

# Neurotoxikológia IV.

---



**Természetes toxinok -  
növényi- és gombamérgek**

# Mérgező növények



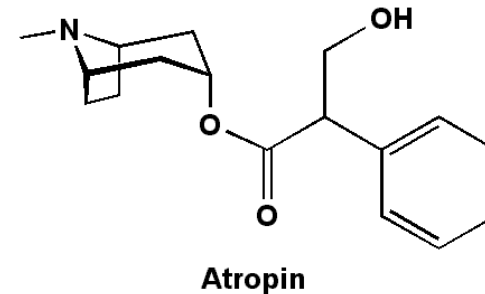
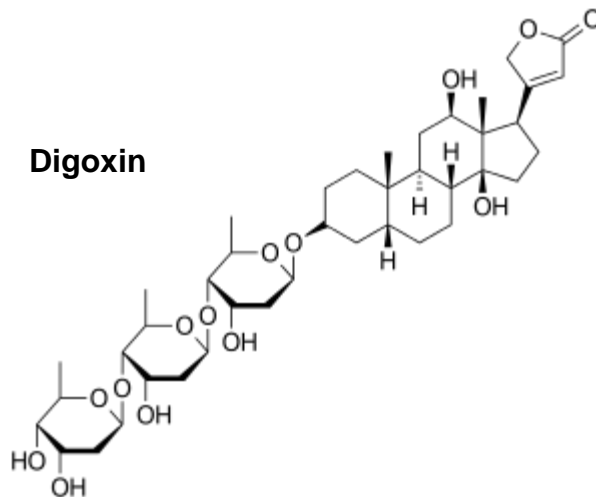
- ősidők óta gyógyítás, varázslat, mérgezés
- nem mérgező/mérgező/gyógynövény?
- gyógyászatban szinte kizárólagos szerep az újkorig
- Mo. mérgezések >15%-a, 15 év alatt gyakori
- mérgezés: ehető növényekkel összetévesztés, gyógynövények helytelen használata
- növényi mérgek – másodlagos anyagcseretermékek, nagyon változó lehet a méreganyag-tartalom (évszak, napszak, időjárás, talaj, növényi rész...)
- komplex hatás: növényben jelenlévő egyéb anyagok befolyásolják (akár 30-40-féle aktív anyag egy növényben)



# Növényi hatóanyagok

Alkaloidok: idegrendszerre ható legfontosabb vegyületcsoport, vízben nem oldódó, bázikus természetű, nitrogéntartalmú, gyűrűs szerves vegy., ált. kristályos, szagtalan, keserű ízű, bőrön át is felszívódhatnak

Glikozidok: vízben oldódó, kristályos vegyületek, pl. szívglikozidok + illóolajok, keserűanyagok, cserzőanyagok, festőanyagok, stb.



# Mérgeзések kezelése

- Hánytatás (?)
- gyomormosás (aktív szenes vízzel)
- aktív szén
- tejet ne adjunk, mert zsír/fehérje könnyíti a mérgeг felszívódását!
- súlyos mérgezésnél intenzív ápolás, légzés, keringés támogatása
- esetleg hemodialízis, vércsere
- specifikus antidótum (pl. opioidok: naloxon, muszkarin: atropin, atropin: fizosztigmin, spec. antitestek)



# Nikotin

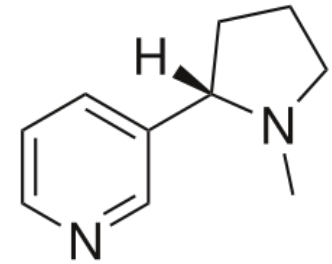
- dohány (*Nicotiana tabacum*)
- amerikai indiánok kultikus növénye, Kolumbusz útitársai hozták Európába
- élvezeti cikk (krónikus hatás!), rovarölőszer
- gyorsan hat, halálos dózis: 30-60 mg
- metabolizmusa, kiürülése gyors
- bőrön át és belégzéssel is felszívódhat, előfordult gyilkosság, ipari mérgezés is (dohányföld, dohánygyári munkások)
- mérgezetek kezelése tüneti, nincs ellenszer



Pipát szívó maja pap,  
Kr. e. 1000 körül  
(Gilbert, 2016)



