

Bienengift

Stefan Bogdanov
Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung
Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, Liebefeld, CH-3003 Bern

Selbstlos wehrt die Biene ihre Feinde ab: Sie sticht zu und injiziert ihnen ein Gift (mit einem Stich werden ca. - ca. 0.1 mg Bienengift, bezogen auf die Trockensubstanz eingespritzt). War der Feind ein Mensch oder ein Säugetier mit elastischer Haut, dann bleibt der Stachel mitsamt dem Stechapparat in der Haut stecken. Die Biene selbst stirbt nach 2-3 Tagen.



Abb.1 Photo U. Müller

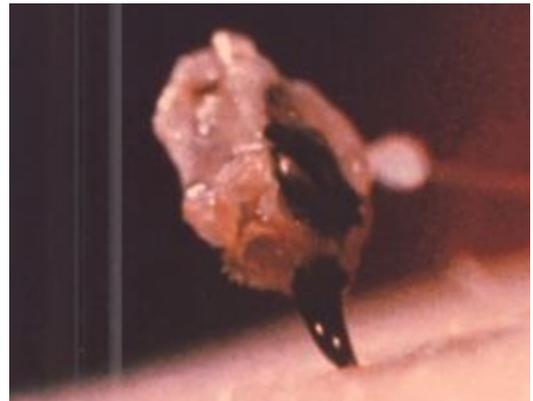


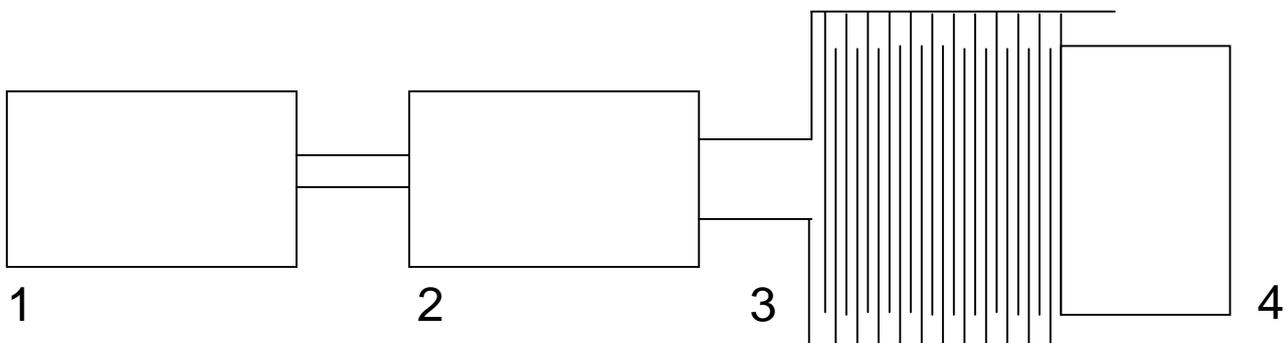
Abb.2 Photo U. Müller

Abb. 1 und 2: Biene sticht in menschliche Haut: ganze Biene (Abb.1) und Stachelnaufnahme (Abb.2).

Produktion und Ernte des Bienengifts

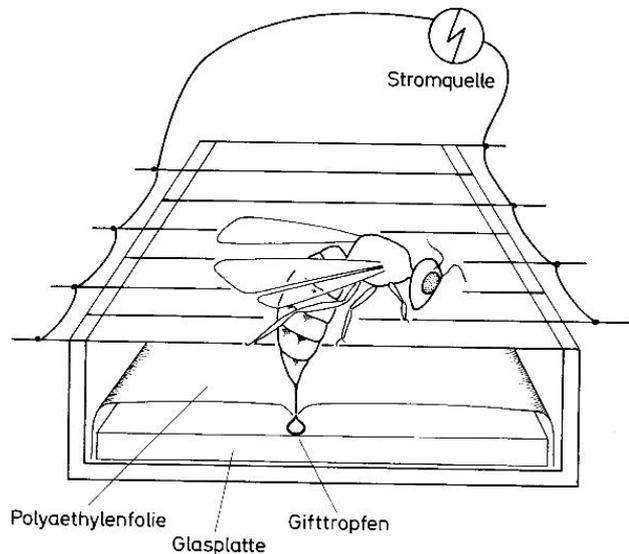
Die Bienen produzieren das Bienengift in den Giftdrüsen ihres Stachelapparats. Die Giftdrüsen 3-tägiger Bienen beginnen Bienengift zu produzieren, bei 2-3-wöchigen Bienen ist die maximale Produktionsrate erreicht. Bei älteren Bienen wird die Bienengiftproduktion kleiner (Dotimas, Hider). Die Bienengiftmenge ist maximal in Frühling und Sommer, d.h. während der Bienenzeit. Eine Biene produziert im Durchschnitt 0.15 mg Bienengift (bezogen auf die Trockensubstanz), das sie zum Einsatz bereit hält. Es ist sehr schwierig, Bienengift von einzelnen Bienen zu gewinnen, weil nur ganz wenig Bienengift gewonnen werden kann. Grössere Mengen Bienengift werden durch eine spezielle Sammeltechnik, gewonnen (siehe Abb. 3-5).

