Entomologie heute 19 (2007): 3-28

Gifte und Pharmaka aus Insekten – ihre Herkunft, Wirkung und ökologische Bedeutung

Toxins and Pharmaceuticals from Insects – their Origin, Activity and Ecological Significance

KONRAD DETTNER

Zusammenfassung: Die chemische Abwehr, d. h. sowohl Präventivmaßnahmen (primäre Abwehr) als auch sekundäre Abwehr, ist innerhalb der meisten Insektenordnungen von großer Bedeutung. Bei den von Insekten eingesetzten, zur Abwehr dienenden Naturstoffen gibt es von ihrer chemischen Struktur her einfach gebaute, aber auch komplexere Substanzen. Letztere können Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und Pharmaka für Mensch und Tier darstellen. Im vorliegenden Übersichtsartikel werden chemisch-ökologische Befunde über die ungewöhnlichen Hämolymphgifte Cantharidin und Pederin aus Käfern vorgestellt. Beim erstgenannten Terpenanhydrid wird insbesondere auf das Phänomen der Cantharophilie, d. h. der Anlockung bestimmter Insekten durch Cantharidin, und der anschließenden Aufnahme dieses Giftes eingegangen. Beim ungewöhnlichen Polyketid Pederin stehen der Polymorphismus bei den Kurzflüglerweibchen im Hinblick auf diesen Wirkstoff sowie die Produktion der Substanz durch endosymbiontische Bakterien im Vordergrund. Weiterhin werden solche insektenbürtige (Cantharidinanaloga) und mikrobielle Naturstoffe (Bacitracin A, Diacetylphloroglucinol, Cetoniacyton B, Amicoumacin B Andrimid) aus Insekten vorgestellt, welche für Pharmazie oder Pflanzenschutz interessant sind. Schließlich wird die Wanderung und Anreicherung von Wirkstoffen (Giften/Pharmaka) in der Nahrungskette an einem marinen (Okadasäure) sowie einem terrestrischen (Cantharidin) System besprochen. Die bis in höhere trophische Ebenen angereicherten Wirkstoffe entfalten auch eine Giftwirkung auf den Menschen. Die in der Haut von Pfeilgiftfröschen oder in den Federn bestimmter Vögel (Gattungen *Pitohui, Ifrita*) enthaltenen Alkaloide erhöhen die Fitness dieser Amphibien und Vögel, indem sie eine Giftwirkung auf die Feinde dieser Wirbeltiere entfalten. Am Beispiel der Pfeilgiftfrösche wird außerdem demonstriert, dass deren Haut als Exkretionsorgan fungiert und Alkaloide aus Mikroorganismen, Insekten, Tausendfüßlern und Milben in die Amphibienhaut transferiert und dort in den Giftdrüsen gespeichert werden.

Schlüsselwörter: Insektengifte, Abwehrstoffe, chemische Ökologie

Summary: In most insect orders chemical defence, which combines both primary and secondary defence, is highly important. Concerning defensive compounds of insects, chemically simple and complex structures exist. Compounds with more complex structures often represent guiding structures in the development of new active compounds and pharmaceuticals for animals and humans. I present chemo-ecological results dealing with the unusual beetle haemolymph-toxins cantharidin and pederin. In the first mentioned anhydrid, especially the phenomenon of cantharophily i.e. attraction, ingestion and sequestration of the toxin is reviewed. In the polyketid pederin the polymorphisms in adult beetle females and the unique biosynthesis of this compound by endosymbiontic bacteria is stressed. Moreover, insect derived cantharidin-analogues and microbially derived natural compounds are shown (bacitracin A, diacetylphloroglucinole, cetoniacytone B, amicoumacin B, andrimid), which are of interest for pharmacy and plant protection. Finally, transfer and accumulation of biologically active compounds (toxins/pharmaceuticals) within trophic chains in a marine (okadaic acid) and terrestrial (toxicants cantharidin, pyrrolizidine alkaloids) system are

discussed. These compounds represent toxins for humans. Those alkaloids which are found in the skin of dendrobatid frogs or in the feathers of certain birds (genera *Pitohui, Ifrita*) may increase the fitness of these amphibians and birds, as these compounds are toxic for their enemies. Concerning the poison dart frogs it is demonstrated that their skin acts as a kind of excretory organ and alkaloids from selected microorganisms, insects, myriapods and mites are transferred into this organ, where they are sequestered.

Keywords: insect toxins, defensive compounds, chemical ecology

1. Einleitung

Insekten sind durch ihre enorme Arten- und Individuenzahl von einer Vielzahl von Gegenspielern bedroht. Dies sind Räuber oder Parasitoide, aber auch insektenpathogene Mikroorganismen. Wenn man die Interaktion zwischen Insekten und ihren „Gegenspie-

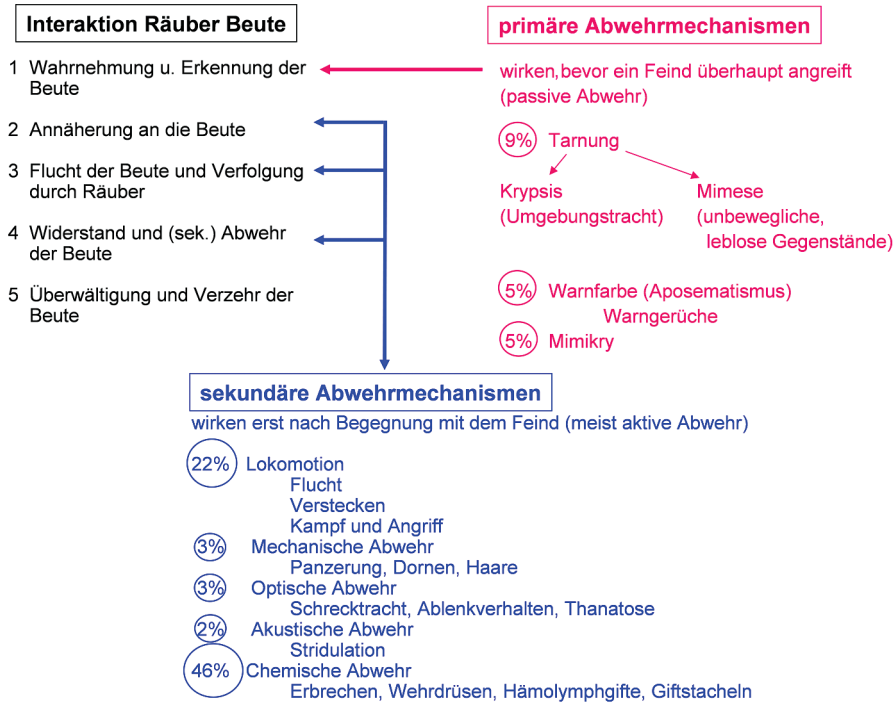

Abb. 1: Zeitlich aufeinanderfolgende Phasen bei der Räuber-Beute-Interaktion und zeitlicher Einsatz primärer (rot) und sekundärer (blau) Abwehrmechanismen (nach DETTNER & PETERS 2003). Bei den verschiedenen Abwehrmechanismen sind prozentuale Angaben darüber angegeben, wie viele Interaktionen zwischen Arthropoden und Räubern in Publikationen behandelt wurden, welche in einem Zeitraum von über 20 Jahren in relevanten Fachzeitschriften erschienen sind (Angaben nach WITZ 1990; die fehlenden 5 % entfallen auf andere Abwehrstrategien).
Fig. 1: Successive events in predator-prey-interactions and temporally action of primary (red) and secondary (blue) defence mechanisms (after DETTNER & PETERS 2003). Percentages indicate publications in scientific journals on appropriate interactions between arthropods and their predators during a twenty-year period (according to WITZ 1990; missing 5 % include other mechanisms of defence).

lern“ betrachtet, so können mehrere zeitlich voneinander unterschiedene Phasen benannt werden (Abb. 1; DETTNER & PETERS 2003). Primäre Abwehrmechanismen wie Tarnung, Warnfarben oder Mimikry sind bereits wirksam, bevor ein Feind angreift und werden unter dem Begriff „passive Abwehr“ zusammengefasst. „Sekundäre Abwehrmechanismen“ hingegen greifen erst dann, wenn ein Feind das Beuteinsekt entdeckt hat und werden als „aktive Abwehr“ bezeichnet (EDMUNDS 1974; EVANS & SCHMIDT 1990).

Die Reaktionen der attackierten Insekten können unter den Kategorien Lokomotion, mechanische, optische, akustische oder chemische Abwehr zusammengefasst werden. Letztlich haben alle Abwehrmechanismen das Ziel, die in Abbildung 1 unter 1 bis 5 aufgeführten Verhaltenssequenzen so früh wie möglich abbrechen zu lassen. Im Jahr 1990 wertete der Entomologe B. W. WITZ (Tampa, USA) 16 ökologische und entomologische Fachzeitschriften aus einem Zeitraum von 20 Jahren aus und ermittelte sämtliche Arbeiten über Abwehrmechanismen von Arthropoden. Er analysierte 555 Interaktionen von Arthropoden mit Prädatoren (354 Publikationen) und ermittelte auf diese Art und Weise, welche prozentuale Bedeutung den primären und sekundären Abwehrmechanismen bei Arthropoden zukommt. Selbstverständlich können diese Angaben nur

	chemische Abwehr unbekannt	Gift (Biß, Stich)	Hämolymph-Gift	Reflex-bluten	Erbrechen	Kot	exokrine Drüsen
Protura							x
Collembola			x				x
Diplura	x?						
"Thysanura"	x?						
Ephemeroptera							x?
Odonata	x						
Orthoptera			x	x	x	x	x
Dermaptera							x
Blattodea					x		x
Isoptera					x		x
Embioptera	x?						
Plecoptera				x			
Zoraptera	x						
Psocoptera	x?		x				
Mallophaga	x?						
Anoplura	x						
Thysanoptera						x	x
Hemiptera		x	x	x			x
Homoptera		x					x
Neuroptera		x				x	x
Coleoptera		(x)	x	x	x	x	x
Strepsiptera	x						
Mecoptera	x				x		
Trichoptera							x
Lepidoptera		x	x	x	x	x	x
Diptera		x?	x		x		x
Siphonaptera	x						
Hymenoptera		x	x	x	x	x	x

Tab. 1: Vorkommen und Fehlen chemischer Abwehr bei den Insektenordnungen. Es wird vor allem unterschieden zwischen durch Stich/Biss applizierten, in der Hämolymphe vorhandenen Giften und in exokrinen Drüsen gebildeten Wehrsekreten. Als ursprüngliche Form der Abwehr ist auch Erbrechen und Kotabgabe aufgelistet.

Tab. 1: Presence and absence of chemical defence in insect orders distinguishing between toxins applied by stings and bites, hemolymph toxins and defensive secretions produced by exocrine glands. Simple mechanisms of defence like vomiting and delivery of faeces are also listed.

als grobe Übersicht dienen, denn es könnte sein, dass weniger spektakuläre Abwehrmechanismen in den Publikationen unterrepräsentiert sind. Wenn man die Auswertung von WITZ (1990) berücksichtigt, so fällt auf, dass vor allem sekundäre Abwehrmechanismen, d. h. Lokomotion, hier vor allem die Flucht (22 %) und insbesondere die chemische Abwehr (46 %), bei Insekten von Bedeutung sein müssen.

Der chemischen Abwehr, d. h. vor allem dem Einsatz von Abwehrstoffen und Giften, kommt innerhalb der diversen Insektenordnungen offensichtlich eine besondere Bedeutung zu (Tab. 1; s. auch EISNER 1970; DUFFEY 1976; SCHILDKNECHT 1976; BLUM 1981; DETTNER 1987; EVANS & SCHMIDT 1990; HILKER & MEINERS 2002; DETTNER & PETERS 2003; EISNER 2003; SCHULTZ 2004; EISNER et al. 2005; SCHULTZ 2005). In den meisten Großgruppen wie den Hemiptera, Coleoptera, Hymenoptera, Neuroptera, Lepidoptera (v. a. Raupen), aber auch den Vertretern der Thysanoptera, Isoptera, Blattodea oder Collembola sind ausgefeilte, z. T. spektakuläre chemische Abwehrmechanismen anzutreffen. Bei anderen Ordnungen (in Tab. 1 mit einem Fragezeichen versehen) ist chemische Abwehr möglicherweise vorhanden (gegebenenfalls nur in wenigen Taxa). Schließlich können einige Ordnungen benannt werden, in welchen chemische Abwehrmechanismen bislang unbekannt sind. Hierzu zählen sicher die Odonata, Zoraptera, Anoplura, Strepsiptera, Mecoptera und Siphonaptera.

Bei der chemischen Abwehr kann eine primäre oder passive chemische Abwehr (Abb. 2A-C) von der sekundären oder aktiven Abwehr (Abb. 2D-N) unterschieden werden. Im ersten Fall kann man auch von einem vorbeugenden Einsatz chemischer Verbindungen, d. h. von Präventivmaßnahmen, sprechen. Bevor ein Kontakt mit Räubern überhaupt stattfindet, legt z. B. die Wespe *Parischnogaster* sp. Leimringe mit ameisenabwehrenden Substanzen auf den Zweigen und Ästen an, welche zum Nest führen (Abb. 2A), oder Larven der Blattwespe *Stauronema* sp. umzäunen ihr zukünftiges Fraßareal auf dem Blatt der Fraßpflanze (Abb. 2B, C) mit einem Schaumzaun, der aus ameisenabwehrendem Speicheldrüsensekret besteht.

Die einfachste Form der chemischen Abwehr dürfte neben der Kotabgabe die Regurgitation (Erbrechen) darstellen, welche für Feldheuschrecken (Abb. 2I) oder Panorpiden-Imagines (Mecoptera) sehr typisch ist (Tab. 1). Es ist bemerkenswert, dass Regurgitate oft eine enorm abschreckende Wirkung entfalten, welche über jener des reinen Pflanzenextraktes liegt (PETERSON et al. 1987). Darüber hinaus finden sich im Erbrochenen vieler Herbivoren Substanzen wie das Volicitin, die als Elicitoren fungieren, welche eine Duftstoffproduktion an befressenen Pflanzen herrufen. Letztlich werden dadurch vermehrt natürliche Gegenspieler (Räuber, Parasitoide) dieser herbivoren Insekten angelockt (PARÉ et al. 1998; SPITELLER et al. 2000). Diese Gegenspieler sorgen für eine rasche Dezimierung der schädlichen Herbivoren.