# Nikotin



- nAChR kompetitív agonista, ACE nem bontja
- vegetatív ganglionok átmeneti izgatása után bénítás (2 fázis)
- paraszimpatikus, majd szimpatikus túlsúly  
(bradycardia → tachycardia, vérnyomásesés → emelkedés, légzés lassul, majd gyorsul, pupilla szűkül, majd tágul)
- mirigyszekréciók ↑ majd ↓
- bélgörcsök, hányás, hasmenés, méhösszehúzódások
- nagy koncentrációban motoros véglemezen hatás: remegés
- centrális hatások: fejfájás, szédülés, látás-, hallászavar, hányás, remegés, görcsök, légzésbénulás
- KIRben preszinaptikus nAChR-ok serkentik a transzmitterek felszabadulását
- dependencia, tolerancia alakul ki- függőség (pszichikai is...)





# Citizin

- aranyeső (*Laburnum anagyroides*)
- ↔ aranyvessző (*Forsythia viridissima*)
- kinolizidin alkaloidok
- nACR parciális agonistái
- izgatottság, émelygés, szédülés, torok-, gyomorfájdalom, hányás, görcsök, légzébénulás
- 10 db virág/10-15 mag életveszélyes mérgezést okoz!



**Aranyvessző**



**Aranyeső**

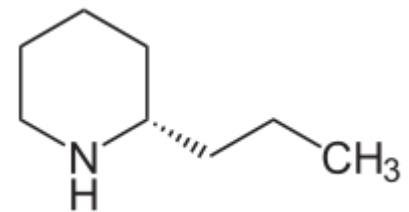


# Koniin

- foltos bürök (*Conium maculatum*)
- levelei összetéveszthetők petrezselyemmel, egérszag
- gyógynövény, mérreg, ókori görögök kivégzés pl. Szókratész Kr. e. 399.
- nAChR kompetitív antagonistá (vegetatív ganglionok, motoros véglemez, KIR)
- kétfázisú hatás: először KIR stimulálás, szapora pulzus, légzés
- majd depresszió, ataxia, izomgyengeség, -bénulás, légzésbénulás
- agykérget nem érinti, tudat végig tiszta



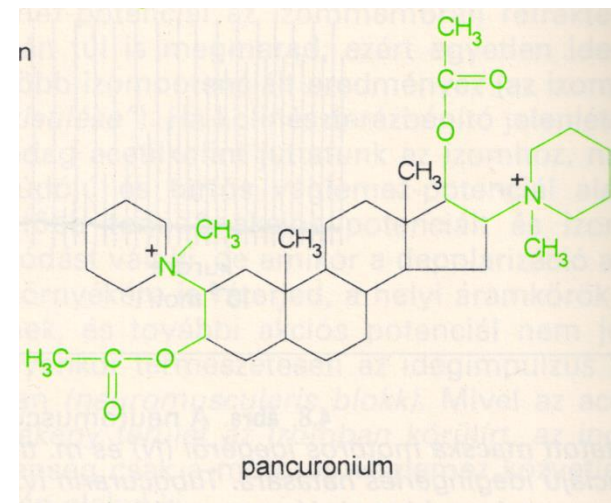
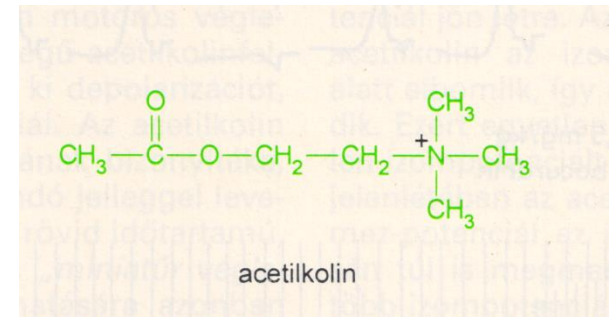
Foltos bürök (*Conium maculatum*)





# Kurare (több alkaloid gyűjtőneve)

- *Chonarodendrum sp.* (D-Amerika)
- műtéteknél izomlazító szer, indiánok nyílméreg
- nem depolarizáló izomrelaxáns
- harántcsíkolt izmok: neuromuszkuláris szinapszisban nAChR kompetitív antagonistá (1857. Claude Bernard)
- érzőműködésre, öntudatra nem hat
- halálos adag: 50 mg
- antagonistá: ACE gátlók pl. neostigmin



