

Schlängengiftseren — Probleme ihrer Wirksamkeit, untersucht am Beispiel von *Ecbis carinatus*

(Reptilia: Serpentes: Viperidae)

DIETRICH MEBS & FRANTIŠEK KORŇALIK

Mit 1 Abbildung

Die erfolgversprechende Behandlung eines Giftschlangenbisses setzt in der Regel die Anwendung eines spezifischen Antiserums voraus. Im Idealfall sollte dieses monovalent, das heißt, nur für die betreffende Giftschlangenart und ihre nahen Verwandten wirksam sein. Außerdem sollte es eine ausreichend hohe Neutralisationskapazität besitzen und ein weitgehend gereinigtes Produkt darstellen, das heißt, vorwiegend nur die Serumanteile enthalten, die zur Neutralisation der Giftfaktoren notwendig sind (Immunglobuline). Letztere Forderung läßt sich beim heutigen Stand der Serum- und Plasmafraktionierung relativ leicht erfüllen, die meisten Giftschlangen-Antiseren werden den geforderten hohen Qualitätsstandards gerecht. Doch sollte nicht verschwiegen werden, daß es trotzdem einige Antiseren gibt, die aus nur wenig oder gar nicht behandeltem Pferdeserum bestehen, das in Ampullen abgefüllt wurde (S. K. SUTHERLAND, pers. Mitt.).

Obwohl ein monovalentes Antiserum einem polyvalenten, einem gegen mehrere, durchaus nicht verwandte Giftschlangenarten wirksamen, vorzuziehen ist (höhere Spezifität, meist auch höhere Neutralisations-Kapazität), ist dies nicht immer praktikabel. In Gebieten, in denen mehrere Giftschlangenarten nebeneinander vorkommen, ist bei einem Biß, bei dem etwa der Gebissene die Schlange nicht identifiziert hat, aus der Vergiftungssymptomatik nur selten zweifelsfrei auf eine bestimmte Art zu schließen; die Anwendung eines bestimmten monovalenten Antiserums kann daher falsch sein. Hier ist ein polyvalentes Antiserum eher in der Lage, ein breiteres Spektrum von verschiedenen Schlangenarten abzudecken. Darüber hinaus stellen Bevorratung, Verteilung und Anwendung mehrerer monovalenter Antiseren vor allem in unterentwickelten Weltregionen größere Probleme dar, als dies bei einem einzigen polyvalenten Antiserum der Fall ist. Häufig genug ist jedoch selbst dieses nicht oder nur in unzureichender Menge vorhanden.

Was nun die Neutralisationseigenschaften eines Antiserums angeht, so muß ein polyvalentes keineswegs schlechter sein als ein monovalentes. Dies hängt auch von der Art des zur Immunisierung vorwiegend von Pferden verwendeten

Schlangengiftes ab. Ein Antiserum kann etwa für Giftschlangen einer bestimmten Region unwirksam sein, wenn zu seiner Gewinnung Gift von Schlangen einer ganz anderen Region verwendet wurde. Im folgenden sei am Beispiel der Viperide *Echis carinatus* aufgezeigt, welche Probleme bei der Herstellung eines wirksamen Antiserums gegen Schlangengifte auftreten können.

Wirkung und Eigenschaften des *Echis carinatus*-Giftes

Die Sandrasselotter, *Echis carinatus*, hat ein riesiges Verbreitungsgebiet, das von Westafrika über den Mittleren Osten, den Indischen Subkontinent bis nach Ceylon (Sri Lanka) reicht (Abb. 1). HARDING & WELCH (1980) führen sechs Unterarten auf: *Echis carinatus carinatus* (Südindien), *E. carinatus sinhaleysus* (Sri Lanka), *E. carinatus sochureki* (Nordindien, Pakistan und Bangladesch), *E. carinatus pyramidum* (Nordafrika, Mittlerer Osten), *E. carinatus leakeyi* (Ostafrika) und *E. carinatus ocellatus* (Westafrika). Inwieweit es sich hierbei um echte Unterarten, vielleicht auch abgrenzbare Arten handelt, muß einer durchaus notwendigen Gesamtbearbeitung der Gattung *Echis* vorbehalten bleiben. Zur Biologie der Unterarten von *Echis carinatus* sei auf die Arbeit von STEMLER-GYGER (1965) verwiesen. Die Sandrasselotter zählt zu den gefährlichsten Giftschlangen (WHO-Publ. 1981), ihr Biß ist beim Menschen mit einer