Exokrine Drüsen mit Wehrsekreten sind bei Insekten weit verbreitet. Die Abbildungen 2J und 2L verdeutlichen das spektakuläre Beispiel des Bombardierkäfers mit seiner Reaktionskammer und dem Drüsenreservoir. Treibgas für dieses „Minisprühgerät" ist Sauerstoff, welcher aus dem gespeicherten Wasserstoffperoxid (H_2O_2) freigesetzt wird (Abb. 2L). Das giftige Chinon entsteht außerhalb des Tieres aus der harmlosen Hydrochinonvorstufe (SCHILDKNECHT 1976; EISNER 2003; EISNER et al. 2005).

Neben trachealen Wehrdrüsen (z. B. bei Schaben) sind Gifthaare und Giftdornen (z. B. bei Schmetterlingsraupen) weit verbreitet. Die Abbildung 2D zeigt einen gereizten Scolus (warzenartiger Hautfortsatz) von Raupen des Atlasspinners *Attacus* sp. mit drei mit Tröpfchen von Wehrsekret versehenen Giftdornen; in Abbildung 2E erkennt man eine Raupe von *Hyalophora cecropia* mit unterschiedlich gefärbten Scoli auf der gesamten Körperoberfläche. Zum Teil weisen die unterschiedlich

gefärbten Scoli auch chemisch unterschiedlich zusammengesetzte Sekrete auf (Deml & Dettner 2003). Auch die Siphonen der Blattläuse enthalten in ihrem Inneren einen Drüsensack, in welchem flottierende Drüsenzellen ein Klebsekret und Alarmpheromone abgeben (Abb. 2K, M). Neben den meist mit Giftdrüsen assoziierten Stachelapparaten (Beispiel Honigbiene, Abb. 2F) haben durch Reflexbluten abgegebene Hämolymphgifte bei der sekundären Abwehr eine große Bedeutung (Bettini 1978; Mebs 2000). Solche meist aposematisch gefärbten Insekten sind zum Beispiel alkaloidhaltige Marienkäfer (Abb. 2G) oder cantharidinhaltige Ölkäfer.

Eine Besonderheit repräsentieren kutikuläre Hohlräume im Integument von Zygaenidenlarven (Abb. 2H, N). In kleinen, gekammerten, in der Kutikula befindlichen äußeren Sekretbehältern sowie in größeren, darunter befindlichen inneren Sekretbehältern werden zyanogene Glycoside gespeichert, welche bei Reizung in Tropfenform abgegeben werden und aus welchen Blausäure freigesetzt wird.

Einige der weit verbreiteten, oft chemisch einfach gebauten Insektenabwehrstoffe, wie trans-2-Hexenal, Methylbuttersäure oder Toluchinon, sind zu flüchtig, können sich zu leicht zersetzen oder weisen eine zu hohe Toxizität auf, als dass sie in Medizin oder Pharmazie eine gewisse Bedeutung hätten (Francke & Dettner 2005). Hingegen existieren zahlreiche Gifte, aber auch ganz generell zahlreiche Insektenprodukte, welche nicht nur die Überlebensfähigkeit des Insekts erhöhen, sondern auch für Mensch und Tier Pharmaka (= Arzneimittel) repräsentieren (Engel 2005) oder in anderer Weise vom Menschen genutzt werden (Weidner 1990; Steudel 1997). Beispielsweise wird Bienenhonig bei der Behandlung von Geschwüren, Augen- oder Halsleiden eingesetzt. Aber auch andere Produkte der Honigbiene wie Bienenwachs (in Pflastern und Salben), das Kittharz oder Propolis (antibiotische Wirkung und zur Wundheilung, gegen Atemwegserkrankungen, lokalanästhesierende Wirkung), Bienengift (gegen Rheuma, Neuralgien), Pollenkörner (Stärkungsmittel, gegen Prostataleiden) oder der Weiselfuttersaft oder Gelée Royale (Einsatz in Geriatrie und Rekonvaleszenz) haben eine zum Teil große wirtschaftliche Bedeutung (Droege 1984).

Weiterhin müssen zahlreiche Produkte aus Pflanzenläusen, z. B. Anthrachinonfarbstoffe wie Kermessäure und Flavokermessäure (aus getrockneten Kermesschildläusen), Karminsäure (aus Cochenilleläusen: Extrakte zur Wundheilung; Färberei, Histologie, Lebensmittelfarbstoff), Schellack (Streichlacke, Firnisse, Schellack, Schallplatten), aber auch an Insektengallen (gegen Hämorrhoiden, Einsatz in der Gerberei, Färberei, bei der Tintenproduktion) genannt werden (Schweppe 1993; Steudel 1997).

Nicht vergesssen darf man die Droge Cantharides (Pulver, Tinktur, Pflaster, Salbe), welche aus cantharidinhaltigen Ölkäferarten besteht und äußerlich als blasenziehendes Mittel oder zur Entfernung von Warzen eingesetzt wurde. Innerlich wurden solche Extrakte als beliebte Aphrodisiaka oder als Mittel gegen Tollwut eingenommen (Hoppe 1977; Irwin & Kampmeier 2003).

In der Volksmedizin spielten ebenfalls pulverisierte Insekten (z. B. Küchenschabenpulver als Diuretikum und gegen Krämpfe), ameisensäurehaltige, alkoholische Auszüge aus Ameisen (Einreibungen bei Gliederschmerzen, Ameisenbäder gegen Lähmungen, Nervenschmerzen) oder ölige Extrakte von Maulwurfsgrillen (äußerliche Wundbehandlung; Zimmer et al. 2006) eine große Rolle.

Im Folgenden sollen Herkunft, Wirkung und auch ökologische Bedeutung ausgewählter, chemisch eher komplizierter Insekten-Naturstoffe näher beleuchtet werden, welche in der Wirkstoffforschung oft auch als so genannte Leitstrukturen dienen. Eine zentrale Frage lautet: Woher erhalten Insekten ihre Wirkstoffe und welche Bedeutung kommt diesen Wirkstoffen in den verschiedenen trophischen Ebenen im Ökosystem zu? Neben der Fä-

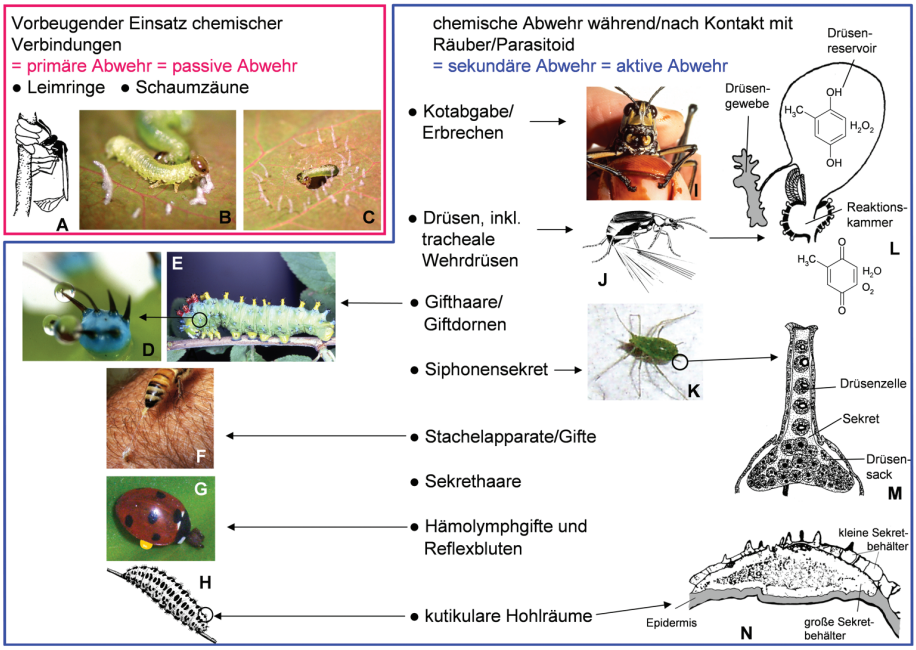

Abb. 2: Mechanismen primärer (= passiver; A-C; rot) und sekundärer (= aktiver; D-N; blau) chemischer Abwehr bei Insekten. **A:** Wespe *Parischnogaster* sp. deponiert Leimringe mit ameisenabwehrenden Substanzen an einen Zweig, die zum Nest führt. **B-C:** Larven der Blattwespe *Stauronema* sp. umzäunen ihr zukünftiges Fraßareal mit Zaun aus ameisenabwehrendem Speicheldrüsensekret. **D:** Gereizter Scolus von *Attacus*-Raupe mit Wehrsekret aus drei Giftdornen. **E:** Raupe von *Hyalophora cecropia* mit unterschiedlich gefärbten Scoli. **F:** Abgetrennter Stachelapparat der Honigbiene *Apis mellifera* nach dem Stich. **G:** Reflexbluten eines alkaloidhaltigen *Coccinella*-Marienkäfers. **H:** Aposematisch gefärbte *Zygaena*-Raupe mit Sekretbehältern (s. Abb. **N**). **I:** Erbrechen bei einer Feldheuschrecke. **J:** Bombardierkäfer gibt explosionsartig Wehrsekret aus abdominalen Komplexdrüsen ab. **K:** Blattlaus mit paarigen Siphonen. **L:** Schema einer Pygidialdrüse eines Bombardierkäfers mit giftigen Chinonen (unten) und ungiftigen Hydrochinonen (oben). **M:** Längsschnitt durch den Siphon einer Blattlaus mit Drüsensack, Sekret und Drüsenzellen. **N:** Kutikuläre, mit Wehrsekret (zyanogene Glycoside) gefüllte Hohlräume im Integument von Zygaenidenlarven (s. Abb. **H**).

Fig. 2: Mechanisms of primary (= passive; A-C; red) and secondary (active; D-N; blue) chemical defences in insects. **A:** Wasp *Parischnogaster* sp. deposits glue with ant-deterrent compounds. **B-C:** Larvae of sawfly *Stauronema* spec., which enclose their feeding area by an ant-deterrent salivary gland secretion. **D:** Scoli of *Attacus*-larvae with defensive secretion at the tip of three toxic spines. **E:** Larva of *Hyalophora cecropia* with differently coloured scoli. **F:** Sting apparatus of a honeybee after stinging. **G:** Reflex-bleeding of an alkaloid-containing ladybug beetle. **H:** Aposematically coloured larva of *Zygaena* with integumental secretory cavities (s. fig. **N**). **I:** Regurgitation of a locust. **J:** Bombardier beetle explosively depletes its abdominal glands. **K:** Aphid with paired siphons. **L:** Scheme of a pygidial gland of bombardier beetle with toxic quinones (below) and nontoxic quinols (above). **M:** Longitudinal section of an aphid-siphon with glandular sac, gland cells and secretion. **N:** Cuticular cavities of a zygaenid larva filled with cyanogenous glycosides (s. fig. **H**).

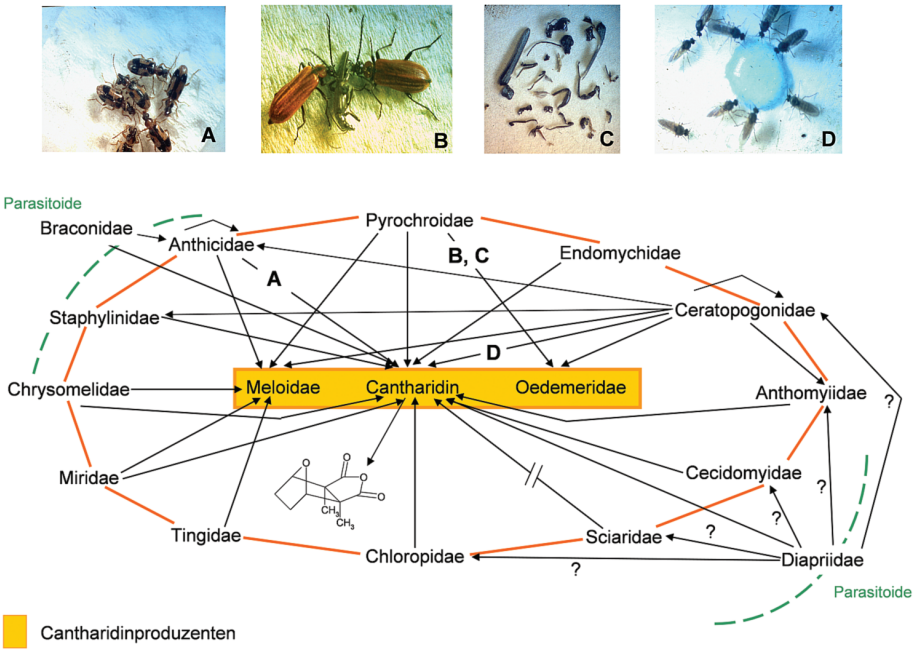

Abb. 3: Cantharidinproduzenten (gelb: Mitte mit Terpenanhydrid Cantharidin) und cantharophile Insekten (Peripherie). Cantharophile Insekten (roter Kreis: Karnivore, Omnivore, selten Herbivore; grüne Markierung: Parasitoide) werden vom Gift Cantharidin angelockt, nehmen es auf und übertragen es gegebenenfalls bei der Kopula auf das andere Geschlecht. Sciariden unterscheiden sich von cantharophilen Insekten dadurch, dass die Imagines (vor allem die Männchen) nur die Peripherie der Cantharidinquelle aufsuchen, offenbar ihren Irrtum bemerken und sich dann entfernen. Auch können die Sciariden das für sie giftige Terpenanhydrid nicht anreichern. **A:** *Notoxus monoceros* (Anthicidae) nehmen Cantharidin aus Filterpapier auf. **B:** Cantharophile Männchen von *Schizotus pectinicornis* (Pyrochroidae) fressen an totem Schenkelbock (Oedemeridae). **C:** Überreste des Schenkelbocks nach etwa 20 min Fraßtätigkeit. **D:** Aufnahme von Spuren in gefärbtem Wasser gelösten Cantharidins durch cantharophile Gnitzen (Ceratopogonidae).