# Pilokarpin

- *Pilocarpus sp.* (D-, Közép-Amerika)
- mAChR agonistája
- szekréciók fokozódása
- gyógyszer: glaucoma, pupillaszűkületet okoz
- kutatás: epilepsziamodell



**Pilocarpus sp.**

# Arekolin

- *Areka catechu* (arekapálma, Ázsia)
- mAChR agonista
- nAChR agonista hatása is van, enyhén euforizáló
- bételdió rágása Indiában



www.shutterstock.com · 30271573

**Bételdió**



# Atropin, szkopolamin, hioszciamin

- bolondító beléndek (*Hyoscyamus niger*)
- nadragulya (*Atropa belladonna*)
- csattanó maszlag (*Datura stramonium*)
- mandragóra (*Atropa mandragora, Mandragora officinarum*)
- mAChR kompetitív antagonisták- paraszimpatolitikum, KIR
- szimpatikus hatás túlsúlya → pupillatágulat, száraz nyálkahártyák, hallucinációk, tachycardia, szapora légzés, perifériás értágulat
- magasabb dózisban nAChR-t is gátol
- átjutnak a vér-agy gáton (vizuális hallucináció: thalamus, amnézia: hippocampus, kényszeres mozgások: törzsdúci rendszer)
- súlyos mérgezésnél fizosztigmin: ACE inhibitor
- szemészetben atropin sugárizombénító, pupillatágító
- atropin, szkopolamin – asztma, tengeribetegség



Beléndek



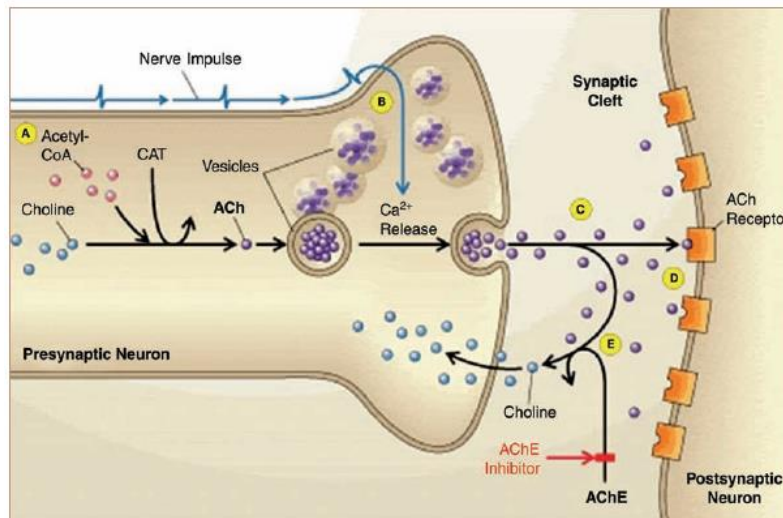
Nadragulya



Maszlag

# Fizosztigmin (eserin)

- *Physostigma venenosa* (NY-Afrika)
- bennszülöttek istenítéletre használták
- ACE erős, reverzibilis bénítója
- szintetikus származéka (neostigmin) → pupillaszűkítés, bél-, hólyagrenyheség, Alzheimer-kór, myasthenia gravis
- 2-4 mg/kg halálos



edequity.org





# Szolanin, szolaszonin, szolanokapszin

- burgonyafélék pl. fekete csucsor (*Solanum nigrum*), ebszőlő/keserű csucsor (*Solanum dulcamara*)
- krumpli, paradicsom (éretlen vagy öreg, kicsírázott gumó/bogyó)
- ACE gátló hatás
- nyálkahártya-izgató, hányás, hasmenés, gyomor-bélgyulladás, izzadás, nyálfolyás, bradycardia
- ezek a növények atropinszerű alkaloidokat is tartalmazhatnak, bizonyos tünetek hasonlóak az atropinmérgezéshez: tág pupilla, fejfájás, delírium, ataxia, izomgyengeség, légzésbénulás