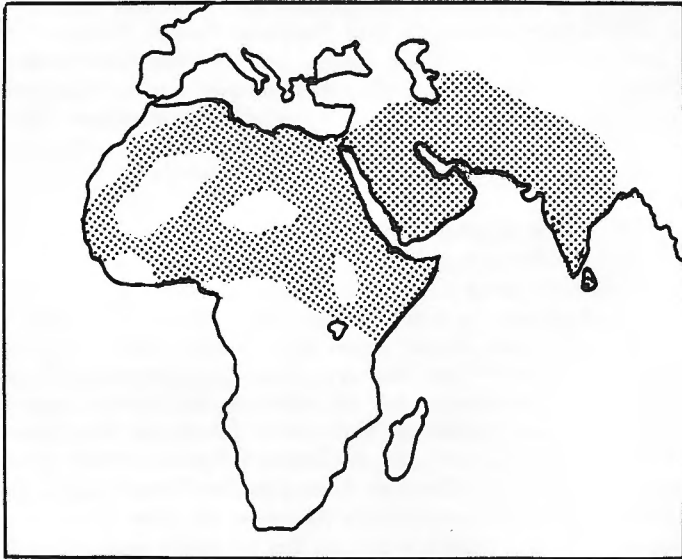


Abb. 1. Geographische Verbreitung von *Echis carinatus* und seiner Unterarten (nach WARRELL & ARNETT 1976 und STEMLER-GYGER 1965).

Geographical distribution of *Echis carinatus* and its subspecies (according to WARRELL & ARNETT 1976 and STEMLER-GYGER 1965).

hohen Mortalitätsrate verbunden (WARRELL & ARNETT 1976). In den Savannen-gebieten Westafrikas ist sie für die meisten der tödlich verlaufenden Giftschlangenbisse verantwortlich (497 Bisse auf 100 000 Einwohner, Todesrate ca. 12%). Allein für Westafrika errechneten PUGH & THEAKSTON (1980) jährlich 23 000 Todesfälle, die zum größten Teil *Echis carinatus* zuzuschreiben sind. Dies sind beeindruckende Zahlen, in denen deutlich wird, daß Schlangenbisse neben den eigentlichen Tropenkrankheiten ein ernstes Gesundheitsproblem in den tropischen Weltregionen darstellen. Angaben, daß etwa 40 000 Menschen (davon 400 bis 1000 für ganz Afrika) jährlich auf der Erde nach Schlangenbissen sterben (SWAROOP & GRAB 1954), sind mit Sicherheit zu niedrig angenommen.

Nach dem Biß eines *Echis carinatus* stellen sich meist schon innerhalb der ersten Stunde charakteristische Vergiftungssymptome ein (WARRELL 1979): Neben lokalen Schwellungen um die Bißstelle läßt sich bald eine Ungerinnbarkeit des Blutes diagnostizieren. Zunächst kommt es zu spontanen, unstillbaren Sickerblutungen aus den Fangmarken, aus kleinen Hautverletzungen (Rasier-schnitte), aus dem Zahnfleisch und den Nasenschleimhäuten. Im fortgeschrittenen Vergiftungsstadium treten massive Blutungen in das Gewebe, in innere Organe, in Magen und Darmtrakt auf, der Patient verblutet nach innen. Der Tod tritt infolge eines Verblutungsschocks (hämorrhagischer Schock) oder nach Blutungen ins Zentralnervensystem ein.

Verursacht werden diese Symptome durch das Zusammenspiel zweier Faktoren im *Echis*-Gift, die zum einen direkt in die Blutgerinnung eingreifen und zum anderen die Wände der Blutgefäße zerstören.