Fig. 3: Cantharidin-producing (yellow: centre, with cantharidin molecule) and cantharophilous insects (periphery). Cantharophilous insects (red circle: carnivores, omnivores, seldom herbivores; green marking: parasitoids) are attracted by the toxin cantharidin, sequester it and may transfer it during copulation into the opposite sex. Sciarid flies differ from other cantharophilous insects because adults (especially males) are only found in the periphery of a cantharidin source. Later obviously they become aware of their mistake and fly away. Moreover, Sciaridae cannot detoxify the toxic terpen anhydride. **A:** *Notoxus monoceros* (Anthicidae) take up cantharidin from filter paper. **B:** Cantharophilous males of *Schizotus pectinicornis* (Pyrochroidae) feed on a dead false blister beetle (Oedemeridae). **C:** Remains of the false blister beetle 20 min after begin of feeding. **D:** Ingestions of traces of cantharidin (disolved in coloured water) by cantharophilous fungus gnats (Ceratopogonidae).

higkeit, zum Teil komplizierte Wirkstoffe im eigenen Stoffwechsel *de novo* herstellen zu können, sind Insekten auch in der Lage, das biosynthetische Potenzial anderer Organismen zu nutzen. Die Aufnahme, Entgiftung und Nutzung pflanzenbürtiger Gifte durch Insekten ist für viele Herbivorengruppen wie Raupen von Schmetterlingen (z. B. Stamp & Casey 1993), Heuschrecken, Blattkäfer (Feld et al. 2001, Kuhn et al. 2004) oder Borkenkäfer von zentraler Bedeutung (s. z. B. Hilker & Meiners 2002; Schoonhoven et al. 2005).

Andererseits sind es gerade oft die herbivoren Insekten, welche pflanzenbürtige Verbindungen nicht nur sequestrieren und modifizieren, sondern *de novo* produzieren.

2. Hämolymphwirkstoffe

Im Folgenden sollen mit Cantharidin und Pederin zwei chemisch kompliziertere Hämolymphwirkstoffe besprochen werden, welche typisch für Käfer sind. Während das Cantharidin durch Eigensynthese der Wirtsinsekten bei zwei Käferfamilien entsteht, handelt es sich beim Pederin aus Kurzflüglern um den ersten fitnessrelevanten Insektenwirkstoff, welcher von Bakterien synthetisiert wird.

2.1. Das Terpenanhydrid Cantharidin

Das Terpenanhydrid Cantharidin (Abb. 3) wird in Natur nur in bestimmten heteromeren Käfern, den Ölkäfern (Meloidae) und Schenkelböcken (Oedemeridae), synthetisiert (MCCORMICK & CARREL 1987; DETTNER 1997; EISNER 2003). Das starke Gift (LD_{50}: 1,0 mg/kg, Maus intraperitoneal; s. u.) wird von den meist aposematisch gefärbten Tieren bei Reizung per Reflexbluten abgegeben und stellt einen effektiven Fraßschutz für Ei-, Larven-, Puppenstadien und Imagines dar. Cantharidin hemmt die Proteinphosphatase 2A (PP2A), ein Schlüsselenzym im Cytosol (s. u.), und entfaltet eine Vielzahl von Wirkungen (Blasenbildung, Reizung Urogenitaltrakt verbunden mit schmerzhaften Erektionen) und ist zudem insektizid und herbizid.

Ein besonderes Phänomen ist die enorme Lockwirkung des Toxins auf eine Vielzahl so genannter cantharipiler Insekten (Abb. 3A-D; DETTNER 1997). Diese „drogensüchtigen" Tiere kommen aus einer Vielzahl von Insektenordnungen und schließen teilweise deren Parasitoide mit ein (Abb. 3). Cantharidin wirkt folglich nicht nur als Allomon (Abwehrstoff), sondern auch als Kairomon (von Nachteil für die Cantharidinproduzenten; vorteilhaft für die Empfänger).

Das Phänomen der Lockwirkung des Cantharidins auf diverse Insektenarten sowie die Aufnahme des Giftes durch diese wird als Cantharipiliie, die Käferblütigkeit, d. h. die Bestäubung von Blütenpflanzen vorwiegend durch Käfer, jedoch als Cantharophilie bezeichnet. Normalerweise machen sich cantharipihile Insekten über folgende Cantharidinquellen her: kristallines oder gelöstes Cantharidin (Abb. 3A, D), lebende (Abb. 3B, C) oder tote Cantharidin-Produzenten (Leichen), cantharidinhaltigen Kot von Cantharidin-Produzenten oder cantharidinhaltigen Kot von jenen Vogelarten, welche Ölkäfer oder Schenkelböcke ohne Schaden aufnehmen. Selbstverständlich werden auch andere cantharipihile Arten oder sogar Artgenossen (Kannibalismus) verzehrt. Die cantharipihilen Arten treffen sich an Cantharidinquellen, zeigen hier ein ausgeprägtes Balzverhalten und kopulieren dort vermehrt. Letztlich nehmen die Tiere große Mengen des Giftes auf und sind dadurch selbst vor Fraß geschützt.

Das Terpenanhydrid hat für cantharipihile Spezies noch eine Funktion bei der Fortpflanzung. Häufig ist das Toxin gerade für männliche Insekten (z. B. Diptera: Ceratopogonidae; Coleoptera: Anthicidae, Pyrochroidae) attraktiv. Männchen von untersuchten Vertretern der beiden Käferfamilien bauen den Wirkstoff in ihre Anhangsdrüsen ein, die als eine Art Cantharidin-Nieren fungieren, und scheiden einen kleinen Teil der Substanz über exokrine, am Kopf (Pyrochroidae) oder in den Elytren (Anthicidae) befindliche Drüsen wieder aus (Abb. 4). Hierbei ist die Menge an ausgeschiedenem Cantharidin positiv mit jener Menge korreliert, welche in den Anhangsdrüsen als mögliches Hochzeitsgeschenk bereitgehalten wird (EISNER 2003). Bei der Balz überprüfen die Weibchen den Cantharidingehalt in diesen exokrinen Drüsen und akzeptieren nur jene Männchen zur Kopula, die eine höhere Cantharidinfracht in der exokrinen Drüse und insbesondere in der Anhangsdrüse aufweisen (sexuelle Selektion). Anschließend wird der

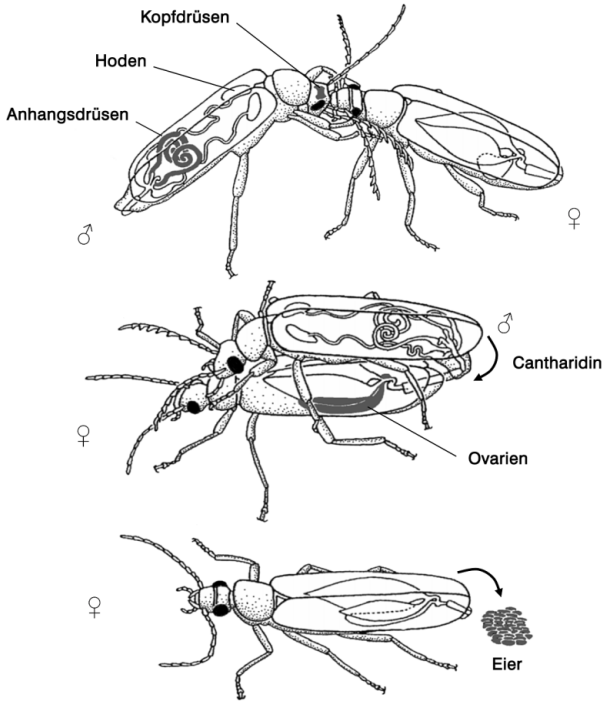

Abb. 4: Canthariphile Männchen von *Neopyrochroa* sp. (Pyrochroidae) transferieren aufgenommenes Cantharidin rasch in die Anhangsdrüsen (oben); eine geringere Menge davon (proportional zu jener Menge in den Anhangsdrüsen) taucht in den Kopfdrüsen des Männchens auf. Nach der Balz des Weibchens (Probebiss in Kopfdrüsen) und der Akzeptanz der Männchen durch weibliche Tiere findet die Kopula statt, bei welcher Cantharidin vom Männchen in die Geschlechtsorgane der Weibchen transferiert wird (Mitte). Danach kann das Weibchen die wertvolle Fracht in die Eier, d.h. die Nachkommen, überführen, die nun ebenfalls geschützt sind (unten) (nach Eisner 2003).
Fig. 4: Canthariphilous males of *Neopyrochroa* sp. (Pyrochroidae) transfer previously ingested Cantharidin (above) into their accessory glands; a minute amount (which correlates with the amount in the accessory glands) is excreted by male head-glands. After female courtship (by biting into head-glands) and acceptance of male by female copulation takes place during which Cantharidin is transferred into genital organs of female (centre). Later the female incorporates the precious gift into their eggs, which means that descendants are also protected chemically (below) (after Eisner 2003).

Cantharidinvorrat aus den männlichen Anhangsdrüsen als eine Art „Hochzeitsgeschenk" auf die Weibchen übertragen, welche das männliche Gift sofort in die Eier einbauen, die danach ebenfalls vor Fraß geschützt sind. Dieser Transfer konnte bei den Pyrochroiden, bei den Gattungen *Neopyrochroa* (Eisner 2003; Abb. 4) und *Schizotus* (Holz et al. 1994) sowie bei Anthiciden (Schütz & Dettner 1992; Dettner & Peters 2003) z.T. mit Hilfe von markiertem, deuteriertem Cantharidin nachgewiesen werden. Das Hämolymphgift verleiht danach auch den Larven- und Puppenstadien chemischen Schutz. Durch die sexuelle Selektion der Weibchen wird die Fitness der Männchen überprüft, denn hohe Cantharidingehalte bei diesen canthariphilen Insekten gehen einher mit verbessertem Riechvermögen, gesteigerter Sammelaktivität, optimalem Eigenschutz vor dem Gift oder erhöhter Vagilität.

Cantharidinproduzenten und canthariphile Arten sind offenbar in der Lage, das Gift re-

versibel an eine unbekannte Körpersubstanz fest zu binden, wodurch der Titer an freiem Cantharidin im Körper niedrig gehalten wird. Bestimmte Sciariden-Arten (Trauermücken) werden zwar von Cantharidin angelockt, doch nehmen die Tiere kein Cantharidin auf und verlassen die Cantharidinansammlungen nach kurzer Zeit (FRANK & DETTNER 2001). Möglicherweise verwechseln die Sciariden (vorwiegend Männchen werden angelockt) das Cantharidin mit einem anderen, für sie wichtigen chemischen Signal. Hier ist z. B. an Pilzmetaboliten zu denken, denn viele Pilze werden von Sciariden gefressen oder dienen als Eiablageort und Entwicklungssubstrat.

2.2. Das Polyketid Pederin

Das giftige Polyketid Pederin (LD_{50}: 0,14 mg/kg Körpergewicht, Ratte, intraperitoneal) stellt eines der kompliziertesten Hämolymphgifte bei der weltweit mit über 600 Arten vertretenen Kurzflüglergattung *Paederus* dar (Staphylinidae: Paederinae; Abb. 5).

Pederin blockiert die Proteinsynthese am 80 S Eukaryotenribosom (Prokaryoten mit 70 S-Ribosomen werden nicht beeinflusst) und weist eine deutliche Antitumorwirkung auf (FRANK & KANAMITSU 1987). Darüber hinaus verursacht das Hämolymphtoxin etwa 24 h nach Applikation auf der Haut eine oberflächliche Rötung, verbunden mit Juckreiz, Ödembildung und Abschuppen der Haut. Weiterhin kann ein gelblicher Pigmentfleck in den äußersten Epidermisschichten auftreten, welcher allerdings erst nach mehreren Tagen bis Wochen sichtbar wird. Im Augenbereich verursacht die Substanz eine Bindehautentzündung, die auch als „Pederosis" oder „Nairobi Eye" bezeichnet wird.

Nachdem 1988 in einem vor Neuseeland gefundenen marinen Schwamm der Gattung *Mycale* und dem aus japanischen Gewässern sichergestellten Schwamm der Gattung *Theonella* ähnliche Verbindungen wie Pederin entdeckt worden sind (z. B. Mycalamid, Onnamid) und Schwämme zu rund 40 % aus Mikroorganismen bestehen, lag die Vermutung nahe, auch in diesem Falle könnten (möglicherweise nah verwandte) Mikroorganismen im terrestrischen Käfer und im marinen Schwamm für die Biosynthese dieser Wirkstoffgruppe verantwortlich sein (DETTNER 1993),

Größere Mengen des Amids sind nur in älteren Käferweibchen enthalten (ca. 20 µg), denn nur dort wird während der Eireifung Pederin produziert und danach in die Eier inkorporiert (Abb. 6; KELLNER & DETTNER 1996b, DETTNER & PETERS 2003). Hingegen enthalten die Männchen nur etwa 1,5 µg des Wirkstoffs, welchen sie von ihrer Mutter bekommen haben. Das im Ei enthaltene Pederin wird über die Larven und Puppen zur nächsten Generation weitergegeben. Es ist bemerkenswert, dass bei den *Paederus*-Käfern ein Polymorphismus im Hinblick auf die Synthesefähigkeit des Giftes beobachtet werden kann. Während „+"-Weibchen das toxische Amid während der Eireifung fortwährend synthetisieren, sind etwa 10 % der Population „-"-Weibchen, welche kein Pederin synthetisieren und lediglich geringe Mengen des Wirkstoffes von ihrer Mutter enthalten. Das säurelabile Pederin entfaltet seine Wirkung weniger gegen Wirbeltiere (Zerstörung im Wirbeltiermagen), sondern vor allem gegen räuberische Spinnen. Sobald *Paederus*-Larven auch nur Spuren von Pederin enthalten, werden sie von den Spinnen verschmäht (KELLNER & DETTNER 1996a).