Anordnung der verschiedenen Komponenten beim Bienengiftsammeln (Schema nach Müller, 1988)



Die meisten käuflichen Geräte bestehen aus 4 Teilen:

- 1 Batterie oder Akkumulator
- 2 Gerät zum Transformieren von Gleich- zu Wechselstrom, bei dem auch Impulsfrequenz und Impulsdauer eingestellt werden können.
- 3 und 4: Kollektorrahmen bestehend aus elektrischem Drahtnetz (3), Glasplatte (4) und einer dünnen Polyäthylenmembran, die dazwischen gespannt wird. Je nach Konstruktion kann der Kollektorrahmen die Grösse einer Wabe haben und ausserhalb, aber auch im Bienenkasten aufgestellt werden. Die Bienen kommen mit dem elektrisch geladenen Gitter im Kontakt, werden durch den Wechselstrom gereizt, stechen durch die Membran hindurch und spritzen ihr Gift auf die Glasplatte, die sich dahinter befindet. Die Glasplatten werden in einem dunklen, gut ventilierten Zimmer während einem Tag getrocknet. Das trockene Bienengift wird vom Glas gekratzt und in ein dunkles Gefäss abgefüllt. Das Bienengift kann einige Tage bei 0-5°C gelagert werden, bevor es zur Erhaltung der optimalen Qualität bei -20°C aufbewahrt wird. Es kann einige Jahre ohne Aktivitätsverlust gelagert werden. Für die Anwendung von Bienengift in der Apitherapie wird meistens rohes lyophilisiertes Bienengift verwendet. In der Allergologie wird speziell gereinigtes Bienengift verwendet.



Schema nach U.Müller, 1988

Die Technik des Bienengiftsammelns durch Elektroschock wurde zum ersten Mal von Markovic und Mollnar (1954) beschrieben. Es gibt verschiedene Modelle und Einrichtungen, (Benton et al. 1963, Nowotnick, 1992, Nentshev, 1995, Krivtsov, 1995 Fakhimzadeh 1998, und Simic 1998). Die Bedingungen für das Sammeln von Bienengift variiert bei den verschiedenen Autoren: Spannung 24-30 V, Impulsdauer von 2-3 Sekunden, Pause von 3-6 Sekunden und Impulsfrequenz von 50 bis 1000 Hz. Die Bienen werden beim Sammeln nicht verletzt. Nach 3 Stunden Sammeln kann ca. 150 mg trockenes Bienengift gewonnen werden. Wird von April bis Oktober 3-4 Mal pro Monat während 3 Stunden gesammelt, kann ca. 4 g trockenes Bienengift geerntet werden (Krivtsov, 1995). Dabei wird aber die Bruttätigkeit und der Honigertrag um ca. 10-15 % erniedrigt. Wenn weniger häufig gesammelt wird, (ca. 3-4 Mal pro Saison), dann wird die Bienenleistung nicht beeinträchtigt.

Bienengift wird in erster Linie in Osteuropa, im Fernen Osten und in Nord- und Süd-Amerika produziert. In der Schweiz gibt es keine kommerzielle Bienengiftproduktion. Es ist nicht bekannt, wieviel Bienengift weltweit produziert wird. Für spezielle Anwendungen in Medizin und Biologie können einzelne aktive Bestandteile des Bienengifts mit chromatographischen Trennverfahren (Dotimas, Hider, 1987) oder mit modernen molekulargenetische Techniken (Müller, 1997) gewonnen werden.

Zusammensetzung des Bienengifts und Qualitätsanforderungen

Das frisch ausgeschiedene Bienengift ist eine sirupähnliche gelblich opaleszierende Flüssigkeit. Der Geschmack ist bitter, der Geruch honigähnlich und der pH sauer (zwischen 4,5 und 5,5). Der Wassergehalt von Bienengift variiert zwischen 55 und 70 %.