Schlangengifte stellen ein komplexes Gemisch von Eiweiß-Komponenten, Proteinen und Polypeptiden dar, die fermentative (enzymatische) und toxische Eigenschaften besitzen (MEBS 1974a, b, 1978, ELLIOTT 1978). Hydrophiiden und Elapiden einerseits und Viperiden und Crotaliden andererseits weisen in ihrer Giftzusammensetzung erhebliche Unterschiede auf. Gifte der beiden ersten Schlangenfamilien enthalten meist hochwirksame, kleinmolekulare Toxine, die vorwiegend als sogenannte Neurotoxine an den Nerven-Endigungen (Synapsen) die Erregungsübertragung von Nerv auf Muskel hemmen. Viperiden- und Crotaliden-Gifte hingegen sind reich an Enzymen und greifen bevorzugt auf verschiedene Weise in die Blutgerinnung ein, wobei in den meisten Fällen eine Ungerinnbarkeit des Blutes die Folge ist. Darüber hinaus bewirken sie häufig starke Zerstörungen des Gewebes und der Blutgefäße (Hämorrhagie und Nekrose). Als besonders effektiv hat sich dabei die Kombination hämorrhagischer und die Blutgerinnung störender Faktoren erwiesen, wie dies beim *Echis*-Gift der Fall ist. Nach Zerstörung der Kapillarwände sickert das Blut, das nun keinen die Bruchstellen verschließenden Fibrinpfropf bilden kann, ungehindert in das Gewebe ein, bildet gewaltige Hämatome oder führt zu massiven Blutungen in die Körperhöhlen oder das Darm-lumen. Jedoch gibt es auch bei einer Reihe von Crotaliden-Giften Toxine, die ähnlich wie die der Elapiden-Gifte wirken. Insgesamt betrachtet, sind Schlangengifte ein Naturprodukt, das, was die Wechselwirkung seiner Bestandteile untereinander sowie die Vielfalt seiner Wirkungsweisen angeht, eine einzigartige Stellung einnimmt: Selten liegen Enzyme so konzentriert vor, selten findet man eine so wirkungsvoll abgestimmte Mischung von Toxinen oder anderen, den Organismus schädigenden Faktoren.

Bei dem im *Echis*-Gift enthaltenen, das Blut ungerinnbar machenden Prinzip handelt es sich um ein spezifisch wirkendes Enzym, das im komplizierten Ablauf der Blutgerinnung dort angreift, wo das körpereigene System beginnt, Blut zur

Gerinnung zu bringen. Dieses Enzym, „Ecarin“ genannt (KORNALIK & BLOMBÄCK 1975), aktiviert die Vorstufe Prothrombin des eigentlichen Gerinnungsenzyms zu Thrombin, das in der Folge Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Sehr bald ist auf diese Weise das im Blut sich befindende Fibrinogen aufgebraucht (sogenannte Verbrauchs-Koagulopathie), wobei es seltsamerweise nicht zu Verstopfungen von Blutgefäßen durch Ablagerung geronnenen Fibrins zu Thromben kommt. Dieses liegt offenbar in einer Form vor, die es körpereigenen Mechanismen ermöglicht, es rasch abzubauen, so daß erst gar keine Thrombosen entstehen. Durch den Verbrauch des Fibrinogens ist das Blut ungerinnbar geworden. Eigenschaften und Wirkungsweise des Faktors, der für die Zerstörung der Gefäßwände verantwortlich ist, sind nicht so eindeutig geklärt. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich um ein hochmolekulares Protein handelt, das keine typischen, eiweißspaltenden, proteolytischen Eigenschaften (gegenüber Casein oder Hämoglobin etwa) besitzt. Dies schließt jedoch nicht aus, daß es sich trotzdem um ein spezifisch Zellwände angreifendes Enzym handelt. Die Isolierung und Charakterisierung von derartigen hämorrhagischen Faktoren aus Schlangengiften ist ein recht schwieriges und widersprüchliches Kapitel (OHSAKA 1979).