Der Wirkstoff wird von einer bisher nicht kultivierbaren *Pseudomonas*-Art synthetisiert, welche mit den *Paederus*-„+"-Weibchen assoziiert ist. Dieser Nachweis gelang deshalb, weil nur in „+"-Weibchen der gesuchte Typ bakterieller rDNA gefunden werden konnte (KELLNER 2002). Dass Mikroorganismen für die Pederinbiosynthese in weiblichen *Paederus*-Käfern verantwortlich sind, wurde folgendermaßen (s. Abb. 6) nachgewiesen: „-"-Larven von „-"-Weibchen werden im Freiland entweder gefressen oder es entstehen daraus pederinfreie „-"-Weibchen. Werden solche „-"-Larven mit Eiern von „+"-Weibchen gefüttert, so können sich daraus unter bestimmten Bedingungen weibliche Käfer entwickeln, welche im Al-

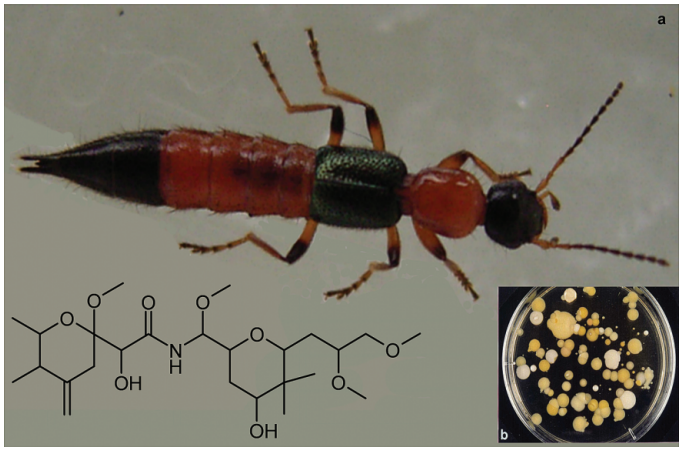

Abb. 5: Kurzflügler der Gattung *Paederus* enthalten in ihrer Hämolymphe das giftige, nur bei diesen Insekten vorkommende Amid Pederin (**a**). Für die Biosynthese des Pederins sind nicht kultivierbare Mikroorganismen aus dem Darm des Käfers verantwortlich. Aus Kompartimenten wie dem Käferdarm können Mikroorganismen kultiviert werden (**b**).
Fig. 5: Staphylinid beetles of genus *Paederus* contain the toxic and unique amide pederin (**a**) in their haemolymph. Biosynthesis is achieved by noncultivable microorganisms. From the gut microorganisms can be cultivated (**b**).

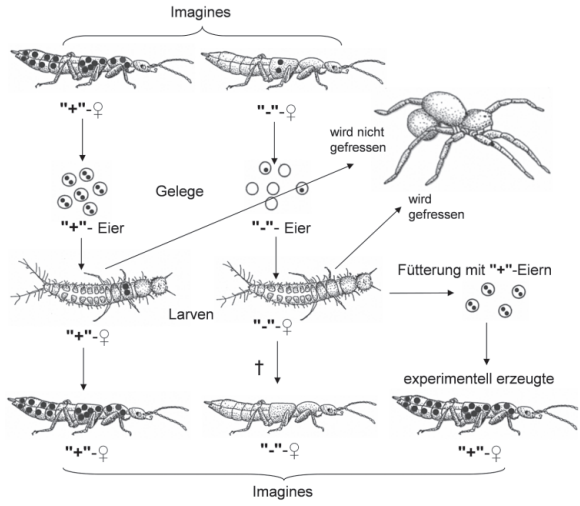

Abb. 6: Transfer des Toxins Pederin (symbolisiert durch schwarze Punkte) von „+"-Weibchen des Käfers *Paederus* sp. in Eier, Larven und Imagines. „-"-Larven, die aus „-"-Eiern von „-"-Weibchen schlüpfen, können experimentell in „+"-Weibchen umgewandelt werden, indem sie mit Eiern von „+"-Weibchen gefüttert werden. Eier, Larven, Puppen und Imagines, welche Spuren von Pederin enthalten, sind wirksam vor Spinnenfraß geschützt.
Fig. 6: Transfer of toxic pederin (symbolized as black spots) from "+"-females of *Paederus* sp. beetle into eggs, larvae and adults. "-"-Larvae, originating from "-"-eggs of "-"-females may be experimentally transformed into "+"-females by feeding them with eggs of "+"-females. Those eggs, larvae, pupae and adults, which contain only traces of pederin are effectively protected from predation by spiders.

ter Pederin enthalten. Dieser Fütterungsversuch mit „+"-Eiern funktioniert jedoch nicht, wenn die „+"-Eier zuvor äußerlich mit Antibiotika, wie beispielsweise Streptomycin, sterilisiert worden waren. Gleichzeitig legt dieses Experiment nahe, dass die symbiontischen Mikroorganismen auf der Eioberfläche von „+"-Eiern deponiert sein müssen.
Mittlerweile wurde ein aus acht Genen bestehender, dem Genom von *Pseudomonas aeruginosa* ähnlicher Genombereich aus „+"-Weibchen des Kurzflüglers isoliert, der für die Pederinsynthese verantwortlich ist (PIEL 2002). Entsprechende Genomabschnitte mit Sequenzübereinstimmungen im Hinblick auf Pederinsynthesegene wurden auch bei *Pseudomonas*-Arten aus bestimmten marinen Schwämmen nachgewiesen, wobei aus den Schwämmen entsprechende pederinähnliche Polyketide (s. Kap. 3) identifiziert werden konnten (PIEL 2002, 2006).

3. Bedeutung insektenbürtiger und mikrobieller Naturstoffe für Pharmazie und Pflanzenschutz

Cantharidin und Pederin als biologisch aktive Wirkstoffe sind auch für den Menschen von Interesse. Beispielsweise inhibieren Cantharidin oder dessen natürlich vorkommende Derivate wie Palasonin, Cantharidinimid oder Palasoninimid (z. B. WALTER 1989; DETTNER et al. 2003) das Wachstum verschiedener menschlicher Tumorzelllinien. Selbst einige synthetische Cantharidinderivate wie Norcantharidin (demethyliertes Cantharidin) oder Dehydronorcantharidin werden in der Krebstherapie in China mit Erfolg eingesetzt (WANG 1989; LIU et al. 1995). Die Einsatzmöglichkeiten beim Menschen sind vor allem auch deshalb möglich, weil diese Cantharidin-Derivate im Vergleich zu Cantharidin eine deutlich niedrigere Säugertoxizität aufweisen.
Mit dem Pederin wurde erstmals ein Insektenwirkstoff identifiziert, welcher mikrobiellen Ursprungs ist und für die Überlebensfähigkeit des Wirtsinsektes von zentraler Bedeutung ist. Im Gegensatz zur nicht kultivierbaren, pederinproduzierenden *Pseudomonas*-Art wurden in den letzten Jahren zahlreiche Mikroorganismen aus Insekten isoliert und kultiviert, welche eine Vielzahl interessanter Wirkstoffe bereitstellen. Doch fallen diese Naturstoffe nur in der Petrischale oder in der Flüssigkultur, also letztlich im Labor an. Ob diese Verbindungen im Wirtsinsekt überhaupt gebildet werden und hier von Bedeutung sind und inwieweit echte symbiontische Beziehungen zwischen Wirtsinsekt und Mikroorganismen vorliegen, ist fast durchweg ungeklärt.
Neben Pederin und dessen Analoga Pseudopederin und Pederon aus Kurzflügelkäfern der Gattung *Paederus* sind zahlreiche verwandte Verbindungen aus marinen Schwämmen entdeckt worden, welche ein zum Teil ähnliches Wirkungsspektrum (antivirale Wirkung, Antitumorwirkung) aufweisen (z. B. Mycalamid, Onnamid, Theopederin, Icadamid; s. Kapitel 2.2; PIEL 2006).
Aus der großen Zahl bekannt gewordener Wirkstoffe, welche von kultivierbaren Mikroorganismen gebildet werden, welche mit Insekten assoziiert waren und aus diesen isoliert wurden, sollen fünf Beispiele vorgestellt werden (Abb. 7).
Bacitracin A repräsentiert ein zyklisches Peptid mit bakterizider Wirkung gegen viele grampositive Stäbchen und Kokken, denn es blockiert die Zellwandsynthese dieser Bakterien. Es zeigt weiterhin eine fungizide Wirkung und wirkt beim Menschen nephrotoxisch. Isoliert wurde Bacitracin A aus *Bacillus*-Arten, welche aus dem Floh *Ceratophyllus* sp. gewonnen werden konnten (GEBHARDT et al. 2002).
Hingegen ist das Polyketid Diacetylphloroglucinol (Abb. 7) phytotoxisch und durch eine antimikrobielle Wirkung charakterisiert. Es wurde aus einem mit dem Borkenkäfer *Scolytoplatipus mikado* assoziierten ektosymbiontischen Pilz und aus einem unbekannten intrazellulären bakteriellen Symbionten der Zi-

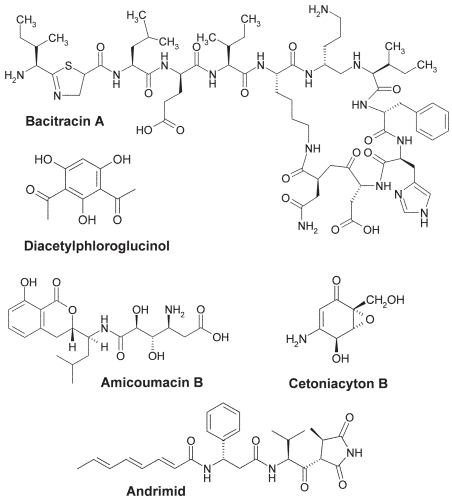

Abb. 7: Fünf Naturstoffe, welche von Mikroorganismen im Labor gebildet werden, die aus Insekten isoliert wurden: Bacitracin A, Diacetylphloroglucinol, Cetoniacyton B, Amicoumacin B und Andrimid. Weitere Erkärungen s. Text..
Fig. 7: Five natural compounds, which are produced in the laboratory by microorganisms isolated from insects: Bacitracin A, diacetylphloroglucinole, cetoniacytone B, amicoumacin B und andrimid. For further explanations see text.

kade *Sogatella furcifera* isoliert (KENNY et al. 1989).

Das Pseudopeptid-Antibiotikum Amicoumacin B (Abb. 7) wurde aus einer *Bacillus*-Art gewonnen, welche im Darm von *Coenagrion*-Larven vorkam (GEBHARDT et al. 2002). Die Verbindung zeigt eine Vielzahl von Wirkungen, die von entzündungshemmender (Ratte), tumorhemmender (Mensch: Magen) oder herbizider Aktivität (gegen *Lemna*) bis zur Wirkung als Akarizid reichen.

Cetoniacyton B (Abb. 7) wird von *Actinomyces*-Arten gebildet, welche aus dem Enddarm des Rosenkäfers *Cetonia aurata* stammen. Die Verbindung wirkt beim Menschen inhibierend auf diverse Zelllinien von Leber- und Brustkarzinomen (SCHLÖRKE et al. 2002).

Ein interessanter neuer Wirkstoff ist schließlich Andrimid (Abb. 7), welcher aus Flüssigkulturen eines *Enterobacter*-Symbionten aus der Reiszikade *Nilaparvarta lugens* gewonnen werden konnte (FREDENHAGEN et al. 1987). Ob Andrimid von den Insekten oder deren Symbionten zur Abwehr fremder Mikroorganismen eingesetzt wird, bleibt vorerst unklar. Interessanterweise wurde die Verbindung zwischenzeitlich auch aus *Vibrio*-Bakterien gewonnen, welche aus marinen Schwämmen der Gattung *Hyatella* isoliert wurden (OCLARIT et al. 1994). Neue antibakterielle Derivate von Andrimid wurden mittlerweile patentiert. Mit den Moiramiden konnten chemisch verwandte Wirkstoffe aus *Pseudomonas fluorescens* aus Tunikaten gewonnen werden (NEEDHAM et al. 1994). Auch konnte das molekulare Target dieser neuen Breitbandantibiotika identifiziert werden (Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitoren; FREIBERG et al. 2004).