Das Bienengift ist ein äusserst komplexes Gemisch, das zum grössten Teil (80%) aus Eiweissen besteht. Die Eiweisse sind entweder gross- (Proteine) oder klein-molekular (Peptide). Die wichtigsten kleinmolekularen Verbindungen sind die biogenen Amine und die Alarm Pheromone.

Tab. 1. Inhaltsstoffe des Bienengiftes

Substanz	Menge in %	Substanz	Menge in %
<i>Proteine</i>		<i>Biogene Amine</i>	
Phospholipase A	10-12	Histamin	0.5-2
Hyaluronidase	1-3	Dopamin	0.2-1
Phosphatase, Glucosidase	1-2	Noradrenalin	0.1-0.5
<i>Peptide</i>		<i>Zucker (Glucose, Fructose)</i>	2
Melittin	50-55	<i>Phospholipide</i>	5
Secapin, MCD-Peptid	1.5-4	<i>Aminosäuren</i>	
Tertiapamin, Apamin, Procamin	2-5	<i>Flüchtige Substanzen (Pheromone)</i>	4-8
Andere kleine Peptide	13-15	<i>Mineralstoffe</i>	3-4

Angaben nach Dotimas, Hider (1987) und Skenderov, Ivanov (1983), bezogen auf die Trockensubstanz.

Der wichtigste Faktor für die optimale Qualität von Bienengift ist die richtige Ernte (siehe oben), Verunreinigungen mit Pollen, Honig und anderen Bienenvolkbestandteilen müssen vermieden werden. Es existiert noch keine internationale Norm für die Qualität von Bienengift. Die in Kasten gezeigte Norm wird bei Produktions- und Pharmabetrieben gebraucht.

Qualitätsnorm für Bienengift (nach Skenderov und Ivanov, 1983 und Müller, 1988)

Qualitätskriterien	Anforderung
Organoleptische Eigenschaften:	typisch
2 % Bienengiftlösung:	Extinktion bei 420 nm kleiner als 0.55
Wassergehalt:	kleiner als 2 %
Wasserunlösliche Substanzen	kleiner als 0,8 %
Zucker	kleiner als 6,5 %
biologische Aktivität von Hyaluronidase, Phospholipase, Melittin, Protease-Hemmer	entsprechen
Radioimmunotests	entsprechen
Toxizität	LD ₅₀ 3,7 ± 0,6 mg/kg*

* - LD₅₀ – Die Dosis, bei welcher nach intravenöser Einspritzung 50 % der Mäuse überleben.

Wirkungen und Anwendungen

Es gibt kein anderes Bienenprodukt mit so vielfältigen biologischen Wirkungen. Es ist auch das Bienenprodukt, das in der biologischen und medizinischen Forschung weitaus am intensivsten erforscht ist. Weltweit ist es auch das Produkt, das bei der Schulmedizin am meisten Anerkennung genießt. Bienengift oder seine Komponenten werden in der Apitherapie, in der Allergologie (Müller, 1998) und auch in der experimentellen Biologie verwendet (z.B. Bkaly, 1997). In den USA versteht man unter Apitherapie in erster Linie Therapie mit Bienengift. Die verschiedenen

biologischen und pharmakologischen Wirkungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die toxischen Wirkungen werden im nächsten Abschnitt besprochen. Für Details und weitere Literaturangaben siehe Skenderov, Ivanov, 1983, Banks, Shipolini, 1986, Dotimas, Hider, 1987. Die biologischen Wirkungen des Bienengifts sind vielfältig und zum Teil gegensätzlich. Um spezifische biologische Wirkungen zu erzielen, müssen einzelne Bienengiftkomponenten eingesetzt werden. Wie bei vielen wirksamen Medikamenten, gilt besonders auch beim Bienengift „Keine therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung“. Im Vergleich zur Wirkung der Einzelkomponenten, hat das rohe Bienengift eine viel kleinere Toxizität (Skenderov, Ivanov, 1983). Einzelne Bienengiftkomponenten wirken toxisch wenn die Anwendungsdosis 20-50 Mal höher, Bienengift jedoch 200-500 Mal höher als die therapeutische Dosis ist.