Das große Verbreitungsgebiet von *Echis carinatus* legt die Vermutung nahe, daß neben morphologischer Variabilität auch eine solche der Giftzusammensetzung gegeben sein kann. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Darüber hinaus hat TÁBORSKÁ (1971) gezeigt, daß selbst bei Schlangen aus einem eng umschriebenen Verbreitungsareal (Thatta District, Sind Province, Pakistan) beträchtliche individuelle Unterschiede in den Gifteigenschaften auftreten können. Dies betraf sowohl die Toxizität der einzelnen Giftproben, ihre hämorrhagischen, aber vor allem auch ihre defibrinierenden (siehe oben) Eigenschaften: So kamen Gifte mit sehr hoher Aktivität neben Giften mit nur äußerst geringen oder keinen defibrinierenden Eigenschaften vor. Daß bei *Echis carinatus* die Toxizität des Giftes mit dem Alter des Tieres abnehmen kann, haben kürzlich MEIER & FREY-VOGEL (1980) nachgewiesen.

Am besten lassen sich die unterschiedlichen Gifteigenschaften erkennen, wenn man versucht, *Echis carinatus*-Gift mit Hilfe der verschiedenen Antiseren zu neutralisieren. WARRELL & al. (1974) hatten darauf hingewiesen, daß das polyvalente Behringwerk-Serum für Nord- und Westafrika nur bedingt bei *Echis*-Bißfällen in Nigeria wirksam ist; seine Anwendung führte nur in wenigen Fällen zur vollständigen Normalisierung der Blutgerinnung. Hingegen erwies sich ein monovalentes Antiserum des South African Institute of Medical Research (S. A. I. M. R.) als sehr wirkungsvoll. In einer systematischen Studie untersuchten KORNALIK & al. (1976) *Echis*-Gifte aus Pakistan, Südindien und Nordost-Afrika sowie die polyvalenten Antiseren des Haffkine Institute (Bombay), des Institut Pasteur (Paris) und von den Behringwerken. Während alle drei Antiseren die Toxizität der Gifte bei Mäusen durchaus zufriedenstellend neutralisierten, zeigten sich im Blutgerinnungstest an der Ratte extreme Unterschiede: So war das Behringwerk-Serum hinlänglich aktiv gegenüber Afrika-Gift, nur gering wirksam gegenüber Südindien- und Pakistan-Gift. Dies hat sich in tragischer Weise bei einem *Echis*-Bißfall in Frankfurt bestätigt, bei dem das Behringwerk-Serum gegen das Gift einer Schlange aus Pakistan verwendet wurde und sich als praktisch wirkungslos erwies (BADER 1976). Zu bedenken ist jedoch in diesem Zu-

sammenhang, daß zur Testung der Wirksamkeit eines Antiserums nach wie vor nur der Neutralisationstest an Mäusen benutzt wird: Ein bestimmtes Volumen Serum wird mit einer bestimmten Giftmenge gemischt, dies einer Gruppe von Mäusen injiziert und auf diese Weise die Serummenge ermittelt, die die tödliche Giftwirkung neutralisiert. Daß es sich hierbei um ein relativ unvollkommenes Testsystem handelt, zeigt deutlich das Beispiel *Echis carinatus*. So hat eine Expertengruppe der Weltgesundheits-Organisation (WHO 1981) in dieser Beziehung neue Maßstäbe gesetzt und weitere Testmethoden (Gerinnungstest in vivo, Untersuchung der hämorrhagischen und nekrotischen Aktivität) neben der Neutralisierung der toxischen Gifteigenschaften empfohlen. Denn nicht immer kann eine akut toxische Wirkung im Mäusetest in direkte Beziehung zu dem sich mitunter über Tage hin erstreckenden tödlichen Verlauf eines Schlangengebisses gesetzt werden.

Untersuchungen zur Gewinnung eines wirkungsvollen *Echis*-Antiserums

Die hohe Mortalitätsrate eines unbehandelten *Echis*-Bisses läßt die Forderung nach einem effektiven Antiserum besonders dringlich erscheinen. Um diesem Problem eines möglichst wirkungsvollen Antiserums eine experimentelle Grundlage zu geben, haben wir zwei Wege beschritten. Ausgehend von der Überlegung, daß im *Echis*-Gift hauptsächlich zwei Faktoren für die deletäre Wirkung verantwortlich sind — das hämorrhagische, gefäßzerstörende und das die Blutgerinnung beeinflussende, defibrinierende Prinzip —, sollte es eigentlich günstig sein, wenn man diese Faktoren aus dem Gift isoliert und direkt zur Immunisierung, im experimentellen Stadium zunächst von Kaninchen, benutzt.