4. Wanderung und Anreicherung von Wirkstoffen (Giften/Pharmaka) in der Nahrungskette

4.1. Giftwirkung auf den Menschen

Mittlerweile ist eine ganze Reihe von meist komplizierteren Naturstoffen bekannt geworden, welche wie Schadstoffe im Ökosystem zwischen verschiedenen Organismen zirkulieren, d. h. in verschiedenen trophischen Ebenen angetroffen werden. Manchmal findet sogar eine Anreicherung dieser Wirkstoffe statt. Ein Paradebeispiel hierfür sind die beiden Hemmer der Proteinphosphatase 2A (PP2A), Okadasäure und Cantharidin (DETTNER et al. 1997; Abb. 8). Beide Substanzen können nach der Aufnahme in den menschlichen Organismus vor allem in der Leber zu massiven Schädigungen führen, da die vorgenannten Phosphatasen gehemmt werden, welche eine Schlüsselstellung im Cytosol einnehmen. Offenbar greifen beide Gifte ihre molekularen Targets an derselben Stelle der PP2A an, d. h. im Bereich des ß12/ß13-„loops" des Metalloenzyms (DETTNER 1997; DETTNER et al. 1997). Werden einzelne Aminosäuren in diesem Bereich der PP2A ausgetauscht, so ist

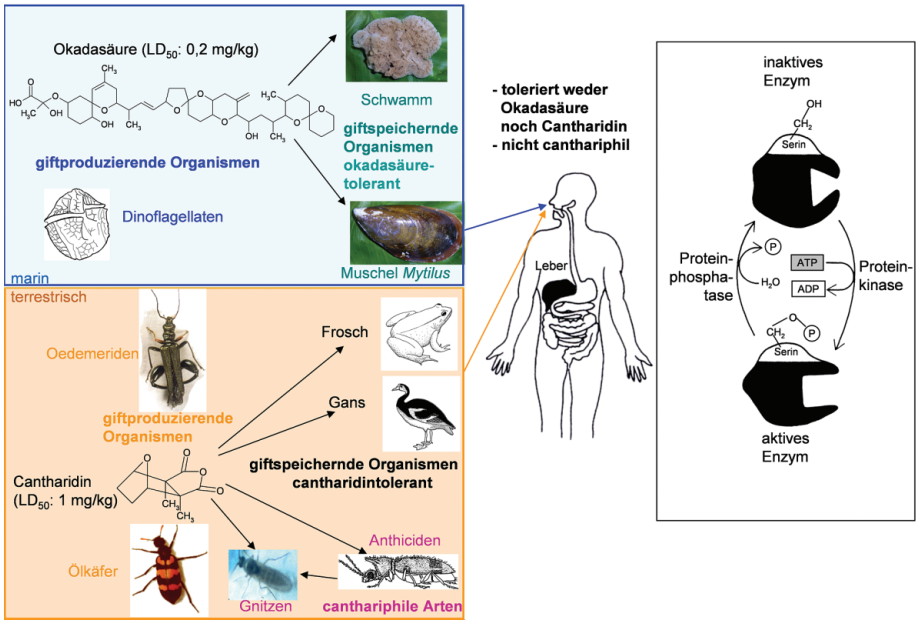

Abb. 8: Hemmung der Proteinphosphatase 2A (= PP2A; rechts) durch zwei Wirkstoffe, die sich in einem terrestrischen (Cantharidin; links unten) und in einem marinen System (Okadasäure; links oben) evoluiert haben. Die wahrscheinlich von marinen Dinoflagellaten produzierte Okadasäure gelangt in Tiere mit mikrophager Ernährungsweise (Muscheln, Schwämme) und wird dort gespeichert. Das an Land produzierte Terpenanhydrid Cantharidin reichert sich in Vögeln, Fröschen und anderen Organismen, insbesondere in cantharidphilen Insekten an. Über den Verzehr kontaminierter Muscheln, Froschschenkel oder von Geflügelfleisch gelangen beide PP2A-Hemmer in den Menschen. Rechts wird die prinzipielle Wirkungsweise der dephosphorylierenden Proteinphosphatasen aufgezeigt.

Fig. 8: Inhibition of protein phosphatase 2A (= PP2A; right) by two highly active compounds, which either evolved in a terrestrial on land (cantharidin; left below) or in marine environment (okadaic acid; left above). Okadaic acid which is probably produced by marine dinoflagellates is found and sequestered in microphagous animals (mussels, sponges). The terpenoid anhydride cantharidin is of terrestrial origin and may be enriched in birds, frogs and other specifically cantharidphilous insects. By ingestion of contaminated mussels, hind legs of frogs or poultry meat both inhibitors of PP2A are transfered into humans. The principal mode of action of dephosphorylating protein-phosphatases is shown on the right hand.

ein dramatischer Verlust der inhibitorischen Wirkung dieser niedermolekularen Wirkstoffe zu verzeichnen (BARFORD 1996). Die im Vergleich zu Cantharidin giftigere Okadasäure (LD_{50}: 0,2 mg/kg, Maus intraperitoneal) wird in verschiedenen marinen Dinoflagellaten (z. B *Prorocentrum* sp.; wahrscheinlich auch in Mikroorganismen) gebildet, anschließend kann sich die Säure in okadasäuretoleranten Organismen mit mikrophager Ernährungsweise anreichern (z. B. im Schwamm *Halichondria okadai*, in der Muschel *Mytilus* sp., Abb. 8). Aus dieser Schwammart konnte die Okadasäure erstmals isoliert und identifiziert werden. Der Polyether kann durch Muschelverzehr in den menschlichen Organismus gelangen und dort eine gastroenterale Muschelvergiftung auslösen, das DSP („diarrhetic shellfish poisoning"; MEBS 2000).

Auf die Bildung und das Vorkommen des Terpenanhydrids Cantharidin in terrestrischen Systemen wurde bereits eingegangen (Kapitel 2.1). Auch hier ist bemerkenswert, dass sowohl die Gift produzierenden Käferfamilien als auch die canthariphilen Taxa cantharidintolerant sind. Da Cantharidin von vielen ebenfalls cantharidintoleranten Amphibien- und Vogelarten ohne Schaden aufgenommen, auf noch unbekannte Art entgiftet und im Gewebe gespeichert wird und sogar den Kochvorgang überdauert, kann das Gift über diese Nahrung, d.h. durch den Verzehr von Froschschenkeln oder von Fleisch bestimmter Vögel, in den menschlichen Organismus gelangen und dort Leber- und Nierenschäden und im männlichen Geschlecht schmerzhafte Erektionen verursachen (EISNER et al. 1990). Folglich findet, wie bei der Okadasäure, eine Wanderung und Anreicherung des Cantharidins in der Nahrungskette statt. Negative Erfahrungen mussten bereits Napoleons Soldaten auf dem Ägyptenfeldzug machen, denn Truppenteile waren zum Teil wegen schmerzhafter Erektionen nicht einsatzfähig. Die Soldaten hatten Schenkel solcher Frösche verspeist, welche vorher größere Mengen von Ölkäfern aufgenommen hatten (VÉZIEN 1861). Auch aus der Republik Niger ist bekannt, dass europäische Besucher nach dem Verzehr von Geflügelfleisch (Sporengans *Plectropterus gambensis*) starke Erektionen bekamen (EISNER et al. 1990).

Auch von Alkaloiden ist ein Transfer durch verschiedene höhere trophische Ebenen bekannt geworden. Paradebeispiele hierfür sind die pflanzenbürtigen Chinolizidin- (WINK & WITTE 1991) und insbesondere die Pyrrolizidinalkaloide. Letztere werden in einer Vielzahl von Pflanzen synthetisiert, von einer großen Zahl von Insekten selektiv aufgenommen und in unterschiedlicher Weise genutzt (Pharmakophagie; s. BOPPRÉ 1984). Beispielsweise stellen die Männchen mancher Bärenfalter aus den von der Raupe aufgenommenen Alkaloiden Sexualpheromone her (Gattung *Creatonotos*: BOPPRÉ 1995; Gattung *Utetheisa*: EISNER 2003). Ein Großteil anderer Insekten setzt Pyrrolizidinalkaloide als Hämolymphgifte ein oder transferiert diese Verbindungen in exokrine Wehrdrüsen (s. DETTNER et al. 1997). Je nach Insektengruppe existieren hierbei unterschiedliche biochemische Mechanismen, durch welche eine Selbstvergiftung mit Alkaloid verhindert wird (HARTMANN 2004). Gelangen pyrrolizidinalkaloidhaltige Nahrungsbestandteile über Honig, Milch oder Tee in den Wirbeltierorganismus, z.B. in die Säugerleber, so werden aus diesen hepatotoxischen Verbindungen karzinogene Substanzen hergestellt, welche mit Nucleophilen aller Art reagieren.

4.2. Fitnesserhöhende Alkaloide in Wirbeltieren

4.2.1. Wechselbeziehungen zwischen Hornmilben (Oribatiden), Ameisen und Pfeilgiftfröschen

Bei süd- und mittelamerikanischen Pfeilgiftfröschen (Dendrobatidae) enthält die Haut eine Vielzahl von potenten Giften wie Pumiliotoxine oder Steroid-Batrachotoxine (über 500 Alkaloide, etwa 20 Strukturtypen; DALY et al. 1999; MEBS 2004). Die Toxine verursachen beim Fressfeind ein taubes Gefühl, Brennen und einen widerlichen Geschmack im Maul. Außerdem hindert der Giftcocktail Bakterien und Pilze daran, die feuchte Froschhaut zu besiedeln. Allerdings existiert eine Reihe von Dendrobatidenräubern (manche Vögel, Schlangen, Spinnen), denen die Gifte genauso wenig anhaben können wie den Pfeilgiftfröschen selbst, denn diese sind gegen das Gift resistent.

Indianer verwenden das Toxin der bunten, durch eine Warnfärbung gekennzeichneten „Färberfrösche" zum Präparieren von Blasrohrpfeilen und können damit kleine Säuger und Vögel erlegen. Wenige Exemplare, z. B. des Frosches *Phyllobates terribilis,* reichen für die Herstellung einer Vielzahl von Pfeilen aus, wobei das Gift etwa ein Jahr lang wirksam bleibt (HABERMEHL 1987; MEBS 2004).

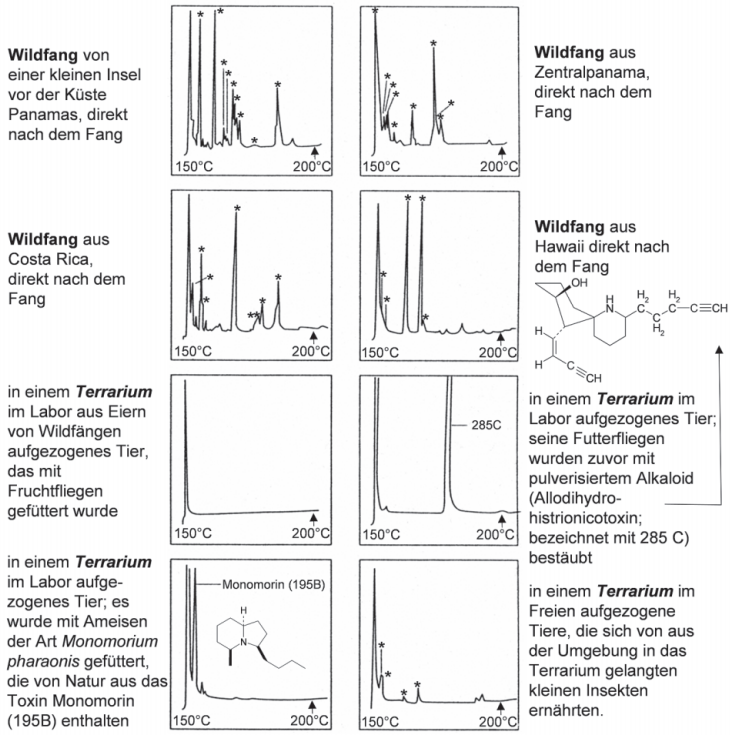

Abb. 9: Gaschromatogramme von Hautextrakten des Goldbaumsteigers (*Dendrobates auratus*). Die mit Sternchen versehenen Peaks zeigen definierte Alkaloide an. Die oberen vier Chromatogramme stammen aus Hautextrakten von Wildfängen unterschiedlicher Herkunft. Terrarienexemplare und Nachkommen von Wildfängen wurden entweder nur mit *Drosophila* sp. oder mit *Drosophila* sp. plus einem Alkaloid gefüttert. Weiterhin erhielten die Frösche giftige Ameisen oder ernährten sich von zufällig ins Terrarium gelangten Arthropoden (verändert nach DANNEFELSER & LEDER 1999).
Fig. 9: Gas chromatograms of skin extracts of dendrobatid frog (*Dendrobates auratus*). Peaks with an asterix correspond to defined alkaloids. The four chromatograms (above) of skin extracts are from field-captured specimens of different origin. Terrarium specimens and descendants of field-caught specimens were either fed with *Drosophila* or with *Drosophila* plus an alkaloid. Moreover, frogs received toxic ants and fed on arbitrarily available arthropods from the field (modified after DANNEFELSER & LEDER 1999).

Äußerst interessant ist die Beobachtung, wonach importierte Frösche sehr giftig sind, Tiere nach längerer Terrarienhaltung aber viel von ihrer Giftigkeit einbüßen. Dies wird eindrucksvoll in Abbildung 9 verdeutlicht. Wildfänge des Goldbaumsteigers (*Dendrobates auratus*) enthalten in ihren serösen Hautdrüsen eine Vielzahl von Alkaloiden, wobei jedes Individuum bzw. jede Population je nach Herkunft (Insel Panama, Costa Rica, Zentralpanama, Hawaii) ein unterschiedliches Giftstoffmuster aufweist. Während im Labor mit Fruchtfliegen aufgezogene Nachzuchten keinen Giftstoff im Hautsekret enthalten, taucht das regelmäßig mit der Fliegennahrung zugeführte Alkaloid Allodihydrohistrionicotoxin in diesem Drüsensekret als Hauptkomponente auf. Werden die im Terrarium aufgezogenen Exemplare von *D. auratus* mit *Monomorium*-Ameisen gefüttert, die das Gift Monomorin enthalten, so erscheint diese Verbindung genauso im Hautsekret der Frö-

sche wie die Giftstoffe der aus der Umgebung als Futtertiere in das Terrarium gelangten kleinen Insekten.

Auch bei den vorwiegend Ameisen fressenden Farbfröschen Madagaskars aus der Gattung *Mantella* wurde kürzlich eine konvergente Evolution der Giftaufnahme aus Arthropoden nachgewiesen (Clark et al. 2005). Diese nicht näher mit den Dendrobatiden verwandten Baumbewohner Madagaskars nehmen aus diversen Ameisen (*Tetramorium* sp., *Anochetus* sp., *Paratrechina* sp.) und Tausendfüßlern (*Rhinotus* sp.) elf bekannte und unbekannte Alkaloide auf (Pyrrolizidine, Indolizidine, Pumiliotoxine, Precoccinelline).