Tab. 2 Biologische Wirkungen von Bienengift und seinen Komponenten

Komponente	Wirkung
Melittin	Biologisch aktives Peptid, wichtigster Wirkstoff, höhere Dosen lösen Entzündung, Schmerz und Bronchospasmen aus, senken Blutdruck und hemmen die Blutgerinnung, antibakteriell wirksam, immunsupressorisch, strahlenschützend, wirken auf Zentralnervensystem, kleine Dosen sind entzündungshemmend. Ausgeprägte Zytotoxizität, Hamolyse.
Phospholipase A_2	Enzym, zerstört Phospholipide und löst dadurch die Zellmembran der Blutkörperchen auf, senkt Blutdruck und hemmt die Blutgerinnung, stärkstes Allergen und deshalb schädlichster Bestandteil des Bienengifts.
Hyaluronidase	Enzym, ermöglicht das weitere Eindringen des Giftes ins Gewebe, erweitert die Blutgefäße und erhöht ihre Durchlässigkeit, so dass es zu vermehrter Durchblutung kommt, Allergen.
Saure Phosphatase	Allergen
Apamin	biologisch aktives Peptid, Nervengift, stimuliert die Freisetzung von körpereigenem Cortison und wirkt entzündungshemmend, erhöht die Abwehrbereitschaft, Immunosupressor
MCD (mast cell degranulating-)	Peptid, wirkt ähnlich wie Apamin, setzt biogene Amine aus Mastzellen frei und verursacht Schmerzen
Protease-Hemmer	hemmen die Aktivität verschiedener Proteasen wie Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Thrombin u.a., entzündungshemmend, blutstillend.
Adolapin	Entzündungshemmend, antirheumatisch, schmerzlindernd
Histamin	erweitert die Blutgefäße und erhöht die Durchlässigkeit der kleinsten Gefäße (Kapillaren); allergen
Dopamin, Nor-Adrenalin	Neurotransmitter, die vielfältig auf Verhalten und Physiologie wirken
Alarmpheromone	lösen die Alarmbereitschaft des Bienenvolkes aus
Ganzes Bienengift*	Herz schlägt stärker, Atmung vermindert, hemmt Gefäßhyaluronidase, Verminderung der Wirkung von toxischen entzündungsauslösenden Substanzen, vermindert den Cholesterinspiegel, therapeutische Breite viel grösser als die der Einzelkomponenten.

* - nur Wirkungen, welche nicht auf die Einzelkomponenten zurückgeführt werden

Zusammenstellung nach Angaben von Dotimas, Hider (1987) und Skenderov, Ivanov (1983)

Reaktionen auf Bienenstiche und Bienengiftallergie

Bienenstiche bei normalen Personen

Die auffallendste biologische Wirkung des Bienengifts für den Menschen ist die schmerzhafte lokale Entzündung, die mit dem Bienenstich verbunden ist.

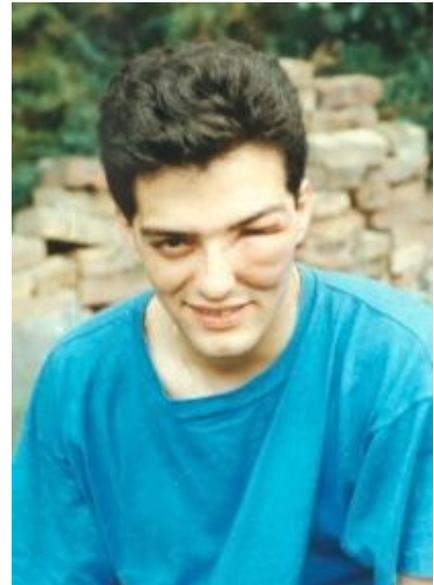
Was tun nach einem Bienenstich? Normalerweise treten nach einem Bienenstich „nur“ starke Schwellungen an der Einstichstelle auf. Diese können sofort durch allgemeine Massnahmen behandelt werden (siehe Kasten).

Die Gefahr bedrohlicher toxischer Reaktionen besteht ab ca. 50 Stichen bei Kindern und ab 100-500 Stichen bei Erwachsenen. In diesem Fall müssen die Patienten hospitalisiert werden.

Gefährliche Stiche am Auge und Mund

Stiche in der Umgebung der Augen, an der Schläfe oder ins Auge selbst sind immer gefährlich und erfordern deshalb - und nicht zuletzt auch wegen der starken Schmerzen und Schwellung - sofortige ärztliche Hilfe. Zur Sofortbehandlung spült man das Auge mit reichlich kaltem klarem Wasser, bis der Schmerz nachlässt.