Fekete csucsor



Ebszőlő  
csucsor



# Akonitin

- sisakvirág fajok (*Aconitum sp.*)
- nyílméreg , kínai, indiai gyógyászatban fájdalom-, lázcsillapító, gyulladáscsökkentő
- Na<sup>+</sup>-csatorna agonista, inaktivációt gátol, aktiváció negatívabb membránpotenciálnál
- rokon vegyület a veratridin (zászpa fajok)
- idegsejt ismétlődő AP, szívizom elhúzódó AP
- nagy koncentrációban depolarizációs blokk
- izgatja, majd bénítja a perifériás idegeket, ideg- izom áttevődést
- paresthesia, izzadás, hányás, szédülés, tachycardia, szenzoros, majd mozgató idegek bénítása (~kurare), tudat tiszta marad, végül:szívfibrilláció, légzésbénulás
- csak tüneti kezelés, halálos adag: 5-10 mg (2-4 g gumó)
- bőrön át jól felszívódik (szedésnél zsibbadás, égő érzés)



**Kék/havasi sisakvirág**



**Farkasölő sisakvirág**



**Fehér zászpa**



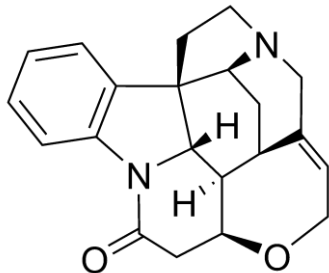
# Morfin, kodein, papaverin

- mák (*Papaver somniferum*) – Morpheus az álmok istene, már sumérok használták fájdalomcsillapításra
- éretlen gubó nedve: ópium, opiátok (>40 alkaloid)
- Kabay János 1925: morfingyártás mákszalmából
- morfin: fájdalomcsillapítás, kodein: köhögéscsillapítás, papaverin: simaizomgörcsoldó, értágító
- morfin, kodein opioid receptor agonista, papaverin foszfodiészteráz gátló
- endogén opioid peptidek: enkefalinok, endorfin, dinorfin
- opioid receptorok: G<sub>i</sub> fehérje, mezo limbikus rendszer, leszálló analgetikus pálya
- mérgezési tünetek: szűk pupilla, alacsony vérnyomás, bélmotilitás, légzésdepresszió, ellenszer: naloxon
- morfin függőséget okoz, kábítószer



# Sztrichnin

- *Strychnos nux-vomica*: indiai növény
- régen gyógyszer (tonizáló, étvágyjavító)
- peszticidként is használták
- orálisan és belélegezve is gyors felszívódás
- Gly receptorok kompetitív antagonistája (gerincvelő mozgáskoordináció)
- izomrángás, fokozott reflexek, először feszítő izmok tónusa nő, hosszú görcsrohamok, hipoxia, légzésbénulás
- kezelés: aktív szén, diazepam, izomrelaxánsok/narkózis
- halálos adag: 0,3 g körül





# Vinca-alkaloidok

- meténg fajok (*Vinca sp.*)
- vincamin
- szintetikus származék: vinpocetin (Szántay Csaba, Richter, 1975, Cavinton)
- vérnyomáscsökkentő, agyértágító, vizelethajtó hatás
- nootróp hatás
- *Vinca rosea* (rózsás meténg), mai neve *Catharanthus roseus*  
→ vincristin, vinblastin – kemoterápia, mitotikus orsó gátlása



**Kis télizöld/meténg**



**Nagy meténg  
(dísz-változat)**





# Colchicin

- kikerics fajok (*Colchicum sp.*)
- levelük medvehagymával téveszthető
- antimitotikus hatás (tubulin-polimerizáció, DNS-szintézis gátlása)
- mérgezés: égő érzés a szájban, nyelési nehézség, hányinger, hányás, hasmenés, kiszáradás, delírium, neuropátia, vérалvadás, fehérvérsejtképzés zavarai, veseelégtelenség, légzésbénulás
- tüneti kezelés, anti-colchicin antitest
- köszvény kezelése, rákgyógyszer



