüssigkeit im Vordergrund.

Liegt die orale Aufnahme des Rizins nicht länger als 60 Minuten zurück, kann nach strenger Indikationsstellung eine endoskopisch gestützte Giftentfernung erwogen werden. Hierbei sollte auf jeden Fall Material für die Labordiagnostik asserviert werden. Anschließend kann Aktivkohle instilliert werden, jedoch existieren kaum Hinweise zur Wirksamkeit der Maßnahme.

Eine Darmspülung oder die Gabe von Laxanzien wird nicht empfohlen.

Die häufigsten Komplikationen bei oraler Rizin-Intoxikation entstehen durch den ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Daher ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (i. v. oder oral) und eine engmaschige Überwachung des Elektrolythaushaltes zu achten.

Nach einer oralen Rizin-Intoxikation kann es in seltenen Fällen zu einer Hämolyse kommen. Hier sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Parenterale Intoxikation

Die parenterale Intoxikation mit Rizin ist lebensbedrohlich und erfordert entsprechende intensivmedizinische Interventionen. Das den Patienten aufnehmende Krankenhaus muss entsprechend ausgerüstet sein.

Es gibt wenige Daten zur parenteralen Intoxikation mit Rizin. Da das Toxin bei dieser Applikationsform systemisch im Körper verteilt wird, ist mit einem schweren Krankheitsverlauf und Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme zu rechnen. Das Hauptaugenmerk sollte auf einer symptomatischen Intensivtherapie liegen. Wegen einer möglichen myokardialen Beteiligung müssen auch Herzrhythmusstörungen beachtet und ggf. therapiert werden.

Bei schweren Verläufen können temporäre extrakorporale Organersatzverfahren notwendig werden.

Inhalative Intoxikation

Die inhalative Intoxikation mit Rizin ist lebensbedrohlich und erfordert entsprechende intensivmedizinische Interventionen. Nach inhalativer Rizin-Aufnahme kann jederzeit ein Lungenversagen auftreten, weswegen Verdachtsfälle in Beatmungsbereitschaft und in einem Zentrum der Maximalversorgung behandelt werden sollten. In der Folge der Intoxikation kann es zu einem ARDS kommen.

Nach inhalativer Intoxikation steht die symptomatische Behandlung der toxisch bedingten Pneumonitis im Vordergrund. Sie umfasst die Gabe von Sauerstoff und bei Bedarf Beatmung. Zusätzlich kann eine Herz-Kreislaufunterstützung notwendig werden.

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Parameter, die mit einer Schädigung der Lunge assoziiert sind, durch Antiinfektiva in Verbindung mit einem Glucocorticoid günstig beeinflusst werden. Aufgrund fehlender spezifischer Therapieoptionen kann der Einsatz von Doxy-

cyclin in der doppelten üblichen Dosierung als Off-Label-Use in Kombination mit Dexamethason erwogen werden.

Bei schweren Verläufen können extrakorporale Organersatzverfahren (z. B. ECMO) notwendig werden.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei aerosolproduzierenden Maßnahmen persönliche Schutzausrüstung getragen werden. Dabei sollte man sich an den Vorgaben für den Umgang mit Patienten mit offener Tuberkulose orientieren.

Dermale Intoxikation

Der Umgang mit *Ricinus-communis*-Pflanzenteilen, den Castorbohnen sowie daraus hergestellten Schmuckketten (insbesondere an den Stellen, wo die Samenschale zerstört wurde) kann zu lokalen dermalen Intoxikationserscheinungen führen. Da das Toxin über diesen Weg nicht systemisch im Körper verteilt wird und es die gesunde Haut nur unzureichend oder gar nicht durchdringen kann, ist bei diesem Intoxikationsweg nicht mit schwerwiegenden Krankheitsverläufen zu rechnen.

Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Als allgemeine Expositionsprophylaxe gilt immer, den direkten Kontakt mit Pflanzenteilen von *Ricinus communis* zu vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen zur Vorbeugung von Rizin-Intoxikationen sind weltweit nicht verfügbar. An der Entwicklung von Rizin-Impfstoffen wird gearbeitet (fortgeschrittenes Entwicklungsstadium). Ersthelfer und Behandler sollten zur Vermeidung allergischer Komplikationen (medizinische) Schutzhandschuhe tragen.

2. Maßnahmen bei Einzelerkrankungen

Es gibt keine spezifischen Empfehlungen zum Infektionsschutz. Intoxikationsverdächtige und Intoxikierte müssen nicht isoliert werden, sollten jedoch unverzüglich dekontaminiert werden. Das Toxin kann von betroffenen Hautarealen mittels gründlichen Waschens unter fließendem Wasser mit reichlich Seife entfernt werden.

Auch bei einem wenig wahrscheinlichen Verdacht sollte zunächst eine gründliche Reinigung mit Kleiderwechsel veranlasst werden. Weiterhin sollte eine Selbstbeobachtung, ggf. mit ärztlicher Beratung, bis zum Ausschluss einer Exposition gegenüber biologischen Agenzien einschließlich Rizin erfolgen.

Bei Verdacht auf eine beabsichtigte Ausbringung des Toxins sind immer Sicherheitsbehörden hinzuzuziehen.

3. Umgang mit Kontaktpersonen

Wenn die Dekontaminationsmaßnahmen unter Abschnitt 2 beachtet wurden, sind keine Maßnahmen notwendig, da Rizin-Intoxikationen nicht von Mensch zu Mensch übertragbar sind.

4. Maßnahmen bei Ausbrüchen/Dekontamination

Ausbrüche durch orale Aufnahme sind denkbar. In diesem Kontext ist gemeinsam mit den für die Lebensmittelsicher-

heit zuständigen Behörden und gegebenenfalls dem Gesundheitsamt das kontaminierte Lebensmittel ausfindig zu machen, damit weitere Fälle verhindert werden können. Bei jedem auf orale Aufnahme zurückzuführenden Fall sollte eine Lebensmittelanamnese über die 48 Stunden vor Symptombeginn erhoben werden.

Ausbrüche im klassischen Sinne sind nicht möglich, da Rizin-Intoxikationen nicht von Mensch zu Mensch übertragbar sind. Wenn jedoch Personen mit Rizin kontaminiert sind, sollten besondere Maßnahmen eingeleitet werden.

Wenn Rizin-Stäube zum Beispiel nach Ausbringung des Toxins in Aerosolform an Personen haften, sind die folgenden Punkte zu beachten:

- ▶ Wenn der Verdacht besteht, dass Toxin an der Kleidung haftet, sollte diese sowie persönliche Gegenstände (z. B. Schmuck, Uhren) entfernt werden. Die Kleidung sollte möglichst nicht über den Kopf ausgezogen werden. Da es zur Reaerosolisierung bzw. erneuter Aerosolbildung kommen könnte, sollten Personen, die unter dem Verdacht stehen kontaminiert zu sein, hierbei mindestens einen FFP-3-Atenschutz tragen.
- ▶ Falls eine Kontamination mit Rizin bestätigt wurde, müssen alle kontaminierten Kleidungsstücke sowie persönliche Gegenstände verbrannt oder anderweitig dekontaminiert werden. Mit Kleidung sollte minimal hantiert werden, um ein Aufwirbeln des Toxins zu vermeiden. Personen, die unter dem Verdacht stehen kontaminiert zu sein, müssen angeleitet werden, sich gründlich mit Seife und Wasser zu waschen (einschließlich Haare).
- ▶ Notfallhelfer, die sich nach der Dekontamination um Personen kümmern, welche unter dem Verdacht standen kontaminiert gewesen zu sein, müssen keine besonderen Schutzvorkehrungen treffen.
- ▶ Körperausscheidungen (u. a. Urin, Stuhl, Schweiß, Sputum, Erbrochenes) stellen keine boden- oder grundwasserschädigenden Gefahren dar. Es handelt sich um wenig gefährliche Abfälle, an die aus intoxikationspräventiver Sicht keine besonderen Anforderungen gestellt werden. Alle Abfälle dieser Art sind unmittelbar am Ort ihres Anfallens mit Handschuhen mit Zelltüchern aufzunehmen und der vorgesehenen Entsorgung zuzuführen.