Als Ausgangsmaterial für die Reinigungsversuche wurden zwei Gifte verwendet, die von Tieren aus Pakistan gewonnen wurden und die sich durch sehr unterschiedliche Aktivitäten auszeichneten: Gift A zeigte extrem hohe defibrinierende wie hämorrhagische Aktivität, Gift C etwa gleiche hämorrhagische, jedoch 10- bis 20fach niedrigere defibrinierende Aktivität. Gift A wurde daher zur Isolierung des defibrinierenden, Gift C des hämorrhagischen Faktors eingesetzt. Obwohl nur eine Reinigungsmethode (Gelfiltration) angewandt wurde, waren die Ergebnisse doch enttäuschend: Aus Gift A wurde eine defibrinierende Fraktion isoliert, wobei ca. 80% inaktives Material abgetrennt wurde, doch waren die verbleibenden 20% in ihrer Aktivität deutlich schwächer als das Ausgangsprodukt, das heißt, während des Isolierungsversuchs hatte eine zumindest teilweise Inaktivierung stattgefunden. Im Falle des Giftes C war die hämorrhagische Fraktion annähernd stabil geblieben, sie repräsentierte ca. 10% des Ausgangsmaterials. Bei der Reinigung von Enzymen oder anderen Proteinen nimmt man zwar einen mitunter nicht unerheblichen Aktivitätsverlust in Kauf, wenn man einen möglichst hohen Reinigungsgrad erreichen kann. Dies ist jedoch kaum tolerabel, will man möglichst viel Material zur Immunisierung gewinnen. Da man im Falle des *Echis*-Giftes bis zu 80 mg Rohgift zur Immunisierung eines Kaninchens benötigt, erscheinen Immunisierungsversuche mit gereinigten, jedoch in ihrer Aktivität reduzierten Giftfraktionen daher nicht empfehlenswert. Letztlich muß man ebenso eine adäquate Menge einsetzen, die dann mehr

oder minder der des Rohgiftes entspricht. Der gewünschte Effekt — höhere Ausbeute und höhere Spezifität — ist unter diesen Bedingungen nicht zu erreichen.

In weiteren Untersuchungen wurde daher auf das unfraktionierte Rohgift zurückgegriffen, das direkt zur Immunisierung benutzt wurde. Zunächst wurden die bereits erwähnten Gifte A und C verwendet und mit ihnen ein jeweils monovalentes Antiserum gewonnen. Tab. 1 zeigt zusammengefaßt die Ergebnisse der Serumtestung gegenüber den ursprünglichen Giften. Es zeigen sich im wesentlichen nur quantitative Unterschiede in den Neutralisations-Eigenschaften der Toxizität, der hämorrhagischen und defibrinierenden Wirkung. Im allgemeinen ist das Antiserum gegenüber seinem Ausgangsgift wirksamer als gegenüber dem anderen, wenn auch nahe verwandten Gift. Diese enge Verwandtschaft der Gifte, die Schlangen entstammten dem gleichen Areal, läßt größere Unterschiede in den Eigenschaften der Antiseren nicht erwarten.

Anders sieht es aus, wenn experimentell gewonnene, monovalente Antiseren gegen *Echis carinatus*-Gifte aus Pakistan und Nigeria mit einem polyvalenten Antiserum verglichen werden, das durch Immunisierung mit einem Gemisch beider Gifte gewonnen wurde. Hierbei wurden nur die Neutralisations-Eigenschaften der toxischen und defibrinierenden Aktivitäten der Gifte getestet (Tab. 2). Erwartungsgemäß zeigten sich die monovalenten Antiseren nur ihrem der Immunisierung zugrunde liegenden Gift gegenüber aktiv: Antiserum gegen *Echis*-Pakistan ist nur gegen dieses, nicht jedoch gegen *Echis*-Afrika wirksam. Das polyvalente Antiserum jedoch neutralisiert beide, eigentlich kein überraschender Befund. Überraschend ist nur, daß das Antiserum durch die Immunisierung mit einem Mischgift, also einer größeren Menge an Antigenmaterial, eine beträchtliche Steigerung seiner Neutralisations-Eigenschaften erfahren hat. Offensichtlich bewirkt ein Mischgift mit einer höheren Anzahl an Einzelkomponenten einen stärkeren „Reiz“ auf das Antikörper bildende System, so daß die Ausbeute an neutralisierenden Eigenschaften letztlich höher ist.

