

Toxikologie

Wenn die Schwarze Mamba beißt

Mittel gegen Schlangengifte sind nicht nur teuer – sie haben auch starke Nebenwirkungen, zum Teil bis zum Kreislaufzusammenbruch. Forschende suchen daher nach neuen Medikamenten, die Gifte nach einem Biss unschädlich machen. Sind monoklonale Antikörper die Lösung?

Bei einem Biss injiziert eine Giftschlange einen regelrechten Cocktail in ihr Opfer. „Das Gift besteht aus 50 bis über 100 Toxinen, die dem Tier zum Beutefang oder zur Verteidigung dienen“, erklärt Tim Lüdecke, Biochemiker und Tiergiftexperte am Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Gießen. Bei diesen Toxinen handelt es sich stets um Proteine oder Peptide, oft sind es Enzyme (Tabelle).

Zytotoxische Enzyme zerstören die Zellmembran und verdauen das Gewebe so quasi für die Schlange vor. Hämotoxine stören die Blutgerinnung und bewirken schwere Blutungen, also lange andauerride, schwer zu stoppende, manchmal auch innere Blutungen. Nicht enzymatisch wirken Neurotoxine; sie blockieren Ionenkanäle und lähmen das Opfer dadurch.

Andreas Hougaard Laustsen, Kiel, Biotechnologe an der Technischen Universität Dänemarks, vergleicht die Zusammensetzung von Schlangengiften mit einem Buffet: „Sagen wir, es gibt 20 unterschiedliche Speisen, aus denen man wählen kann. Dann besteht das Gift der einen Schlange möglicherweise nur aus Vorspeisen. Eine andere hat eine Vorspeise, 18 Hauptspeisen und ein Dessert. Und wieder eine andere hat eine komplett andere Kombination.“

Besonders stark unterscheiden sich die Gifte der Giftnattern – zu ihnen gehören Kobras und Mambas – von denen der Vipern, zu denen die Kreuzotter und die Klappperschlangen zählen: „Die meisten Giftnattern töten mit Neurotoxinen, während das Gift von Vipern eher das Blutgerinnungssystem angreift“, erklärt Lüdecke.

„Zaubermittel“ aus Pferden

Leichte Vergiftungen durch Schlangenbisse sind meist mit einfachen Methoden wie Kreislauf stabilisieren in den Griff zu bekommen. Bei schweren Vergiftungen durch Schlangenbisse hingegen sind Gegengifte – Antivenine genannt – die Therapie der Wahl, erzählt Jörg Blessmann, Tropenmediziner am Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg. Er hat in Krankenhäusern in Laos gearbeitet und dort Schlangenbisspatient:innen behandelt. „Die meisten werden von Vipern gebissen, entwickeln temporäre Blutgerinnungsstörungen und in Folge Blutungen, die tagelang anhalten können.“ Mit Antiveninen seien die Vergiftungen jedoch fast immer einigermaßen schnell in den Griff zu bekommen gewesen, also beispielsweise innerhalb eines Tages. „Das sind quasi Zaubermittel.“

Antivenine werden von Tieren hergestellt – meist sind es Pferde,

Schafe oder Ziegen –, denen man Schlangengifte in einer nicht tödlichen Dosis spritzt und die daraufhin Antikörper gegen die Toxine bilden. Die Methode wurde Ende des 19. Jahrhunderts entwickelt.¹⁾ Den Spendertieren wird dann Blut entnommen; dieses wird aufgearbeitet, wobei beispielsweise unerwünschte Proteine abgetrennt oder Immunglobuline gespalten werden. Das fertige Produkt – das Immunserum – enthält tierische Immunglobulin-G(IgG)-Antikörper oder Bruchstücke davon, die F(ab)₂- oder Fab-Fragmente, also die antigenbindenden Teile eines Antikörpers.

