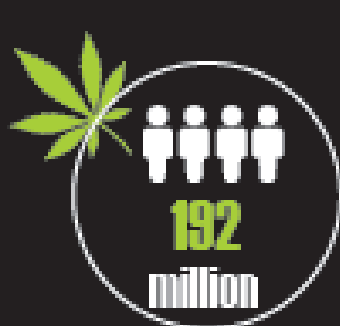
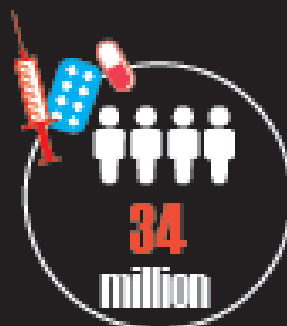


# Trendy v užívání omamných látek

## Number of past-year users in 2016



cannabis



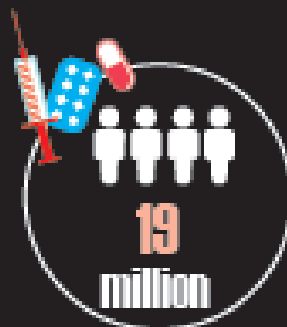
opioids



amphetamines and  
prescription stimulants



"ecstasy"

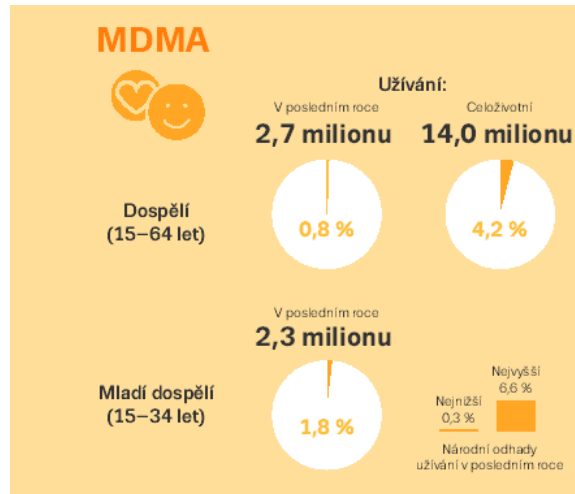
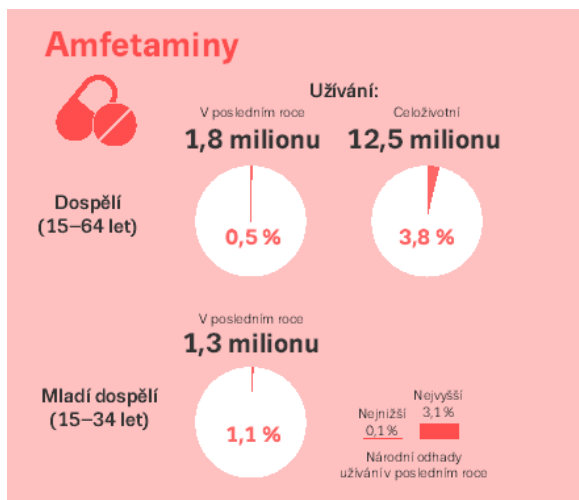
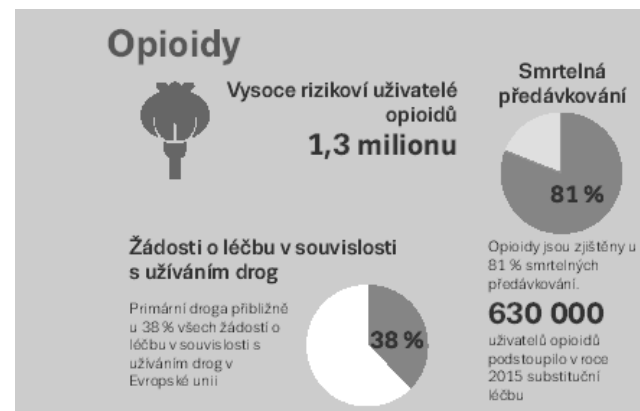
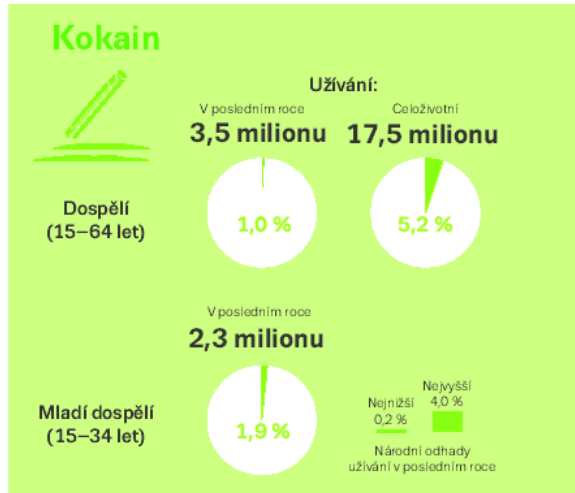
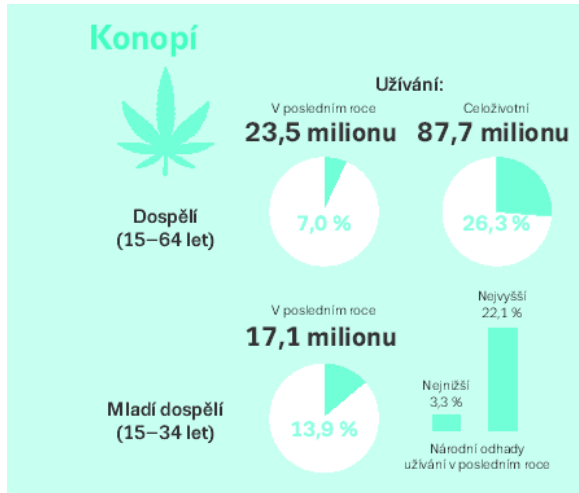