Besonders gefährlich sind Stiche in die Zunge oder in den Schlund. Wegen der raschen Anschwellung der Schleimhaut droht in kürzester Zeit der Erstickungstod. Hier kann nur der unverzüglich zu rufende Notarzt helfen. Bis zu seinem Eintreffen lutscht man Eiswürfel oder gibt schluckweise eisgekühlte Getränke, damit sich die Schwellung nicht zu rasch ausbreitet.



(Photo U. Müller)

Abb. 3: Stich in die Augengegend

Hilfe beim Bienenstich

Stachel entfernen: Wenn die Biene einen Menschen gestochen hat, bleibt ihr Stachel mit der Giftblase in der Haut stecken. Er muss als erstes entfernt werden. Dazu wird der Stachel seitlich mit dem Fingernagel herausgewischt. Nie mit beiden Fingern anfassen, damit sich die Giftblase nicht vollends ins Gewebe entleert.

Kühlen: Danach kühlt man die brennende, juckende und schmerzende Einstichstelle durch kalte Umschläge mit Essigwasser (1 Teil Essig auf 2 Teile Wasser), „Coldpacks“ oder Eiswürfel, Kältespray oder Alkohol. Auch die Auflage von frischen Zwiebelscheiben oder Propolis-Tinktur kann helfen. Die betroffene Körperstelle ruhig stellen und womöglich hochlagern.

Arztbesuch: Treten grössere Schwellungen, stärkere Schmerzen oder in den Tagen danach rote Streifen unter der Haut auf, muss der Arzt aufgesucht werden. Normalerweise lassen die Beschwerden rasch (nach 1 - 3 Tagen) nach, und der Einstich heilt schnell.

(Müller 1988)

Vor Haftpflichtansprüchen bei Bienenstichen schützt sich der Bienenhalter durch die im Abonnement der Schweiz. Bienen-Zeitung eingeschlossene Haftpflichtversicherung.

Bienenstiche und Bienengiftallergie

Besonders gefährlich sind Bienenstiche für allergische Personen. Ca. 5 % der schweizerischen Bevölkerung reagieren allergisch auf Insektenstiche von Bienen, Wespen, Hornissen oder Hummeln (Müller, 1998). Es gibt verschiedene Schweregrade der allergischen Reaktion wobei im Extremfall ein Bienenstich zum Tod führen kann. Im Durchschnitt sterben in der Schweiz jedes Jahr 1-2 Personen an den Folgen eines Bienen-, bzw. eines Wespenstichs (Sasvary, Müller, 1994). Imker sind Bienenstichen besonders ausgesetzt. Die Entwicklung einer Bienengiftallergie bei Imkern ist wahrscheinlicher, wenn Imker weniger häufig gestochen werden. Imker mit mehr als 200 Stichen jährlich entwickeln praktisch nie eine Allergie (Eich-Wanger und Müller, 1998).

Bei den allergischen Reaktionen gegen Bienenstiche unterscheidet man zwischen schweren Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen:

Schwere Lokalreaktionen: Bei einem Stich bleibt die Rötung nicht lokal, sondern dehnt sich aus oder erfasst ganze Extremitäten. Diese Schwellungen können sehr schmerzhaft sein und längere Zeit andauern (mehr als 24 Stunden).

Allgemeine Reaktionen: Die ersten Symptome treten meist wenige Minuten nach dem Stich auf. Die Hauptsymptome sind Rötungen und Juckreiz. Sie können von Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, Atemnot, sowie starke Schwellungen im Gesicht begleitet sein. Schlimmstenfalls droht der akute lebensgefährliche Kreislaufzusammenbruch - der anaphylaktische Schock.

Alle Bienengiftallergiker müssen mit Notfallsmedikamenten ausgerüstet sein, welche ihnen der Arzt zusammengestellt hat (siehe Kasten). Läuft die allergische Reaktion auf einen Bienenstich nicht ganz so schnell ab, reicht die Zeit, einen Arzt aufzusuchen. Da die Symptome schwerer allergischer Reaktionen innert Minuten auftreten, muss ein Medikament mit raschem Wirkungseintritt verabreicht werden (siehe Kasten).