Wird einem Schlangenbissopfer ein Immunserum injiziert, binden Antikörper oder deren Fragmente die Toxine und verhindern so, dass diese im Körper ihrer tödlichen Aufgabe nachgehen. „Sie heilen allerdings keinen bereits angerichteten Schaden“, betont Lüdecke, „daher ist es wichtig, die Antivenine möglichst schnell nach einem Biss zu verabreichen.“

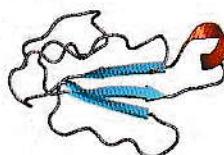
Wissen, wer gebissen

Ein Immunserum wirkt typischerweise nur gegen das Schlangengift, das dem Spendertier verabreicht worden ist. „Glücklicherweise sieht man an den Symptomen der Patienten in der Regel, ob sie von einer Viper oder von einer Giftnatter gebissen worden sind“, sagt Tropenmediziner Blessmann. „Und

Die promovierte Chemikerin Brigitte Osterath arbeitet als freie Wissenschaftsjournalistin bei Bonn. www.writingscience.de

Protein(-Gruppe)	Toxinart	Funktion	Wirkung beim Menschen
langkettige α -Neurotoxine, zum Beispiel α -Cobratoxin	Neurotoxine	Antagonisten von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren: binden an diese und blockieren so die Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte	Muskellähmungen bis zum Atemstillstand
kurzkettige α -Neurotoxine, zum Beispiel Short Neurotoxin 1			
Dendrotoxine	Neurotoxine	binden an spannungsgesteuerte Kaliumkanäle in Nervenzellen und blockieren diese; Folge ist eine Dauerpolarisation	Muskellähmungen und -krämpfe
Phospholipase A2	Zytotoxin; Neurotoxin	wandert in die Zellmembran und zerstört diese; hemmt an der neuromuskulären Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin	Schmerzen, Schwellung, Nekrosen; Muskellähmungen bis zum Atemstillstand
Metalloproteasen	Hämotoxine; Zytotoxine	greifen die Gewebezellen an und stören die Blutgerinnung	Lokale Schwellungen und Nekrosen; Blutungen bis zum Tod durch Blutarmut
Crotamin	Myotoxin	wandert in Muskelzellen und zersetzt diese	Nekrosen, Lähmungen

Links: Bestandteile von Schlangengiften und ihre Wirkungen, unten: α -Cobratoxin als Richardson-Diagramm.



wenn die Menschen dann grob beschreiben, wie die Schlange aussieht, wissen wir in den meisten Fällen, zu welchem Gegengift wir greifen müssen.“

Seruminstitute produzieren Antivenine gegen die Gifte der Schlangen, die in einem bestimmten Teil der Welt vorkommen. So stammen laut Blessmann die Immunseren, die in Laos' Krankenhäusern eingesetzt werden, aus Thailand. Auf dem Markt sind monovalente Immunseren, die nur gegen das Gift einer einzigen Schlangenart wirken, sowie polyvalente Immunseren, bei denen Spendertiere mehrere Schlangengifte gleichzeitig verabreicht wurden.

Aufgrund des aufwendigen Herstellprozesses in Tieren sind Antivenine relativ teuer, erklärt Lausen-Kiel. „Der Immunisierungsprozess dauert lange, und die Menge an Blut, die man einem Tier entnehmen kann, ist beschränkt. Der Produktionsprozess skaliert zudem kaum.“ Mit anderen Worten: Die Produktion wird nicht günstiger, je

mehr hergestellt wird, sondern die Kosten bleiben nahezu gleich.

Schlangenbissvergiftungen sind eine Armutserkrankung, die überwiegend die Bevölkerung ländlicher abgelegener Regionen trifft (Kasten). Eine Therapie mit Antive-

ninen sei daher für viele Menschen quasi unbezahbar, sagt Blessmann: „Man braucht für eine Behandlung drei bis fünf Ampullen à 25 oder mehr US-Dollar. Das bedeutet für viele Menschen Kosten in Höhe von drei Monatsgehältern.“ ▶

SCHLANGENBISSE: Häufigkeit und Gefahr

Insgesamt gibt es rund 700 Giftschlangenarten; etwa 200 davon sind für den Menschen medizinisch relevant, sprich es kommt zu Begegnungen und dann zu Bissen. Der Weltgesundheitsorganisation zufolge werden jedes Jahr rund fünf Millionen Menschen von Schlangen gebissen, bis zu 130 000 sterben daran, und etwa 400 000 tragen bleibende Schäden davon, darunter amputierte Gliedmaßen, Blindheit oder Nervenschäden.¹⁴⁾ Am meisten betroffen sind Menschen in tropischen und subtropischen Gebieten.