Tab. 1. Testung zweier monovalenter Antiseren, gewonnen nach Immunisierung mittels zweier *Echis carinatus*-Gifte aus Pakistan.

Testing of two monovalent antisera obtained after immunization using two *Echis carinatus* venoms from Pakistan.

| Gift | Antiserum | | | | | |
|------------------|------------------|----------------|-------------|------------------|----------------|-------------|
| | <i>Echis</i> - A | | | <i>Echis</i> - C | | |
| | Toxizität | Defibrinierung | Hämorrhagie | Toxizität | Defibrinierung | Hämorrhagie |
| <i>Echis</i> - A | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | ++ |
| <i>Echis</i> - C | + | + | ++ | +++ | + | ++ |

+ = schwache, ++ = mittlere, +++ = starke Neutralisations-Kapazität.

Tab. 2. Testung von zwei monovalenten und einem polyvalenten Antiserum, gewonnen durch Immunisierung mittels *Echis carinatus*-Gift aus Pakistan und Nigeria sowie durch eine Mischung beider Gifte.

Testing of two monovalent and one polyvalent antisera obtained after immunization using *Echis carinatus* venoms from Pakistan and Nigeria and using a mixture of both venoms.

| <i>Echis carinatus</i> - Gift aus | Antiserum | | | | | |
|--------------------------------------|--|----------------|---|----------------|--|----------------|
| | monovalent gegen <i>Echis</i> -Pakistan | | monovalent gegen <i>Echis</i> -Nigeria | | polyvalent gegen Mischung <i>Echis</i> - Pakistan und -Nigeria | |
| | Toxizität | Defibrinierung | Toxizität | Defibrinierung | Toxizität | Defibrinierung |
| Pakistan | ++ | ++ | — | — | +++ | +++ |
| Nigeria | — | — | ++ | ++ | +++ | +++ |

— = keine, ++ = mittlere, +++ = starke Neutralisations-Kapazität.

Schlußfolgerungen

Die Erfahrungen mit der teilweise recht beschränkten Wirksamkeit von kommerziellen Antiseren bei *Echis carinatus*-Bißverletzungen haben gezeigt, daß die Anwendung nur eines Parameters — die Neutralisation der akut toxischen Wirkung — bei der Testung eines Antiserums zu Fehlschlüssen führen kann. Es bedarf daher weiterer Testsysteme, die die tatsächlichen Neutralisations-Kapazitäten eines Antiserums besser erfassen können:

1. Neutralisation der akut toxischen Wirkung.
2. Neutralisation von Faktoren, die die Blutgerinnung stören (in vivo und in vitro).
3. Neutralisation der hämorrhagischen, gefäßzerstörenden Eigenschaften.
4. Neutralisation der nekrotischen, gewebszerstörenden Eigenschaften.

Bezüglich der Methodik dieser Testsysteme sei auf die Empfehlungen der Weltgesundheits-Organisation (WHO 1981) verwiesen. Nekrotische Aktivität (Punkt 4), die häufig nach einem Biß auftretenden schweren Gewebszerstörungen, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erörtert, da sie beim *Echis carinatus*-Gift praktisch keine Rolle spielt.

Bevor eine Immunisierung zur Gewinnung eines Antiserums durchgeführt wird, sollte eine sorgfältige Charakterisierung bei den verwendeten Giften bezüglich der oben erwähnten Eigenschaften erfolgen. Schließlich sollten nur solche Giftchargen eingesetzt werden, die Schlangen einer Region entstammen, für die das Antiserum bestimmt ist. Hierbei ist ein Pool verschiedenster Giftchargen unterschiedlichster Eigenschaften, jedoch im Endeffekt hoher Aktivität, einem Material vorzuziehen, das zwar die geforderten Gifteigenschaften besitzt, jedoch Schlangen eines nur eng umschriebenen Verbreitungsareals entstammt. Um bei-