Bisher gibt es nur wenige Daten zur Dekontamination von Räumen und Gegenständen, die mit Rizin kontaminiert wurden. Die chemischen Eigenschaften einiger Desinfektionsmittel, Toxine nachhaltig zu deaktivieren, lassen davon ausgehen, dass dies auch auf Rizin übertragbar ist. Diese Dekontaminationsmittel sind jedoch zur Inaktivierung von Rizin nicht validiert. Die Entscheidung, welche Dekontaminationsverfahren angewandt werden sollen, muss deshalb von Fall zu Fall individuell nach Einbeziehung von ausgewiesenen Experten getroffen werden. Die Informationsstelle des Bundes für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (IBBS) des Robert Koch-Instituts kann hierzu beraten (www.rki.de/ibbs).

Das U.S. *National Response Team* empfiehlt eine wässrige Lösung aus Bleichmittel (1 Teil 5,25%–6,0% NaOCl-Lösung), Haushaltessig (1 Teil) und Wasser (8 Teile) zur Dekontamination von Oberflächen nach Rizin-Kontamination. Die Wirkung hängt von der Konzentration, Einwirktemperatur, Einwirkungszeit, der Oberfläche und dem Spülvolumen ab. Die größte Effektivität einer wässrigen NaOCl-Lösung bei geringer Rizin-Kontamination wird bei einer Temperatur von mehr als 21°C, einem pH-Wert < 7 und einer dauerhaften Befeuchtung der kontaminierten Oberfläche von mindestens 30 Minuten erreicht (siehe dazu NRT: www.nrt.org/sites/2/files/1304_Ricin_QRG_FINAL.pdf).

Gesetzliche Grundlage

Meldepflicht gemäß IfSG

In Deutschland besteht keine Meldepflicht für Rizin-Intoxikationen gemäß IfSG. Solange Unklarheit über das Agens besteht, kann die klinische Symptomatik eine Meldepflicht nach § 6 Abs. 1 Nr. 2 oder § 6 Abs. 1 Nr. 5 IfSG begründen.

Weitergehende Mitteilungspflichten

In Deutschland existiert eine Mitteilungspflicht für Vergiftungen. Diese sieht vor, dass Ärzte Vergiftungen auch im Verdachtsfall der Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mitteilen. Grundlage für die Mitteilungspflicht ist § 16e des Chemikaliengesetzes.

Vergiftungen können entweder mit Hilfe eines BfR-Formulars für Mitteilungen von Vergiftungen nach § 16e Abs. 2 des Chemikaliengesetzes (www.bfr.bund.de/cm/343/formularmitteilungen-bei-vergiftungen-nach-16-e-chemikaliengesetz.pdf) oder durch anonymisierte Arztbriefe/Befunde mitgeteilt werden. Es sind auch anonymisierte telefonische und schriftliche Mitteilungen per Post/Fax oder per E-Mail möglich.

Literatur

- Audi J, Belson M, Patel M et al.: Ricin poisoning: a comprehensive review. *JAMA* 2005;294(18):2342–51
- Balint GA.: Ricin: the toxic protein of castor oil seeds. *Toxicology* 1974;2(1):77–102
- Bradberry SM, Dickers KJ, Rice P et al.: Ricin poisoning. *Toxicol Rev* 2003;22(1):65–70
- Crompton R, Gall D: Georgi Markov – death in a pellet. *Med Leg J* 1980;48(2):51–62
- Franz DRJ: Chapter 32: Ricin Toxin. In *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare Office of the Surgeon General of the Army*: Washington, DC, USA 1997;3:631–42
- Griffiths GDR, Allenby AC, Bailey SC et al.: Inhalation toxicology and histopathology of ricin and abrin toxins. *Inhal Toxicol* 1995;7:269–88
- Griffiths GD, Phillips GJ, Holley J.: Inhalation toxicology of ricin preparations: animal models, prophylactic and therapeutic approaches to protection. *Inhal Toxicol* 2007;19(10):873–87
- He X, McMahon S, Henderson TD et al.: Ricin toxicokinetics and its sensitive detection in mouse sera or feces using immuno-PCR. *PLoS One* 2010;5(9):e12858
- Musshoff F, Madea B: Ricin poisoning and forensic toxicology. *Drug-TestAnal* 2009;1(4):184–91