Schlangenbisse kommen vor allem in Entwicklungsländern vor und dort überwiegend bei der ärmeren Landbevölkerung. Grund ist hauptsächlich das schlechte Gesundheitssystem solcher Länder. So ist Australien zwar Heimat vieler Giftschlangen – darunter des Inlandtaipans, der giftigsten Schlange der Welt –, aber trotzdem sterben dort durchschnittlich nur etwa zwei Menschen pro Jahr an Schlangenbissen. In Neu-Guinea mit einer fast identischen Schlangenfauna hingegen sind es über 1000 Tote jährlich. Die Weltgesundheitsorganisation zählt Schlangenbisse daher zu den vernachlässigten Tropenkrankheiten.

Adrenalininspritz bereithalten

Die Antivenine, die traditionell in Tieren hergestellt werden, haben einen weiteren Nachteil: Da es tierische Proteine sind, können sie allergische Reaktionen auslösen. „Man muss die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten einen lebensbedrohenden anaphylaktischen Schock erleiden, immer im Auge haben und möglichst mit der Adrenalininspritz danebenstehen“, sagt Tropenmediziner Blessmann.

Antivenine werden daher immer unter ärztlicher Aufsicht und gäuer Überwachung der Patient:innen verabreicht und selten prophylaktisch: Man wartet in der Regel, bis der oder die Gebissene klinische Symptome entwickelt. Ganz klar, meint Blessmann: „Alternative Behandlungsmethoden wären extrem nützlich.“

Ein Schritt in Richtung solch einer neuen Therapie sind menschliche monoklonale IgG-Antikörper, wie Laustsen-Kiel erläutert. „Monoklonale Antikörper kennen wir bereits sehr gut, sie sind inzwischen eine der wichtigsten Medikamentenklassen in klinischen Studien, und über 100 derartige Moleküle sind bereits auf dem Markt“, sagt er. „Sie sind zudem so was wie eine geupdate Version der bestehenden Gifte, von denen wir wissen, dass sie gut wirken.“

Breiter wirksam

Im Jahr 2018 stellte ein Team rund um Laustsen-Kiel eine Mischung aus mehreren menschlichen monoklonalen IgG-Antikörpern her, welche in Mäusen die Dendrotoxine im Gift einer Schwarzen Mamba neutralisierte.²⁾ 2022 folgte ein monoklonaler IgG-Antikörper gegen das α -Cobratoxin, der Mäuse das eigentlich tödliche Gift einer Monokelkobra überleben ließ.³⁾ Später entwickelten mehrere Teams auch breiter wirksame monoklonale Antikörper, beispielsweise gegen langketige α -Neurotoxine; solche Mittel schützen gleichzeitig vor ähnlichen Toxinen im Gift unterschiedlicher Schlangenarten.^{4,5)} Am Menschen klinisch erprobt wurde bisher aber keiner dieser Antikörper.

Breit wirksame Antikörper binden an Proteinfelder, die im Laufe der Evolution konserviert wurden und daher bei vielen Schlangenarten gleich sind. Möglich werden solche Antikörper durch Phagen- oder durch Hefen-Displays.^{6,7)} Dabei präsentieren Bakteriophagen beziehungsweise Hefen Antikörperfragmente oder Proteine aus großen rekombinanten Bibliotheken auf ihrer Oberfläche, um Bindepartner für einen bestimmten Liganden zu identifizieren. Als Antigene benutzen Forschende manchmal Konsensusproteine: gentechnisch hergestellte Proteine, die funktionell wichtige Aminosäuresequenzen enthalten, welche für mehrere Schlangentoxine typisch sind.

Antikörper, die daraus hervorgehen, können dann im besten Fall die Toxine im Gift mehrerer unterschiedlicher Schlangenarten neutralisieren – vorausgesetzt, diese Toxine haben ähnliche konservierte Strukturen. „Man wird beispielsweise keinen Antikörper entwickeln können, der sowohl die Neurotoxine der Giftnattern als auch die Hämotoxine der Vipern neutralisiert“, sagt Anne Ljungars, Laustsen-Kiels Kollegin an der Technischen Universität Dänemarks. Hier sei maximal eine Antikörpermischung möglich.