**Őszi kikerics**



**Magyar kikerics**

# Szívglükozidok

- gyűszűvirág fajok (*Digitalis sp.*)
- természetik is gyógyhatás miatt
- gyöngyvirág, tavaszi hérics...
- hányinger, hányás, látászavarok (színek, kettőslátás) szédülés, fejfájás, hallucinációk, vérnyomásesés, szívritmuszavarok
- Szívizom kontrakciós ereje  $\uparrow$ , szívritmus  $\downarrow$ , krónikus szívelégtelenség, ödéma, növeli a szív hatásfokát, csökkenti az  $O_2$ -fogyasztást
- keskeny terápiás ablak, toxicitás kockázata magas



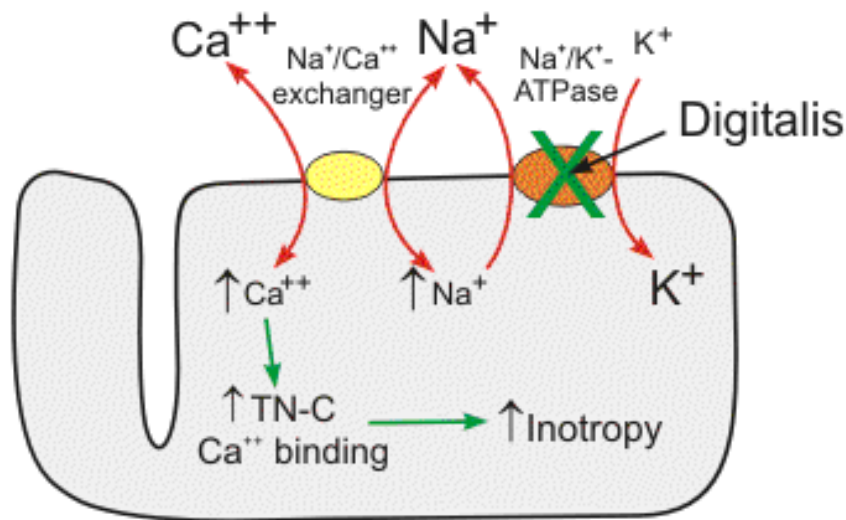
Piros gyűszűvirág



Gyapjas gyűszűvirág



# Szívglükozidok



cvpharmacology.com

- digitoxin, digoxin (*Digitalis sp.*)
- strophantin, ouabain (*Strophantus combe*), Afrika, nyílméreg
- Na/K-ATP-áz gátlásával közvetett módon növelik intracell. Ca<sup>2+</sup>-t
- K<sup>+</sup> ionokkal verseng a kötőhelyért (hipokalémia!)
- célpontok: szívizom (+ inotróp, - chronotróp, - dromotróp hatás), erek simaizomzata, vagusmag...



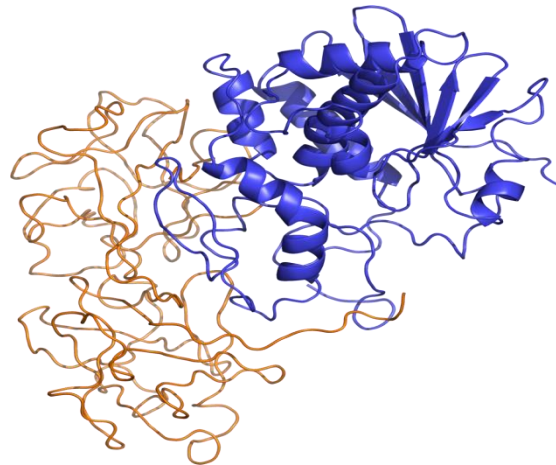
# Cianogén glikozidok

- prunazin, amigdalín (*Prunus sp.*)
- száradás során enzimatis úton cián keletkezik (HCN gáz), keserűmandula illat
- kisgyermek számára 5-10 keserűmandula halálos
- $\text{CN}^-$  a  $\text{Fe}^{3+}$  tartalmú fehérjékhez köt
- citokróm-oxidáz gátlása, kötés reverzibilis
- fejfájás, légszomj, szívdobogás, kóma, légzésbénulás
- terápia: methemoglobin-képzés, tiocianáttá alakítás,  $\text{O}_2$