Offenbar besitzen manche Anurentaxa ein Transportsystem, welches lipophile Alkaloide in die Giftdrüsen der Haut überführt. Falls eine gewisse Giftmenge in der Froschhaut noch längere Zeit nach Absetzen der Insektennahrung vorhanden ist, so könnte dies für ein Recycling der Gifte sprechen, da die meisten Amphibien ihre Haut, d. h. die einzellige Lage des Stratum corneum nach der Häutung verzehren (Mebs 2004). Über die Giftmengen, welche gegebenenfalls über die abgestreifte Haut weitergegeben werden können, kann derzeit keine Aussage gemacht werden.

Die giftigen, oft milchigen Sekrete, welche die Amphibienhaut überziehen, werden in alveolären, holokrin sezernierenden großen Giftdrüsen, den Körnerdrüsen, gebildet. Hingegen stammt der homogene, der Atmung und z.T. der Temperaturregulierung dienende Schleim aus alveolären, merokrin sezernierenden Schleimdrüsen, der allerdings ebenfalls toxisch sein kann (u.a. Delfino 1991; Fox 1994).

Wie funktioniert das „Exkretionsorgan" Froschhaut und woher kommen die vielen Wirkstoffe? Während oral aufgenommene Verbindungen, wie Decahydrochinolin iso-223 F oder Pumiliotoxin (-) - 251 D von verschiedenen Pfeilgiftfröschen u. a. der Gattung *Dendrobates* nicht verstoffwechselt werden und nach einem Fraßversuch unverändert im Hautsekret auftauchen (Abb. 10), erfolgt im Falle des Pumiliotoxins (+) - 251 D nur bei drei Vertretern der Gattung *Dendrobates* eine enantioselektive Hydroxylierung von etwa 80 % der Ausgangsverbindung (Daly et al. 2003). Es ist hierbei bemerkenswert, dass dies beim Endprodukt Pumiliotoxin (+) - 267 A zu einer 5-fachen Erhöhung der Säugertoxizität führt, sofern die Toxizitätswerte von Mensch und Maus vergleichbar sind. Folglich werden die einzelnen, mit der Nahrung aufgenommenen Wirkstoffe in selektiver Weise behandelt und können im Hinblick auf ihre Wirkung sogar noch dadurch optimiert werden, dass sich bei bestimmten Froscharten eine Pumiliotoxin 7-Hydroxylase entwickelt hat.

Die in der Haut von Pfeilgiftfröschen nachgewiesenen Alkaloide gehören unterschiedlichen Alkaloidgruppen an. Da das Vorkommen solcher Alkaloide bei Arthropoden auf bestimmte Taxa begrenzt ist, können je nach Giftcocktail in der Froschhaut bestimmte Beutetierspektren angenommen werden. So dürften Pumiliotoxine, 2,5-disubstituierte Pyrrolidine, 2,6-disubstituierte Piperidine, 3,5-disubstituierte Pyrrolizidine, 3-5-disubstituierte Indolizidine, 4,6-disubstituierte Chinolizidine, 2,5-disubstituierte Decahydrochinoline, 3,5-disubstituierte Lehmizidine, Histrionicotoxine und Gephyrotoxine aus der Aufnahme bestimmter Ameisen (Myrmicinae) stammen. Weiterhin spricht einiges dafür, dass trizyklische Coccinelline und Batrachrotoxin in der Froschhaut auf die Aufnahme spezieller Käfer zurückgeführt werden können (Coccinelline: Coccinellidae s. Laurent et al. 2005; Cantharidae s. Francke & Dettner 2005), während Spiropyrrolizidine ihren Ursprung in Tausendfüßlern (Daly et al. 1999) haben. Bei einer Reihe von Wirkstoffen aus der Dendrobatidenhaut ist die Herkunft jedoch noch unklar, d. h. der Speisezettel der Pfeilgiftfrösche muss noch genauer erforscht werden. Erschwert wird dies dadurch, dass als Wirkstoffproduzenten symbiontische Bakterien, aber auch kleine Milben oder Col-

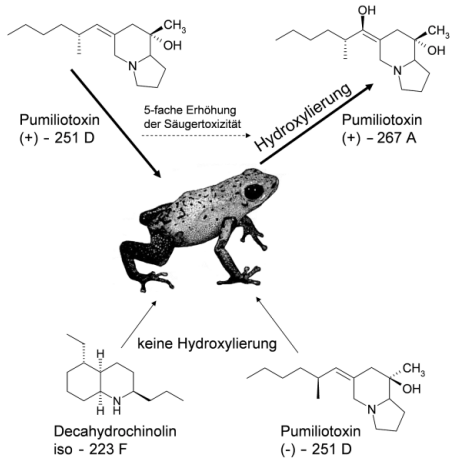

Abb. 10: Akkumulation und Verstoffwechselung oral aufgenommener Alkaloide bei Fröschen der Gattung *Dendrobates*. Decahydrochinolin iso-223 F und Pumiliotoxin (-) - 251 D werden unverändert in der Froschhaut akkumuliert. Hingegen wird bei Pumiliotoxin (+) - 251 D eine enantioselektive Hydroxylierung durchgeführt, was beim Endprodukt Pumiliotoxin (+) - 267 A zu einer 5-fachen Erhöhung der Säugertoxizität führt (nach DALY et al. 2003).

Fig. 10: Accumulation and metabolism of orally ingested alkaloids in frogs of genus *Dendrobates*. Decahydrochinolin iso-223 F and pumiliotoxin (-) - 251 D are accumulated unchanged into frogskin. However in pumiliotoxin (+) - 251 D an enantioselective hydroxylation is achieved, which corresponds with a 5-fold increase of mammal-toxicity in product pumiliotoxin (+) - 267 A (according to DALY et al. 2003).

lembolen infrage kommen könnten. Überdies wurde ein Großteil dieser Taxa noch nie im Hinblick auf das Inventar an Sekundärstoffen untersucht. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Verfügbarkeit dieser Naturstoffquellen zum Beispiel stark von der Jahreszeit und Lokalität oder auch der Beutespezialisierung des jeweiligen Froschindividuums sowie dessen Alter und Geschlecht abhängen kann (DONNELLY 1991). So nimmt *Dendrobates pumilio* neben Ameisen und Milben auch Dipteren, Collembolen, diverse unbestimmte Insektenlarven und andere Beutetiere auf (DONNELLY 1991). Neuerdings wurden Hornmilben der Art *Scheloribates azumensis* (Oribatida, Acari) als wichtige Beutetiere von *Dendrobates pumilio* erkannt (Abb. 11); diese Milben enthalten, wie erstmals nachgewiesen wurde, die Pumiliotoxine 251D und 237A , Precoccinellin 193C sowie weitere Coccinelline, Deoxypumiliotoxin 193H, 6,8-Diethyl-5-Propenylindolizidin und wahrscheinlich 1-Ethyl-4-Pentenynylchinolizidin (TAKADA et al. 2005). Die Tatsache, dass Pumiliotoxin und andere Alkaloide offenbar nur in den adulten Milben und nicht in den Nymphen vorkommen, könnte dafür sprechen, dass nur Adulti die Wirkstoffe synthetisieren oder dass erst ab einem bestimmten Alter der Milben wirkstoffhaltige Nahrungsobjekte aufgenommen werden. Da gerade Oribatiden große Mengen Pilzhyphen aufnehmen und vor allem an dunkel pigmentierten Pilzen fressen (Dematiacea; z. B. *Alternaria alternaria*; SCHNEIDER 2005), könnten als Wirkstoffproduzenten letztlich auch diverse Schimmelpilze (z. B. *Alternaria* sp., *Ulocladium*) in Betracht kommen. Nachdem in bestimmten Ameisen der Gattungen *Brachymyrmex* und *Paratrechina* ebenfalls Pumiliotoxine identifiziert werden konnten (SAPORITO et al. 2004), ist derzeit noch nicht sicher, ob die Alkaloide direkt über die Milben oder über milbenfressende Ameisen in den Färberfrosch gelangt sind.

4.2.2. Vögel der Gattung *Pithohui* und Malachitenkäfer als Beute und Wirkstofflieferanten

Vögel gelten als ungiftig, wenn man davon absieht, dass gelegentlich Samen von Giftpflanzen wie dem Gefleckten Schierling (*Conium maculatum*), dem Schwarzen Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) oder auch cantharidinhaltige Tiere (siehe das Beispiel der Sporengans in Kap. 4.1) verzehrt werden (LUMPKIN 2001; BARTRAM & BOLAND 2001). In sämtlichen Fällen können Vögel, die solche Nahrung aufgenommen haben, aufgrund ihres Gift-

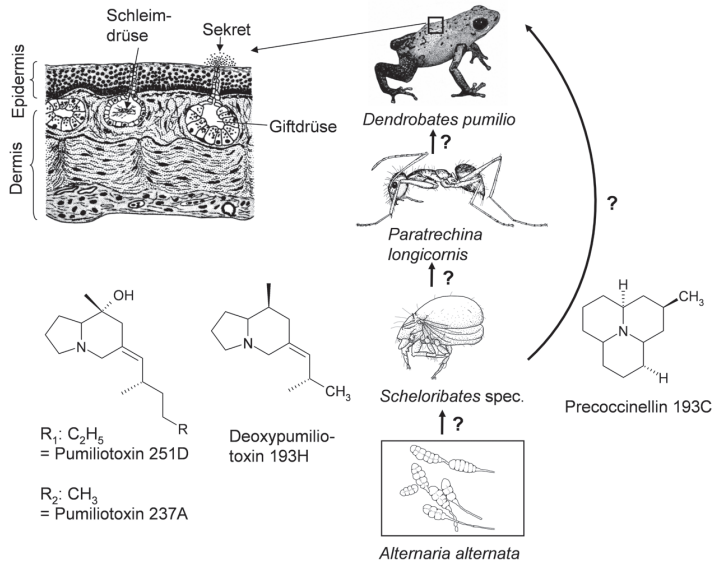

Abb. 11: Nachweis dreier Pumiliotoxine und eines Precoccinellins aus der Haut des Pfeilgiftfrosches *Dendrobates pumilio* in der Hornmilbe *Scheloribates azumaensis* (TAKADA et al. 2005). Da auch bestimmte Ameisen wie z. B. Vertreter der Gattung *Paratrechina* Pumiliotoxine enthalten können (SAPORITO et al. 2004), ist die genaue Herkunft der Alkaloide nicht sicher. Da viele Oribatiden bevorzugt bestimmte Bodenpilze, wie z. B. *Alternaria*-Arten fressen (SCHNEIDER 2005), könnten diese die Alkaloid-Produzenten sein.

Fig. 11: Evidence of presence of three pumiliotoxins and a precoccinelline from the skin of dendrobatid frog *Dendrobates pumilio* in oribatid mite *Scheloribates azumaensis* (TAKADA et al. 2005). Since certain ants as representatives of genus *Paratrechina* may contain pumiliotoxins (SAPORITO et al. 2004), the exact origin of the alkaloids is not clear. Many oribatids prefer certain soil fungi as *Alternaria*-species (SCHNEIDER 2005) which may therefore represent the true source of the alkaloids.

gehaltes nicht verzehrt werden. Eine interessante Entdeckung machte der Ornithologe, J. DUMBACHER, als er in Papua-Neuguinea Zweifarben-Pitohuis (*Pitohui* sp.; Pachycephalidae; DUMBACHER et al. 1992) und Blaukappenflöter der Gattung *Ifrita* (Orthonychidae; DUMBACHER et al. 2000) entdeckte, die bei Berührung der Federn mit Mund, Lippe oder Zunge ein Brennen oder Kribbeln und Taubheit verursachten. In den Federn sowie in Haut und Muskulatur dieser Vögel konnten daraufhin mehrere Batrachotoxine identifiziert werden (Abb. 12; DUMBACHER et al. 1992, 2000), also Alkaloide, die bislang nur in der Haut von südamerikanischen Pfeilgiftfröschen (s. o.) nachgewiesen werden konnten. Offenbar schützen sich diese Giftvögel damit vor Schlangen und Raubvögeln und halten sich damit wahrscheinlich auch Vogelparasiten vom Leib. Immerhin ist Batrachotoxin etwa 15 Mal giftiger als Curare (Curare ist ein zahlreiche Alkaloide wie Toxiferin und Tubocurarin enthaltendes Pfeilgift südamerikanischer Indianer, das aus der Rinde von *Strychnos*-Arten gewonnen wird) und zehn Mal wirksamer als Tetrodotoxin, ein giftiges Chinazolinderivat, welches in zahlreichen Arten aus der Gruppe der Kugelfischartigen (Tetraodontoidei) wie den Kugelfischen (Tetraodontidae), Igelfischen (Diodontidae), Mondfischen (Molidae) und bestimmten Pufferfischen bzw. Dreizähnern (Triodontidae) vorkommt. Batrachotoxin hemmt die Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle und ist ein Gegengift des Tetrodotoxins.

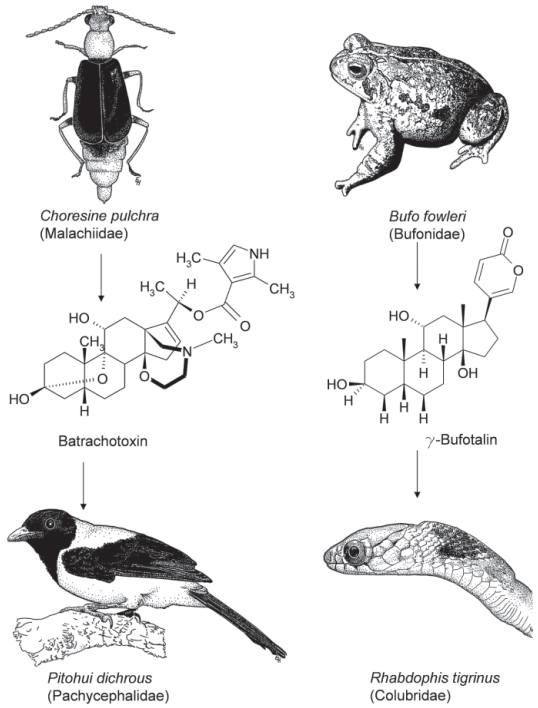

Abb. 12: Transfer von Batrachotoxin aus dem Malachitenkäfer *Choresine pulchra* in die Vertreter der Vogelgattungen *Pitohui* und *Ifrita* (verändert nach DUMBACHER et al. 2004; links) sowie Transfer des Bufadienolids gamma-Bufotalin von der Kröte *Bufo fowleri* in die dorsal hinter dem Kopf gelegene exokrine Drüse der Schlange *Rhabdophis tigrinus* (verändert nach HUTCHINSON et al 2007; rechts).