Notfalltherapie von Bienengiftallergikern

- Nach Bienenstich Tabletten, die der Arzt zusammengestellt hat, sofort einnehmen.
- Adrenalin (Epipen) bereitstellen, bei Eintreten von allgemeinen Reaktionen wie Rötung, rote Schwellungen, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit oder Atemnot sofort intramuskulär oder subkutan applizieren.
- Der Notarzt muss beim geringsten Verdacht auf eine allgemeine Reaktion sofort gerufen werden, um Komplikationen, im Extremfall einen tödlichen Ausgang, zu verhüten.
- Zur Soforthilfe (bis zur fachlichen Behandlung) wird der Schockpatient flach gelagert und warm zugedeckt. Tritt ein Herz- und Atemstillstand ein, müssen Mund-zu-Mund Beatmung und Herzmassage bis zum Eintreffen des Arztes durchgeführt werden - aber nur von Personen, die dies in einem Erste-Hilfe-Kurs erlernt haben. Alle weiteren Massnahmen ergreift der Notarzt.

Nach Müller 1988 und Reimers und Müller, 1998

Desensibilisierung

Personen mit Bienengiftallergie können sich gegen das Gift desensibilisieren lassen. An allen Universitätspitälern der Schweiz kann eine Desensibilisierung durchgeführt werden. Führend auf dem Gebiet der Desensibilisierung gegen Insektenstiche ist die Medizinische Klinik des Zieglerspitals, Bern, Leiter Prof. U. Müller. Der Erfolg einer Desensibilisierung gegen Bienengift liegt bei 80 %, während er bei der Wespengiftallergie ca. 95 % beträgt (Reimers und Müller). Die Durchführung einer sicheren Desensibilisierung erstreckt sich über 3 bis 5 Jahre. Allergischen Imkern wird eine Desensibilisierung unbedingt empfohlen. Im Vergleich zu anderen Bienengiftallergikern zeigten Imkern einen besseren Desensibilisierungserfolg als Nicht-Imker

(Eich-Wanger, Müller, 1998). Ältere, allergische Personen sind bei Bienenstichen besonders gefährdet und sollen sich unbedingt desensibilisieren lassen.

Für ausführliche Informationen über Bienengiftallergie und Desensibilisierung siehe Müller, (1988), die aktuellsten Informationen darüber sind von Reimer und Müller (1998) kurz zusammengefasst. Über Bienengiftallergie bei Imkern siehe Eich-Wanger, Müller, 1998.

Literatur

Banks B.E.C., Shipolini R.A., (1986) Chemistry and pharmacology of honey-bee venom. in: Venoms of the Hymenoptera (Piek, T., Editor). Academic Press, London, 330-416.

Benton A. W., Morse R.A., Stewart J. D. (1963) Venom collection from honey bees, Science 142, 228-230.

Bkaily G., Simaan M., Jaalouk D., Pothier P. (1997) Effect of apamin and melittin on ion channels and intracellular calcium of heart cells, Bee Products. Properties, Applications, and Apitherapy Symposium Tel Aviv, 203-211

Dotimas E.M., Hider R.C., (1987) Honeybee venom, Bee World 68 (2) 51-70.

Eich-Wanger C., Muller U.R., (1998) Bee sting allergy in beekeepers, Clinical and Experimental Allergy 28 (10) 1292-1298

Fakhim-Zadeh K., (1998) Improved device for venom extraction., Bee World 79 (1) 52-56

Krivtsov, N., Lebedev, V. (1995) Bienenprodukte, Niva Verlag, Russland (Russ.)

Markovic, O., Mollnar, (1954) L., Isolation of and determination of bee venom, Chemicke Zvesti, 8, 80-90

Müller U.R., (1988) Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Müller U., Fricker M., Wymann D., Blaser K., Cramer R. (1997) Increased specificity of diagnostic tests with recombinant major bee venom allergen phospholipase A2, Clinical and Experimental Allergy, 27 (8) 915-920

Nencev, P., Pihov, I. and Andonova, S. (1995) Yielding Bee Venom, Videofilm, Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung, 3003 Bern

Nowotnick K., (1992) Bienengift - Anwendung und Gewinnung, Allg. Dtsch. Imkerztg. (4) 12-14.

Reimers A., Müller U. (1998) Bienen- und Wespengiftallergie, Der informierende Arzt, 19, 602-608

Sasvary T., Müller U. (1994) Todesfälle an Insektenstiche in der Schweiz 1978 bis 1987, Schweiz.Med.Wochenschr., 124, 1887-1894

Schmidt J.O und Buchmann, S. (1992) Other products of the Hive, bee venom, in: The Hive and the Honey Bee (Graham, J.M., Editor) Dadant & Sons, Hamilton, IL, 1209-1269.

Simics M., (1998) Commercial bee venom collection, Bee Biz 7, 19-20

Skenderov, S. und Ivanov, T. (1983) Bienenprodukte Zemizdat Verlag, Sofia (Bulg.)