# Ricin

- ricinus (*Ricinus communis*)
- hányás, hasmenés, fejfájás, kiszáradás, hemolízis
- fehérje toxin, 2 polipeptid-lánc
- receptor-mediált endocitózis, fehérjeszintézis-gátlás
- gyomorban egy része bomlik
- $LD_{50} = 30-70$  mg (kb. 8 mag)
- gyógyszerként való felhasználását tervezik (kemoterápia, immunszuppresszió)





# Gombatoxinok I.

„Gombamérgezések” - mérgező nagygombák elfogyasztása

## Amanitin, falloidin

- gyilkos galóca (*Amanita phalloides*), fehér galóca (*A. verna*)
- halálos mérgezések 95 %-a
- ciklikus peptidek, RNS-szintézis gátlása
- fogyasztás után 8-24 h hányás, hasmenés, keringési sokk
- 5-8 nappal később máj-, vesekárosodás, halál (30-50%)



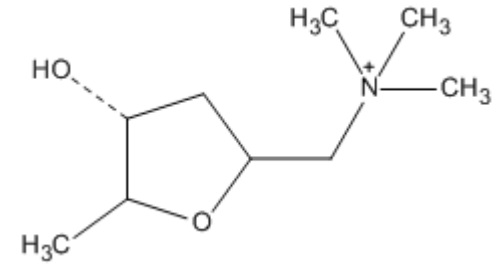
gyilkos galóca



fehér galóca

# Muszkarin

- susulyka fajok (*Inocybe sp.*)
- mAChR kompetitív agonista, ACE nem bontja, tartós hatás
- paraszimpatikus izgalmi tünetek (szűk pupilla, hányás-hasmenés, izzadás, nyálfolyás, bradycardia, lassú légzés)
- ált. nem életveszélyes mérgezés
- ellenszer: atropin



←Téglavörös susulyka  
(*Inocybe patouillardi*)

Kerti susulyka→  
(*Inocybe fastigiata*)



# Muszcimol, iboténsav

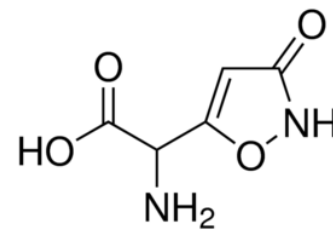
- légyölő galóca (*Amanita muscaria*), párducgalóca (*Amanita pantherina*)
- sámánok használták (finnugor törzsek, Szibéria)
- iboténsav nagy része főzéssel/szárítással/gyomorban muszcimollá alakul
- iboténsav GluR agonista, muszcimol GABA<sub>A</sub>R agonista
- főként KIR hatás: hiperaktivitás, motoros izgalom, ataxia (kisagy, törzsdúcok), hallucinációk, víziók, abnormális térérzékelés, delírium (iboténsav?), eufória-szorongás váltakozik (amygdala)
- majd szedáció, mozgásszegény állapot, mély alvás színes álmokkal
- ritkán életveszélyes, terápia tüneti



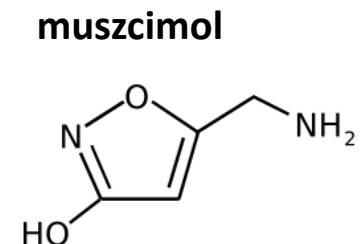
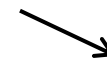
Légyölő galóca



Párducgalóca



iboténsav



muszcimol

## Psilocybin, psilocin (*Psilocybe* sp., „varázsgombák”)

- pszichostimuláns, hallucinogén
- évezredek óta használják, aztékok: „teonanacatl”=„istenek húsa”
- XX. sz. végétől Európa, É-Amerika kábítószernek természetik őket
- szerotoninhoz hasonló indolamin vegyületek, szerotoninszint csökkentése



Bayer István: A drogok történelme



*Psilocybe semilanceolata*



# Gombatoxinok II.



## Mikroszkopikus gombák (penészgombák) által termelt toxinok

- jelenlét, toxintermelés függ az évszaktól, időjárástól, növény állapotától
- gabona szennyeződhet a szántóföldön vagy raktározás során
- emberi tömeges megbetegedéseket járványnak hitték
- takarmány: háziállatok megbetegítése, hús/tej
- mikotoxin kombinációk
- toxinok elleni harc: ellenálló gabonafajták, fungicidek, mezőgazdasági technikák