opiates



cocaine

# Trendy v užívání omamných látek



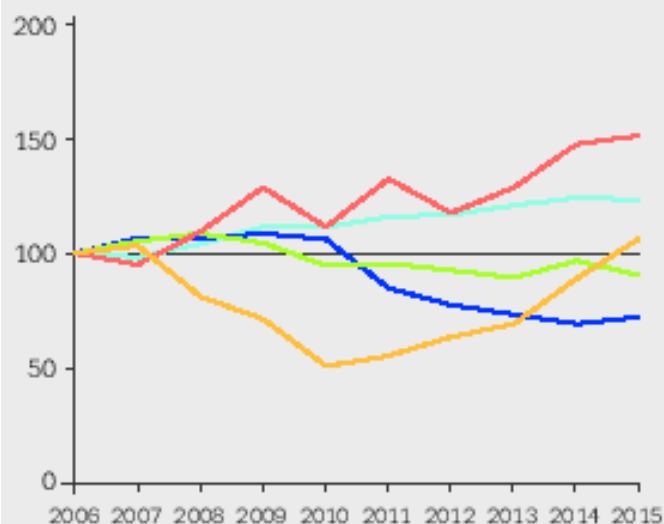
Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost

Evropská zpráva o drogách

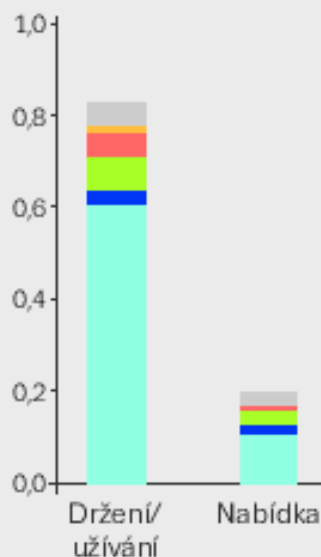
## Drogové trestné činy v Evropě související s užíváním drog, držením drog pro vlastní potřebu nebo nabídkou drog: indexované trendy a hlášené trestné činy v roce 2015