Billig muss es sein

Weil Mittel gegen Schlangengifte vor allem in den ärmeren Gegenenden der Welt benötigt werden, sollten sie sich möglichst günstig herstellen lassen. Laustsen-Kiel zweifelt daher an der breiten Einsetzbarkeit monoklonaler Antikörper: „Sie sind in der Produktion einfach zu teuer.“ Das liegt daran, dass sie in Säugetierzellen produziert werden, die langsam wachsen und teure Nährmittel benötigen. „Ein einziges Gramm Antikörper kostet in der Herstellung 100 bis 200 US-Dollar. Und um einen Schlangenbiss zu therapieren, benötigt man ein paar Gramm.“

Günstiger wäre eine Produktion in Bakterien- oder Hefezellen. Das ist möglich für Antikörperfragmente. In der Tierwelt produzieren Vertreter der Kamelfamilie Schwer-Ketten-Antikörper, die ausschließlich aus schweren Ketten bestehen statt aus zwei leichten und zwei schweren Ketten wie gewöhnliche IgG-Antikörper; die Bindungsdomänen dieser Antikörper heißen Nanobodies (Abbildung). Sie sind mit 15 Kilodalton Molekulargewicht etwa zehnmal kleiner als Immunoglobuline und sehr stabil: Sie lassen sich etwa gefriertrocknen und können sich neu falten, wenn ihre Proteinstruktur vorübergehend durch zu harsche Behandlung verloren geht. Im Gegen-

Abb. 1. IgG-Antikörper bestehen aus zwei leichten und zwei schweren Ketten, Schwer-Ketten-Antikörper in Kamelartigen nur aus zwei schweren Ketten. Die Bindungsstellen dieser Schwer-Ketten-Antikörper heißen Nanobodies.



satz zu Antikörpergemischen in traditionellen Immunseren sind Nanobodies gut verträglich und lösen soweit bisher bekannt keine bedrohliche Immunantwort aus, obwohl sie natürlicherweise nicht im Menschen vorkommen.

„Allerdings ist ihre Halbwertszeit im Körper aufgrund ihrer geringen Größe sehr kurz“, sagt Ljungars. „Man pinkt sie buchstäblich innerhalb von Stunden wieder aus.“ Viele Schlangengifte werden aber erst nach und nach an der Bissstelle frei und sind daher lange im Körper präsent. „Die Frage ist daher, ob Nanobodies in höheren oder in wiederholten Dosen injiziert werden müssen – oder aber zu modifizieren sind, um ihre Halbwertszeit im Körper zu verlängern.“

Im Jahr 2013 fand ein Forschungsteam aus Kanada einen Nanobody in Lamas, der an das α -Cobratoxin der Monokelkobra bindet.⁸⁾ Die Forschenden koppelten das Antikörperfragment an ein menschliches Immunoglobulin; dieser Kombiantikörper schützte Mäuse vor dem Schlangentoxin. Das Team um Laustsen-Kiel stellte im Jahr 2025 breit wirksame Nanobodies her, die kurzkettige α -Neurotoxine neutralisieren.⁹⁾

Tabletten statt Spritzen

Antikörper und Antikörperfragmente müssen gespritzt werden. Medikamente aus niedermolekularen Verbindungen ließen sich statt-

dessen in eine Tablette pressen, ungekühlt lagern und nach einem Schlangenbiss unkompliziert an Ort und Stelle schlucken. „Solche oral verabreichten Medikamente könnten die Zeit bis zur weiteren Behandlung im Krankenhaus überbrücken“, sagt Blessmann. Wenn sie die frühen zytotoxischen Enzyme der Gifte hemmen, würden beispielsweise viele Amputationen unnötig.