Aflatoxinnal szennyezett földimogyoró



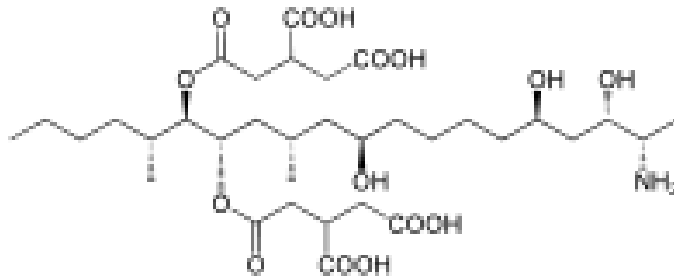
*Fusarium* által okozott kukoricacsőrothadás



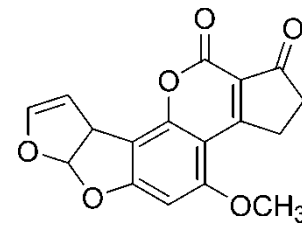
# Gombatoxinok II.



- *Fusarium sp.*: mérsékelt öv  
→ fumonisinek, trichotecének, zearalenon, patulin
- *Aspergillus sp.*: meleg, nedves éghajlat → aflatoxinok, ochratoxin
- *Penicillium sp.*: pl. kenyérpenész, gyümölcsökön → patulin, citrinin, ochratoxin
- *Claviceps purpurea* (anyarozs) → ergot alkaloidok



Fumonisin B1



Aflatoxin

Aflatoxinok, ochratoxin: májrák, vesekárosodás, immunszuppresszió

### Fumonisinok

- ceramid-szintáz gátlása, szfingolipid metabolizmus, sejtmembrán
- máj-, vesedaganatok
- idegrendszeri hatás: velőcső záródási rendellenesség, lovak szivacsos agylágyulás, disznók tüdőödéma

Trichotecének: T-2 toxin, nivalenol, deoxinivalenol (DON, vomitoxin)

- eukarióta fehérjeszintézis-gátlók, immunszuppresszió, vérszegénység, vérzések, hányás, hasmenés, baromfi különösen érzékeny

### Zearalenon

- ösztrogénhatás → csökkent termékenység, méhelváltozások, hormonális zavarok

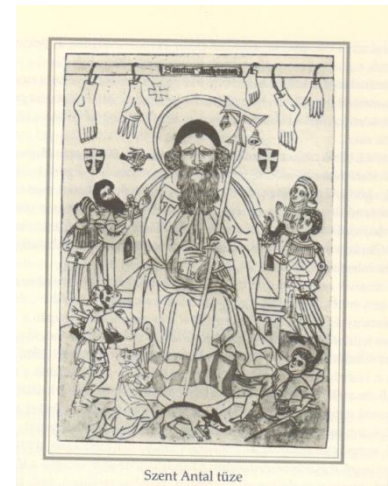


# Anyarozs-alkaloidok (*Claviceps purpurea*)

- pl. ergotamin, ergometrin, lizergsav...
- szülészet: simaizomösszehúzó, érszűkítő (görcsök, vetelés!)
- $\alpha$ -antagonisták, agonisták, 5-HT- antagonisták, agonisták
- ma szintetikus alkaloidok előállítása, migrén kezelése
- középkor: XVII. sz-ig gyakran együtt örölték meg a rozssal → járványok
- Franciaország - Szent Antal tüze: végtagokban égő érzés, rángógörcsök, zavartság, végtagok elüszkösödése (Szt. Antal a tűz és az epilepsziások védőszentje)
- lizergsav hallucinogén, szerotonin-felszabadulás csökkentése, szintetikus származék: LSD



Anyarozs sclerotiumai  
(„varjúköröm”)



Bayer István: A drogok történelme

# Ajánlott irodalom

Dr. Bordás Imre, Dr. Tompa Anna (szerk.) 2006 : Mérgező növények

Kovács Melinda (szerk.) 2010. : Aktualitások a mikotoxin kutatásban

Gyires Klára, Füst Zsuzsanna (szerk.) 2011. : Farmakológia

Bayer István: A drogok történelme

Almási Hedvig (2005): Farmakológia, toxikológia