Fig. 12: Transfer of batrachotoxin and similar compounds from the soft-winged flower beetle *Choresine pulchra* into representatives of bird genera *Pitohui* und *Ifrita* (according to DUMBACHER et al. 2004; left) and transfer of bufadienolide gamma-bufotalin from the toad *Bufo fowleri* into the dorsally situated neck gland of the snake *Rhabdophis tigrinus* (modified according to HUTCHINSON et al 2007; right).

Da anzunehmen war, dass die früchte- und insektenfressenden Pitohuis den wirksamen Natriumkanal-Hemmstoff Batrachotoxin über die Nahrung aufnehmen, setzte eine systematische Suche nach der Herkunft dieses Steroidalkaloids ein. Die Forscher wurden fündig (DUMBACHER et al. 2004), als sie papuanische Ureinwohner befragten und erfuhren, dass für das Brennen und Kribbeln im Lippenbereich der Begriff „Nanisani" existiert, welcher sowohl auf giftige Vögel als auch auf bestimmte Malachitenkäfer der Art *Choresine pulchra* (Malachiidae, = Melyridae) zutrifft (Abb. 12, 13). Dieses Beispiel zeigt, dass nicht nur durch die Ethnobotanik, sondern auch durch die Ethnozoologie interessante Ergebnisse erzielt werden können (HEMP 2001). Die Suche nach den genannten Malachitenkäfern erbrachte folgendes Ergebnis: Die *Choresine*-Käfer enthielten tatsächlich verschiedene Batrachotoxine. Außerdem konnten in den Vogelmägen vereinzelt solche Malachitenkäfer identifiziert werden. Da die Malachiidae kosmopolitisch verbreitet sind, ist weiterhin davon auszugehen, dass auch Dendrobatiden ihr Batrachotoxin aus Vertretern der Malachiidae erhalten. Möglicherweise nimmt aber auch der Käfer diese potenten Gifte über die Nahrung auf oder er setzt zu deren Biosynthese Symbionten ein, denn Insekten können das Steroidgerüst generell nicht *de novo* synthetisieren.

Kürzlich wurde ein entsprechend spektakulärer Fall eines Wirkstofftransfers bei der ostasiatischen Tigernatter *Rhabdophis tigrinus* beschrieben (HUTCHINSON et al. 2007). Die Tiere besitzen dorsal hinter dem Kopf eine höckerartige Nackendrüse (Abb. 12, 13), in welcher giftige Steroide (Bufadienolide) gespeichert werden. Diese Giftfracht ist jedoch nur dann vorhanden, wenn die Schlangen zuvor verschiedene Kröten (z. B. *Bufo fowleri*) erbeuten und verzehren konnten. Es ist bemerkenswert, dass auch die Nachkommen der Schlange nur dann Bufadienolide in ihrer Abwehrdrüse enthielten, wenn das Mut-

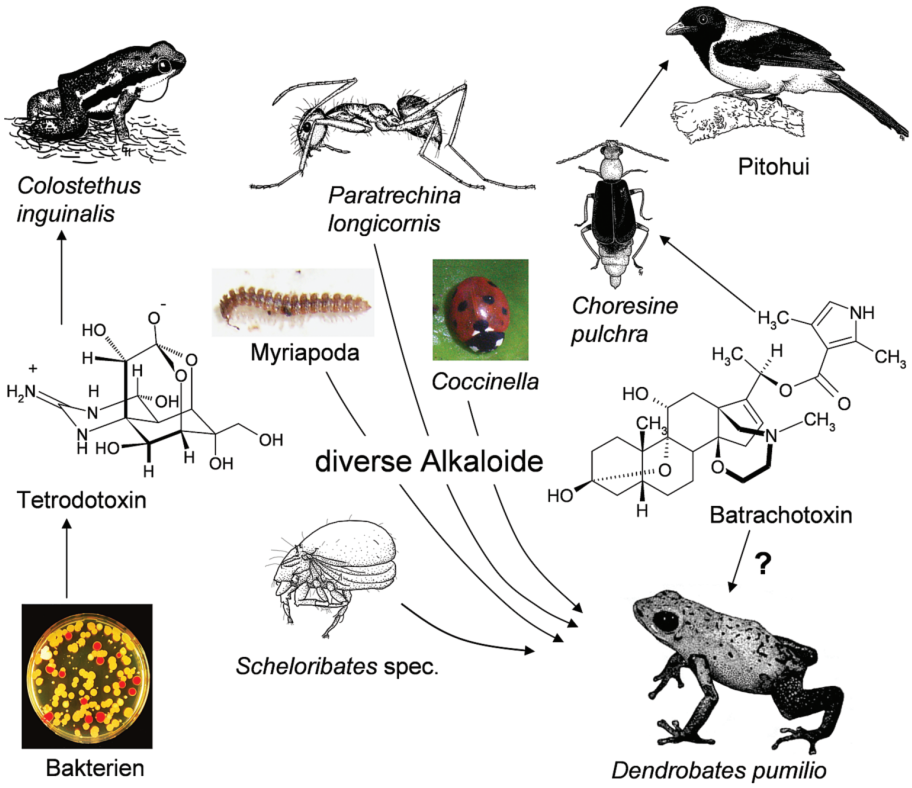

Abb. 13: Transfer von Tetrodotoxin (TTX), Batrachotoxin und anderen Alkaloiden aus Bakterien (TTX) und Arthropoden (diverse Alkaloide: Hornmilbe *Scheloribates*; Tausendfüßler; Ameise *Paratrechina*; Marienkäfer *Coccinella;* Batrachotoxin: Malachitenkäfer *Choresine*) in die Dendrobatidenhaut (Gattungen *Colostethus, Dendrobates*) sowie in Vögel der Gattung *Pitohui* (verändert und ergänzt nach MEBS 2004).

Fig. 13: Transfer of tetrodotoxin (TTX), batrachotoxin and other alkaloids from bacteria (TTX) and arthropods (diverse alkaloids: oribatid mite *Scheloribates*; myriapod; ant *Paratrechina*; lady bird beetle *Coccinella;* Batrachotoxin: soft-winged flower beetle *Choresine*) into the skin of dendrobatid frogs (genera *Colostethus, Dendrobates*) and into birds of genus *Pitohui* (modified and completed after MEBS 2004).

tertier zuvor solche Kröten gefressen hatte. HUTCHINSON et al. (2007) zeigten zudem, dass *Rhabdophis*-Schlangen in krötenfreien Gebieten (z. B. auf bestimmten Inseln) keine Bufadienolide in ihrer Nackendrüse enthielten.

5. Ausblick

Die Abbildungen 8 und 13 zeigen auf, wie potente Gifte und Wirkstoffe durch verschiedene trophische Ebenen „hindurchlaufen", zum Teil angereichert werden und letztlich den am Ende der Nahrungskette stehenden Organismus schädigen. Bei Okadasäure und Cantharidin (Kap. 5.1) ist dies der Mensch (Abb. 8), während bei den Dendrobatiden am Ende der Nahrungskette Vögel, Schlangen oder manche größeren Spinnen in Betracht kommen (Abb. 13). In allen Fällen muss beim Produzenten und beim „Anreicherer" des jeweiligen Giftes eine Toleranz oder eine Entgiftung vorausgesetzt werden. Abbildung 13 fasst den Transfer von Batra-

chotoxin über Malachitenkäfer in die Haut von Färberfröschen der Gattung *Dendrobates* und die Federn des *Pitohui* sowie die Alkaloidaufnahme von *Dendrobates* spp. aus Myriapoden, Acari und Insekten (Hymenoptera; Coleoptera) zusammen. Hinzu kommt der Transfer von Tetrodotoxin, einem von verschiedenen Bakterien (Vibrionidae) gebildeten, heterozyklischen Guanidin in die Haut des Färberfrosches *Colostethus inguinalis*.

Die Wissenschaftsdisziplin „Chemische Ökologie" ist weit davon entfernt, komplexe Wechselwirkungen in größeren Ökosystemen zu verstehen. Bislang sind mit Erfolg nur Untersuchungen an artenarmen Kleinsystemen durchgeführt worden. Wie die Ausführungen verdeutlichten, sind chemische Wechselbeziehungen jedoch viel komplexer, als man bisher dachte; außerdem ist die Einbeziehung von Mikroorganismen sehr wichtig. Allerdings sind ökologische Wechselbeziehungen bei einigen wenigen Naturstoffen gut bis sehr gut bekannt, ob dies Pyrrolizidinalkaloide oder Cantharidin sind oder ob es sich dabei um den Transfer potenter Gifte durch marine oder terrestrische Nahrungsketten handelt. Es sind in nächster Zeit noch viele neue, spannende Befunde zu erwarten. Der Entomologe, Entomotaxonom, aber auch der Liebhaberentomologe kann hierbei wichtige Beiträge leisten, denn die Diversität bekommt er am ehesten in den Griff. Allerdings muss er sich gleichzeitig gründlich in Chemie, Biochemie, Mikrobiologie und Molekularbiologie einarbeiten, damit er im Vergleich zu Vertretern anderer Wissenschaftsdisziplinen nicht abseits stehen bleibt.

Danksagung

Frau E. HELLDÖRFER (Bayreuth) bin ich für die Anfertigung der Tuschezeichnungen besonders dankbar. Für ihre Mithilfe bin ich Frau A. KIRPAL (Bayreuth) und Frau E. RUMMEL (Bayreuth) zu großem Dank verpflichtet. Für die kritische Durchsicht des Manuskripts danke ich Frau B. DETTNER (Bayreuth) und Herrn Dipl. Chem. F. DETTNER (Berlin). Weiterhin bin ich Herrn Prof. Dr. H. GREVEN (Universität Düsseldorf) sowie zwei Gutachtern für zahlreiche hilfreiche Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge des Manuskripts dankbar. Schließlich danke ich den Organisatoren des Westdeutschen Entomologentags 2006, Herrn Prof. Dr. H. GREVEN (Universität Düsseldorf) und Dr. N. LENZ (Löbbecke-Museum Düsseldorf), für die Einladung zu diesem Vortrag.

Literatur

BARFORD, D. (1996): Molecular mechanisms of the protein/threonine phosphatases. Trends in Biochemical Science 21: 407-412.

BARTRAM, S., BOLAND, W. (2001): Chemistry and ecology of toxic birds. ChemBioChem 2: 809-811.

BETTINI, S. (Hrsg., 1978): Arthropod venoms. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Vol. 48. Springer Verlag; Berlin.

BLUM, M.S. (1981): Chemical defences of arthropods. Academic Press; New York.

BOPPRÉ, M. (1984): Redefining "pharmacophagy". Journal of Chemical Ecology 10: 1151-1154.

BOPPRÉ, M. (1995): Pharmakophagie: Drogen, Sex und Schmetterlinge. Biologie in unserer Zeit 25: 8-17.

CLARK, V., RAXWORTHY, C.J., RAKOTOMALALA, V., SIERWALD, P., & FISHER, B.L. (2005): Convergent evolution of chemical defence poison frogs and arthropod prey between Madagascar and the neotropics. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102: 11617-11622.

DALY, J.W., GARRAFFO, H.M., & SPANDE, T.F. (1999): Alkaloids from amphibian skin. S. 1-161 in: PELLETIER, S.W. (Hrsg): Alkaloids: chemical and biological perspectives. Pergamon; New York.

DALY, J.W., GARRAFFO, H.M., SPANDE, T.F., CLARK, V.C., MA, J., ZIFFER, H., & COVER, J.F. (2003): Evidence for an enantioselective pumiliotoxin 7-hydroxylase in dendrobatid poison frogs of the genus *Dendrobates*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100: 11092-11097.

DANNEFELSER, B., & LEDER, K. (1999): Amphibien wehren sich (mit) ihrer Haut. Unterricht Biologie 242/23: 38-44.

Delfino, G. (1991): Ultrastructural aspects of venom secretion in anuran cutaneous glands. S. 777-802 in: Tu, A.T. (ed.): Handbook of natural toxins, Vol. 5. M. Dekker; New York.

Deml, R., & Dettner, K. (2003). Comparative morphology and secretion chemistry of the scoli in caterpillars of *Hyalophora cecropia*. Naturwissenschaften 90: 460-463.

Dettner, K. (1987): Chemosystematics and evolution of beetle chemical defences. Annual Revue of Entomology 32: 17-48.

Dettner, K. (1993): Defensive secretions and exocrine glands in free-living staphylinid beetles – its bearing on phylogeny (Coleoptera: Staphylinidae). Biochemical Systematic and Ecology 21: 143-162.

Dettner, K. (1997): Inter- and intraspecific transfer of toxic insect compound cantharidin. S. 115-145 in: Dettner K, Bauer G,. Völkl, W. (Hrsg.): Ecological studies, Vol. 130. Springer Verlag; Berlin.

Dettner, K., Bauer, G., & Völkl, W. (1997): Evolutionary patterns and driving forces in vertical food web interactions. S. 337-377 in: Dettner K, Bauer G,. Völkl, W. (Hrsg.): Ecological studies, Vol. 130. Springer Verlag; Berlin.

Dettner, K, & Peters, W. (2003): Lehrbuch der Entomologie. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag; Heidelberg, Berlin.

Dettner, K., Schramm, S., Seidl, V., Klemm, K., Gäde, G., Fietz, O., & Boland, W. (2003): Occurrence of terpene anhydride Palasonin and Palasoninimide in blister beetle *Hycleus lunata* (Coleoptera: Meloidae). Biochemical Systematic and Ecology 31: 203-205.

Donnelly, M.A. (1991): Feeding patterns of the strawberry poison Frog, *Dendrobates pumilio* (Anura: Dendrobatidae). Copeia 1991: 723-730.