Mehrere niedermolekulare Inhibitoren sind als Medikamente gegen Schlangenbisse in der Entwicklung. Die Moleküle binden an das aktive Zentrum enzymatischer Toxine und können so ganze Gruppen von Giften hemmen, da deren aktive Zentren sich oft ähneln. Viele dieser Verbindungen sind be-

IN DEUTSCHLAND: Giftige Schlangen

Bei uns gibt es zwei heimische Gifschlangen: die Kreuzotter (*Vipera berus*) und die Aspisviper (*Vipera aspis*), die im Südschwarzwald vorkommt. Beide Arten sind selten geworden und stehen unter Naturschutz. Ihre Gifte sind in der Regel nur für Kinder und alte Menschen lebensgefährlich. Seit 1960 ist in Deutschland nur ein Todesfall nach einem Kreuzotternbiss bekannt geworden; einige Male musste allerdings ein Antivenin eingesetzt werden. Für solche Fälle lagert das „Schlangengift-Immunserum Europa“ in den Notfalldepots von Apothekenkammern: Es enthält Antikörper gegen mehrere europäische Gifschlangen, darunter gegen die Kreuzotter und die Aspisviper.

Hin und wieder kommt es in Deutschland auch zu Zwischenfällen mit exotischen Gifschlangen, die privat oder in Zoos gehalten werden. Das Serum-Depot, als Verein organisiert, bezieht und lagert Gegengifte gegen die Toxine der Gifschlangen, die seine Mitglieder halten, und stellt sie im Notfall bereit.¹⁵⁾



Kreuzotter (*Vipera berus*, oben) und Aspisviper (*Vipera aspis*, unten) sind heimische Gifschlangen. Fotos: Henri, vincentpremel / Adobe Stock

reits als Arzneimittel registriert, da sie gegen andere Krankheiten entwickelt wurden; die Zeit bis zur Zulassung ist also kürzer.

Das kleine synthetische Molekül Varespladib etwa dient bisher als Mittel gegen Asthma und Rheuma. Als Methylvarespladib wirkt es gegen Schlangengifte, da es die Phospholipase A2 hemmt, die in den Giftcocktails vieler Schlangenarten vorkommt. Eine klinische Studie der Phase 2 zu diesem Zweck hat das Molekül bereits durchlaufen.¹⁰⁾

Batimastat und Marimastat wiederum sollten eigentlich Einsatz in der Krebsbehandlung finden; wegen Problemen mit der Löslichkeit und Nebenwirkungen wurde aber keine Zulassung beantragt. Beide Mittel inhibieren aber auch Metalloproteasen im Schlangengift und sind daher ein neuer Ansatz gegen zytotoxische und hämatotoxische Gifte. Mit Chelatbildnern wie 2,3-Dimercapto-1-Propansulfonsäure therapiert man bereits Schwermetallvergiftungen – sie binden aber auch Metallatome wie Zink in enzymatischen Schlangentoxinen und entschärfen sie so.¹¹⁾

Gefährliche Selbstversuche

Forschende des Unternehmens Centivax in den USA präsentierten im Jahr 2025 einen Mix aus zwei breit wirksamen Antikörpern, der zusammen mit Varespladib Mäuse vor dem Gift von 19 Giftnatternarten schützte.¹²⁾ Ein Antikörper neutralisierte kurzkettige α -Neurotoxine, ein anderer langkettige. „Allerdings: die Gifte vieler Giftnatternarten, die im gleichen geografischen Gebiet vorkommen, werden nicht neutralisiert“, sagt Laustsen-Kiel. Von einem universell wirksamen Gegengift, wie die Forschenden es anpreisen, könne also keine Rede sein.

Besondere Aufmerksamkeit erregte der Ursprung der beiden breit wirksamen Antikörper: Die

Forschenden hatten sie aus dem Blut des passionierten Schlangenhalters Tim Friede gewonnen.¹³⁾ Dieser hatte sich im Laufe seines Lebens selbst immer wieder mit Schlangengiften niedriger Dosis immunisiert – für den Fall, dass er mal von seinen Haustieren gebissen würde. Von dieser „extrem gefährlichen“ Art des Selbstimmunisierens, die vor allem in den USA unter Schlangenhalter:innen populär sei, rät Tiergutexperte Lüddecke dringend ab: „Das ist schon schief gegangen. Und die Immunantwort kann auch lebensbedrohliche Allergien verursachen.“ Da ist ein gewöhnliches Phagen-Display vermutlich die sicherere Alternative. ■