Beratung und Spezialdiagnostik

Robert Koch-Institut (durchgehende Erreichbarkeit)

Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon: +49 (0)30 18754 – 0
Fax: +49 (0)30 18754 – 2328
E-Mail: info@rki.de

Robert Koch-Institut (Beratung und Diagnostik zu Rizin)

Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene
ZBS 3 – Biologische Toxine
Dr. Brigitte Dorner
Dr. Martin Dorner
Seestraße 10, 13353 Berlin
Telefon: +49 (0)30 18754 – 2500
Fax: +49 (0)30 18754 – 2501
E-Mail: DornerB@rki.de

Robert Koch-Institut (Management von Rizinlagen)

Informationsstelle des Bundes für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (IBBS)
Seestraße 10, 13353 Berlin
Telefon: +49 (0)30 18 754 – 3517
Fax: +49 (0)30 18 754 – 3705
E-Mail: IBBS@rki.de

- National Response Team (NRT): NRT Quick Reference Guide: Ricin (causes ricin poisoning). 2013
- Papaloucas M, Papaloucas C, Stergioulas A: Ricin and the assassination of Georgi Markov. *Pak J Biol Sci* 2008;11(19):2370–1
- Poli M RC, Huebner K, Franz D et al.: Ricin. *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Chapter 15 2006
- Rauber A, Heard J.: Castor bean toxicity re-examined: a new perspective. *Vet Hum Toxicol* 1985;27(6):498–502
- Roy CJ, Hale M, Hartings JM et al.: Impact of inhalation exposure modality and particle size on the respiratory deposition of ricin in BALB/c mice. *Inhal Toxicol* 2003;15(6):619–38
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Interim Ricin Response Plan (Draft) 2004
- United States Army Medical Research Institute (USAMRIID): *Medical Management of Biological Casualties Handbook*. Fifth Ed 2004
- Roy CJ, Song K, Sivasubramani SK et al.: Animal models of ricin toxicosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012;357:243–57
- Stillmark H: Über Ricin, ein giftiges Ferment aus den Samen von Ricinus comm. L. und einigen anderen Euphorbiaceen. Kaiserliche Universität zu Dorpat: Tartu Estonia 1888
- U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th edition, HHS Publication No. (CDC) 21-1112. 2009 (<https://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/bmbl.pdf>)
- Wannemacher RWA, JB: *Inhalation Ricin: Aerosol Procedures, Animal Toxicology, and Therapy*. CRC Press Taylor & Francis 2006:973–82
- Worbs S, Kohler K, Pauly D et al.: Ricinus communis Intoxications in Human and Veterinary Medicine-A Summary of Real Cases. *Toxins* 2011;3(10):1332–72
- Zapor M, Fishbain JT: Aerosolized biologic toxins as agents of warfare and terrorism. *Respir Care Clin N Am* 2004;10(1):111–22

Redaktion der Reihe „RKI-Ratgeber für Ärzte“

Hinweise zur Reihe "RKI-Ratgeber für Ärzte" richten Sie bitte an das Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Dr. Astrid Milde-Busch (Tel.: 030 18754 – 3312; E-Mail: ratgeber@rki.de) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* (E-Mail: epibull@rki.de).

Vorgeschlagene Zitierweise:

Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber für Ärzte: Ricin-Intoxikation
Epid Bull 2017;32:315–321 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-042