Droege, G. (1984): Das Imkerbuch. VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag; Berlin.

Duffey, S.S. (1976): Arthropod allomones: chemical effronteries and antagonists. S. 323-394 in: Proceedings of the 15th International Congress of Entomology Washington D.C. College Park; Maryland.

Dumbacher; J.P., Beehler, B.M., Spande, T.F., Garraffo, H.M., & Daly, J.W. (1992): Homobatrachotoxin in the genus *Pitohui*: chemical defence in birds? Science 258: 799-801.

Dumbacher J.P., Spande, T.F., & Daly, J.W. (2000): Batrachotoxin alkaloids from passerine birds: A second toxic bird genus (*Ifrita kowaldi*) from New Guinea. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97: 12970-12975.

Dumbacher, J.P., Wako, A., Derrickson, S.R., Samuelson, A., Spande, T.F., Daly, J.W. (2004): Melyrid beetles (*Choresine*): A putative source for the batrachotoxin alkaloids found in poison-dart frogs and toxic passerine birds. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101: 15857-15860.

Edmunds, M. (1974): Defence in animals. Longman; Harlow.

Eisner, T. (1970): Chemical defence against predation in arthropods. S. 157-217 in: E. Sondheimer, E., & Simeone, J.B. (Hrsg.): Chemical ecology. Academic Press; New York.

Eisner, T. (2003): For love of insects. Belknap Press of Harvard University Press; Cambridge (Mass).

Eisner, T., Conner, J., Carrel, J.E., McCormick, J.P., Slagle, A.J., Gans, C., & O'Reilly, J.C. (1990): Systemic retention of ingested Cantharidin by frogs. Chemoecology 1: 57-62.

Eisner, T., Eisner, M., & Siegler, M. (2005): Secret weapons. Belknap Press of Harvard University Press; Cambridge (Mass.).

Engel, C. (2005): Wild Health – Gesundheit aus der Wildnis. Animal Learn Verlag; Bernau.

Evans, D.L., & Schmidt, J.O. (1990): Insect defences. State University of New York Press; Albany.

Feld, B., Pasteels, J., & Boland, W. (2001): *Phaedon cochleariae* and *Gastrophysa viridula* (Coleoptera : Chrysomelidae) produce defensive iridoid monoterpenes *de novo* and are able to sequester glycosidically bound terpenoid precursors. Chemoecology 11: 191-198.

Fox, H. (1994): The structure of the integument. S. 1-32 in: Heatwole, H. (Hrsg.): Amphibian Biology, Vol. 1. The integument. Surrey Beatty; Sydney.

Francke, W., & Dettner, K. (2005): Chemical signalling in beetles. Topics in Current Chemistry 240: 85-166.

Frank, J., & Dettner, K. (2001): Attraction of the fungus gnat *Bradysia optata* to Cantharidin. Entomologia Expermintalis Applicata 100: 261-266.

FRANK, J.H., & KANAMITSU, K. (1987): *Paederus* sensu lato (Coleoptera: Staphylinidae): Natural history and medical importance. Journal of Medical Entomology 24: 155-191.

FREDENHAGEN, A. TAMURA, S.Y., KENNY, P.T., KOMURA, H., NAYA, Y., NAKANISHI, K., NISHIYAMA, K., SUGIURA, M., & KITA, H. (1987): Andrimid, a new peptide antibiotic produced by an intracellular bacterial symbiont isolated from a brown planthopper. Journal of the American Chemical Society 109: 4409-4411.

FREIBERG, C., BRUNNER, N.A., SCHIFFER, G., LAMPE, T., POHLMANN, J., BRANDS, M., RAABE, M., HÄBICH, D., & ZIEGELBAUER, K. (2004): Identification and characterization of the first class of potent bacterial acetyl-CoA carboxylase inhibitors with antibacterial activity. Journal of Biological Chemistry 279: 26066-26073.

GEBHARDT, K., SCHIMANA, J., MÜLLER, J., FIEDLER, H-P., KALLENBORN, H., HOLZENKÄMPFER, M., KRASTEL, P., ZEECK, A., VATER, J., HÖLTZEL, A., SCHMID, D.G., RHEINHEIMER, J., & DETTNER, K. (2002): Screening for biologically active metabolites with endosymbiontic bacilli isolated from arthropods. FEMS Microbiology Letters 217: 199-205.

HABERMEHL, G.G. (1987): Gift-Tiere und ihre Waffen. 4. Auflage. Springer Verlag; Berlin.

HARTMANN, T. (2004): Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects: a case study in chemical ecology. Planta 219: 1-4.

HEMP, C. (2001): Ethnozoological research on invertebrates on Mt. Kilimanjaro, Tanzania. Ecotropica 7: 139-149.

HILKER, M., & MEINERS, T. (2002): Chemoecology of insect eggs and egg deposition. Blackwell; Berlin.

HOLZ, C., STREIL, G., DETTNER, K., DÜTEMEYER, J., & BOLAND, W. (1994): Intersexual transfer of a toxic terpenoid during copulation and its paternal allocation to developmental stages. Zeitschrift für Naturforschung 49c: 856-864.

HOPPE, H.A. (1977): Tierische Drogen. S. 247-326 in: HOPPE, H.A. (Hrsg.): Drogenkunde, Band 2. 8. Auflage. De Gruyter; Berlin.

HUTCHINSON, D.A., MORI, A., SAVITZKY, A.H., BURGHARDT, G.M., WU, X., MEINWALD, J., & SCHROEDER, F. (2007): Dietary sequestration of defensive steroids in nuchal glands of the asian snake *Rhabdophis tigrinus*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 104: 2265-2270.

IRWIN, M.E,. & KAMPMEIER, G.E. (2003): Commercial products from insects. S. 251-260 in: RESH, V.H., & CARDÉ, R.T. (Hrsg.): Encyclopedia of insects. Academic Press; Amsterdam.

KELLNER, R.L.L. (2002): Molecular identification of an endosymbiontic bacterium associated with pederin biosynthesis in *Paederus sabaeus* (Coleoptera: Staphylinidae). Insect Biochemistry & Molecular Biology 32: 389-395.

KELLNER,R.L.L., & DETTNER, K. (1996a): Differential efficacy of toxic pederin in deterring potential arthropod predators of *Paederus* offspring (Coleoptera: Staphylinidae). Oecologia 107: 293-300.

KELLNER, R.L., & DETTNER, K. (1996b): Allocation of pederin during the lifetime of *Paederus* rove beetles (Coleoptera: Staphylinidae): Evidence for a polymorphism of a hemolymph toxin. Journal of Chemical Ecology 21: 1719-1733.

KENNY, P.T.M., TAMURA, S.Y., FREDENHAGEN, A., NAYA, Y., NAKANISHI, K., NISHIYAMA, K., SUGIURA, M., KITA, H., & KOMURA, H. (1989): Symbiotic micro-organisms of mnsects: a potential new source for biologically active substances. Pesticid Science 27: 117-131

KUHN, J., PETTERSSON, E.M, FELD, B., BURSE, A., TERMONIA, A., PASTEELS, J.M., & BOLAND, W. (2004): Selective transport systems mediate sequestration of plant glucosides in leaf beetles: a molecular basis for adaptation and evolution. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101: 13808-13813.

LAURENT, P., BRAEKMAN, J.C., DALOZE, D. (2005): Insect chemical defence. Topics in Current Chemistry 240: 167-229.

LIU, X-H., BLAZSEK, I., COMISSO, M., LEGRAS, S., MARION, S., QUITTET, P., ANJO, A., WANG, G.-S., MISSET, J.L. (1995): Effects of Norcantharidin, a protein phosphatase Typwe-2A Inhibitor, on the growth of normal and malignant haemopoietic cells. European Journal of Cancer 31A: 953-963.

LUMPKIN, S. (2001): Quailing from quail. Zoo-Goer 30: 1-2.

MCCORMICK, J.P., & CARREL, J.E. (1987): Cantharidin biosynthesis and function in meloid beet-

les. S. 307-350 in: Prestwich, G.D., & Blomquist, G.J. (Hrsg.): Pheromone biochemistry. Academic Press; New York.

Mebs, D. (2000): Gifttiere. 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; Stuttgart.

Mebs, D. (2004): Die Gifte der Dendrobatiden. S. 137-154 in: Schmidt, W., & Henkel, W.F. (Hrsg.): Praxisratgeber Pfeilgiftfrösche. Edition Chimaira; Frankfurt a. M.

Needham, J., Kelly, M.T., Ishige, M., & Andersen, R.J. (1994): Andrimid and moiramides A-C, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium *Pseudomonas fluorescens:* structure elucidation and biosynthesis. Journal of Organic Chemistry 59: 2058-2063.

Oclarit, M., Okada, H., Ohta, S., Kaminura, K., Jamaoka, J., Iizuka, T., Miyashiro, S., & Ikegami, S. (1994): Anti-*Bacillus* substance in the marine sponge, *Hyatella* species, produced by an associated *Vibrio* species bacterium. Microbios 78: 7-16.

Paré, P.W., Alborn, H.T., & Tumlinson, J.H. (1998): Concerted biosynthesis of an insect elicitor of plant volatiles. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95: 13971-13975.

Peterson, S.C., Johnson, N.D., &, Leguyader, J.L. (1987): Defensive regurgitation of allelochemicals derived from host cyanogenesis by eastern tent caterpillars. Ecology 68: 1268-1272.

Piel, J. (2002): A polyketide synthase-peptide synthetase gene cluster from an uncultured bacterial symbiont of *Paederus* beetles. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99: 14002-14007.

Piel, J. (2006): Bacterial symbionts: prospects for the sustainable production of invertebrate-derived pharmaceuticals. Current Medical Chemistry 13: 39-50.

Saporito, R.A., Garraffo, H.M., Donnelly, M.A., Edwards, A.L., Longino, J.T.,& Daly, J.W. (2004): Formicine ants: an arthropod source for the pumiliotoxin alkaloids of dendrobatid poison frogs. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101: 8045-8050.

Schildknecht, H. (1976): Chemische Ökologie – ein Kapitel moderner Naturstoffchemie. Angewandte Chemie 88: 235-243.

Schlörke, O., Krastel. P., Müller, I., Usón, I., Dettner, K., & Zeeck, A. (2002): Structure and biosynthesis of Cetoniacytone A, a cytotoxic Aminocarba sugar produced by an endosymbiontic *Actinomyces*. The Journal of Antibiotics 55: 635-642.

Schneider, K. (2005): Feeding biology and diversity of oribatid mites (Oribatida, Acari). Dissertation; TU Darmstadt.

Schoonhoven, L.M., van Loon, J.J.A., & Dicke, M. (2005): Insect-plant biology. 2nd Edition. Oxford University Press; Oxford.

Schütz, C., & Dettner, K. (1992): Cantharidinsecretion by elytral notches of male anthicid species (Coleoptera: Anthicidae). Zeitschrift für Naturforschung 47c: 290-299.

Schultz, S. (2004): The chemistry of pheromones and other semiochemicals I. Topics in Current Chemistry 239: 1-239.

Schultz, S. (2005): The chemistry of pheromones and other semiochemicals II. Topics in Current Chemistry 240: 1-333.

Schweppe, H. (1993): Handbuch der Naturfarbstoffe. Nikol; Hamburg.

Spiteller, D., Dettner, K., & Boland, W. (2000): Gut bacteria may involved in interactions between pants, herbivores and their predators: microbial biosynthesis of N-Acylglutamine surfactants as elicitors of plant volatiles. Biological Chemistry 381: 755-762.

Stamp, N.E., & Casey, T.M. (1993): Caterpillars: ecological and evolutionary constraints on foraging. Springer Verlag; Berlin.

Steudel, C. (1997): Das Tier im Tiegel – Angewandte Zoologie in Handwerk und Kunst. Hessisches Landesmuseum; Darmstadt.

Takada, W., Sakata, T., Shimano, S., Enami, Y., Mori, N., Nishida, R., & Kuwahara, J. (2005): Scheloribatid mites as the source of pumiliotoxins in dendrobatid frogs. Journal of Chemical Ecology 31: 2403-2415.

Vézien, M. (1861): Note sur la cystide cantharidienne par l'ingestion de grenouilles qui sont nourries de coléoptères vésicants. Recueil de Mémoires de Medicine de Chirurgie et de Pharmacie Militaires 4: 457-460.

Walter, W.G. (1989): Antitumor Imide derivatives of 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dimethyl-2,3-dicarboxylic acid. Journal of Pharmacological Science 78: 66-67.

Wang, G.S. (1989): Medical uses of *Mylabris* in ancient China and recent studies. Journal of Ethnopharmacology 26: 147-162.

WEIDNER, H. (1990): Die nutzbaren Insekten. W. Siegel-Stiftung; Hof.

WINK, M., & WITTE, L. (1991): Storage of Quinolizidine alkaloids in *Macrosiphum albifrons* and *Aphis genistae* (Homoptera: Aphididae). Entomologia Generalis 15: 237-254.

WITZ, B.W. (1990): Antipredator mechanisms in arthropods: a twenty year literature survey. Florida Entomologist 73: 71-99.

ZIMMER, M.M., FRANK, J., BARKER. J.H., & BECKER, H. (2006): Effect of extracts from the Chinese and European mole cricket on wound epithelialization and neovascularization: in vivo studies in the hairless mouse ear wound model. Wound Repair and Regeneration 14: 142-151.

Prof. Dr. Konrad Dettner
Lehrstuhl für Tierökologie II
Universität Bayreuth
D- 95440 Bayreuth
E-Mail: k.dettner@uni-bayreuth.de

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Entomologie heute

Jahr/Year: 2007

Band/Volume: 19

Autor(en)/Author(s): Dettner Konrad

Artikel/Article: Gifte und Pharmaka aus Insekten - ihre Herkunft, Wirkung und ökologische Bedeutung. Toxins and Pharmaceuticals from Insects - their Origin, Activity and Ecological Significance 3-28