- 1) A. Calmette, C. R. Soc. Biol. 1894, 46, 120
- 2) A. H. Laustsen, A. Karatt-Vellatt, E. W. Masters et al., Nat. Comm. 2018, 9, 3928, doi: 10.1038/s41467-018-06086-4
- 3) L. Ledsgaard, A. H. Laustsen, U. Pus et al., mAbs 2022, 14, 1, doi: 10.1080/19420862.2022.2085536
- 4) S. Khalek, R. R. S. Laxme, Y. Thi Kim Nguyen et al., Science Transl. Med. 2024, 16, 735, doi: 10.1126/scitranslmed.adk1867
- 5) L. Ledsgaard, J. Wade, T. P. Jenkins et al., Nat. Comm. 2023, 14, 682, doi: 10.1038/s41467-023-36393-4
- 6) G. P. Smith, Science 1985, 228, 1315, doi: 10.1126/science.4001944
- 7) E. T. Boder, K. D. Wittrup, Nat. Biotechnol. 1997, 15, 6, 553, doi: 10.1038/nbt0697-553
- 8) G. Richard, A. J. Meyers, M. D. McLean et al., PLoS One 2013, 8, e69495, doi: 10.1371/journal.pone.0069495
- 9) A. Damsbo, M. Benard-Valle, T. Jansen et al., mAbs 2025, 17, 1, 2522838, doi: 10.1080/19420862.2025.2522838
- 10) clinicaltrials.gov/study/NCT04996264
- 11) L.-O. Albulescu, M. S. Hale, S. Ainsworth et al., Science Transl. Med. 2020, 12, 542, doi: 10.1126/scitranslmed.ayy8314
- 12) J. Glanville, M. Bellin, S. Pletnev et al., Cell 2025, 188, 12, 3117, doi: 10.1016/j.cell.2025.03.050
- 13) www.centivax.com/tim
- 14) www.who.int/health-topics/snakebite
- 15) serumdepot.de

Genauer hingeschaut

Falschgelegen beim Rutschen auf Eis | Mensch und Tier rutschen auf dem Flüssigkeitsfilm von Eis aus. Bis-her wurde dazu gelehrt: Treten sie auf das Eis, üben sie mit ihrem Gewicht Druck aus, und Reibungskräfte und Wärme bringen das Eis zum Schmelzen. Allerdings haben die Faktoren einen geringen Effekt darauf, dass sich eine Flüssigkeitsschicht bildet. Dafür ist stattdessen der Dipolcharakter des Wassers verantwortlich, wie Saarbrücker Forschende herausgefunden haben. Berührt etwa eine Schuhsohle die Eisschicht, interagieren manche Wassermoleküle mit der Sohle, die Ordnung sinkt, und das ehemals kristalline Wasser wird amorph und schmilzt. Das funktioniert selbst nahe des absoluten Nullpunkts noch, der Film ist jedoch zähflüssig.

Phys. Rev. Lett., doi: 10.1103/1plj-7p4z

Partialladungen direkt messen

Mit Elektronenbeugung lassen sich erstmals Partialladungen experimentell bestimmen. Einzige Voraussetzung: Die Verbindungen müssen kristallin sein. Um die Ladungen zu messen, schießt ein Elektronenstrahl durch den Kristall, der von den Partialladungen der Atome abgelenkt wird. Wiener Forschende bestimmten so unter anderem die Partialladungen zweier Aminosäuren und des Zeolithen ZSM-5. Beim Antibiotikum Ciprofloxacin, das als Hydrochloridsalz vorliegt, stellten sie fest: Das Chloridion trägt nur 40 % der negativen Ladung. Nature, doi: 10.1038/s41586-025-09405-0

Wie Bakterien CO_2 spalten | Berliner Forschende haben den molekularen Mechanismus entschlüsselt, wie in Bakterien CO_2 zu CO reagiert. Sie zeigten in atomarer Auflösung alle wichtigen Zustände des nickelhaltigen Enzyms Kohlenmonoxid-Dehydrogenase (CODH). Dazu visualisierten die Gruppen von TU und FU Berlin die Zwischenzustände mit Röntgenkristallographie sowie Infrarot- und Elektronenspinresonanz-Spektroskopie: darunter, wie CO_2 an das Nickelatom des Ni-Fe-Komplex bindet, Elektronendichte abgibt und gespalten wird sowie wie CO entsteht und frei wird.

Nat. Catal., doi: 10.1038/s41929-025-01388-5

Luca Blicker