spielsweise ein *Echis*-Antiserum für Afrika herzustellen, mag es unter Umständen genügen, Gift von westafrikanischen Schlangen einzusetzen, die die besonders wichtigen Giftfaktoren, defibrinierende und hämorrhagische Faktoren, enthalten. Besser wird es jedoch sein, ein Giftgemisch zu verwenden, das Rohgifte von Schlangen möglichst aller Regionen Afrikas, also auch aus Ost- und Nordafrika, enthält. Nach unseren experimentellen Untersuchungen kann in diesem Fall bei der Produktion eines strenggenommen nicht „polyvalenten“ Antiserums (letztlich ist es nur für eine Art, *Echis carinatus*, wirksam) auch mit einer beträchtlichen Steigerung der Neutralisations-Kapazität gerechnet werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Sandrasselotter, *Echis carinatus*, zählt zu den gefährlichsten Giftschlangen. Ihr Biß ist unbehandelt beim Menschen mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden. Das Verbreitungsgebiet dieser Art erstreckt sich von Westafrika bis Sri Lanka. Die Zusammensetzung des Giftes ist daher gewissen Schwankungen unterworfen, was die Herstellung eines Antiserums erschwert.

Nach einem Biß durch *Echis carinatus* kommt es bald zur Ungerinnbarkeit des Blutes, was durch einen Faktor, der die Gerinnung des Blutes beeinflusst und zur Defibrinierung führt, verursacht wird. Ein weiterer Faktor, der die Gefäßwand angreift, also hämorrhagisch wirkt, führt zu massiven Blutungen und zum Einströmen des ungerinnbaren Blutes ins Gewebe.

Versuche, diese Faktoren aus dem Gift zu isolieren, um sie zur Immunisierung zu verwenden, waren wegen der auftretenden starken Aktivitätsverluste während der Reinigung wenig erfolgreich. Immunisierung von Kaninchen mit *Echis carinatus*-Gift aus Afrika und Pakistan ergaben Antiseren, die jeweils nur gegen das entsprechende Rohgift aktiv waren; hingegen ergab ein Mischgift aus beiden ein gegen beide Gifte sehr stark wirksames Antiserum.

Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheits-Organisation (WHO) muß zur Charakterisierung eines Antiserums nicht nur die Neutralisations-Kapazität gegenüber toxischen, sondern auch gegenüber defibrinierenden, hämorrhagischen und nekrotischen Eigenschaften eines Schlangengiftes getestet werden. Zur Gewinnung eines wirkungsvollen Antiserums ist die Verwendung gut charakterisierter Giftchargen aus verschiedenen Verbreitungsarealen der betreffenden Giftschlangen-Art Voraussetzung.

S u m m a r y

The saw-scaled viper, *Echis carinatus*, is one of the most dangerous venomous snakes. The untreated bite of this snake has a high mortality rate in humans. The distribution of *Echis carinatus* extends from West Africa to Sri Lanka. Therefore, the venom composition shows certain variability which makes the antivenom production difficult.

After a bite due to *Echis carinatus* incoagulability of blood is observed very soon which is caused by a venom factor influencing the blood coagulation and producing defibrination. A second venom factor of hemorrhagic properties disrupting the blood vessels is responsible for the massive bleeding into the tissue and organs.

Due to the considerable loss of activity during purification procedures experiments to isolate these factors from the venom for immunization were not successful. By immunizing rabbits with *Echis carinatus* venom from West Africa and Pakistan antivenoms were obtained which were active towards the respective crude venom showing no cross-reactivity. On the other hand, a mixture of both venoms used for immunization resulted in an antivenom of very high potency towards both venoms.

According to the recommendations of the World Health Organization (WHO) antivenoms should not only be characterized by their capacity to neutralize toxic, but also defibrinating, hemorrhagic and necrotizing properties of a snake venom. For the production of an antivenom of high neutralizing potency a pool of well characterized venom charges from different geographic areas within the distribution of the snake species should be used for immunization.

Schriften

- BADER, A. (1976): Bisse durch nicht einheimische Giftschlangen. — 78 S. Diss., Univ. Frankfurt am Main.
- ELLIOTT, W. B. (1978) Chemistry and immunology of reptilian venoms. — In: GANS, C. (ed.): *Biology of the Reptilia*, 8: 163-436. London and New York (Academic Press).
- HARDING, K. A. & WELCH, K. R. G. (1980): *Venomous snakes of the world. A checklist.* — 188 S. Oxford (Pergamon Press).
- KORNALIK, F. & BLOMBÄCK, B. (1975): Prothrombin activation induced by ecarin - a prothrombin converting enzyme from *Echis carinatus* venom. — *Thrombosis Res.*, 6: 53-63. New York.
- KORNALIK, F., TÁBORSKÁ, E. & ERBANOVA, Z. (1976): The use of snake venoms in coagulation research and therapy. — In: OHSAKA, A., HAYASHI, K. & SAWAI, Y. (eds.): *Animal, plant and microbial toxins*, 1: 171-184. New York (Plenum Press).
- MEBS, D. (1974a): *Chemistry of animal venoms, poisons and toxins.* — *Experientia*, 29: 1328-1334. Basel.
- — — (1974b): *Chemie und Wirkungsweise von Schlangengiften.* — *Umschau*, 74: 42-47. Frankfurt am Main.
- — — (1978): *Pharmacology of reptilian venoms.* — In: GANS, C. (ed.): *Biology of the Reptilia*, 8: 437-560. London and New York (Academic Press).
- MEIER, J. & FREYVOGEL, T. A. (1980): Comparative studies on venoms of the fer-de-lance (*Bothrops atrox*), carpet viper (*Echis carinatus*) and spitting cobra (*Naja nigricollis*) snakes at different ages. — *Toxicon*, 18: 661-662. Oxford.
- OHSAKA, A. (1979): Hemorrhagic, necrotizing and edema-forming effects of snake venoms. — In: LEE, C. Y. (ed.): *Snake venoms.* — *Handb. exper. Pharmacol.*, 52: 480-546. Heidelberg (Springer).
- PUGH, R. N. H. & THEAKSTON, R. D. G. (1980): Incidence and mortality of snake bite in savanna Nigeria. — *Lancet*, 2 (8205): 1181-1183. London.
- STEMMLER-GYGER, O. (1965): *Zur Biologie der Rassen von Echis carinatus (SCHNEIDER) 1801.* — *Salamandra*, 1: 29-46. Frankfurt am Main.
- SWAROOP, S. & GRAB, B. (1954): Snake bite mortality in the world. — *Bull. Wld. Health Organiz.*, 10: 35-76. Geneva.

- TÁBORSKÁ, E. (1971): Intraspecies variability of the venom of *Echis carinatus*. — *Physiol. bohemoslov.*, **20**: 307-318. Praha.
- WARRELL, D. A. (1979): Clinical snake bite problems in the Nigerian savanna region. — In: HABERMEHL, G. & MEBS, D. (eds.): Proceedings of the third symposium on plant, animal and microbial toxins. — *Schr.-R. Wiss. Techn.*, **14**: 31-60. Techn. Hochsch. Darmstadt.
- WARRELL, D. A. & ARNETT, CH. (1976): The importance of bites by the saw-scaled viper (*Echis carinatus*): epidemiological studies in Nigeria and a review of the world literature. — *Acta trop.*, **33**: 307-341. Basel.
- WARRELL, D. A., McDAVIDSON, N., ORMEROD, L. D., POPE, H. M., WATKINS, B. J., GREENWOOD, B. M. & REID, H. A. (1974): Bites by the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*): trial of two specific antivenoms. — *Brit. med. J.*, **4**: 437-439. London.
- World Health Organization (1981): Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. — *WHO Offset Publ.*, **58**: 1-44. Genf.

Verfasser: Priv.-Doz. Dr. DIETRICH MEBS, Zentrum der Rechtsmedizin des Klinikums der Universität, Kennedyallee 104, D-6000 Frankfurt am Main 70. — Doz. Dr. FRANTIŠEK KORNALIK, Pathophysiologisches Institut der Medizinischen Fakultät der Karls-Universität, U Nemocnice 5, Prag 2, CSSR.