### Trestné činy držení/užívání drog

Indexované trendy

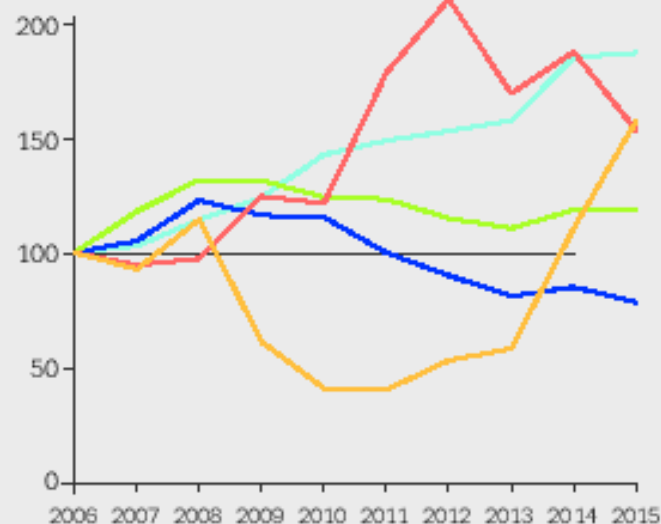


Počet trestných činů (v milionech)



### Trestné činy nabídky drog

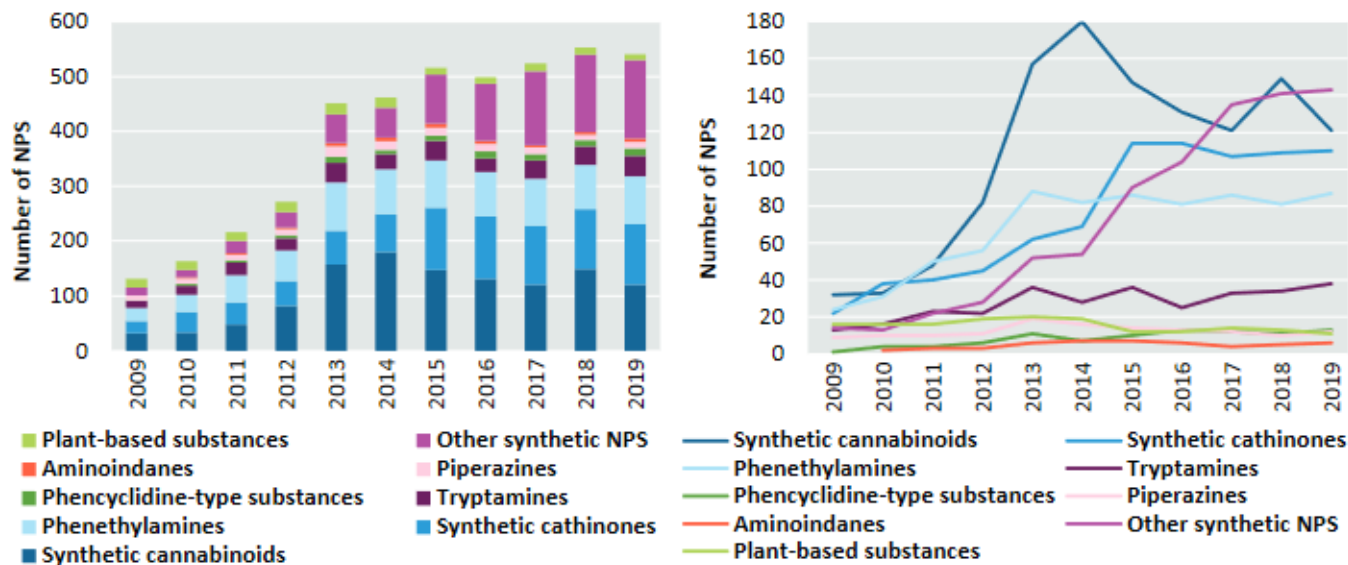
Indexované trendy



Heroin   Kokain   MDMA   Konopí   Amfetaminy   Jiné látky

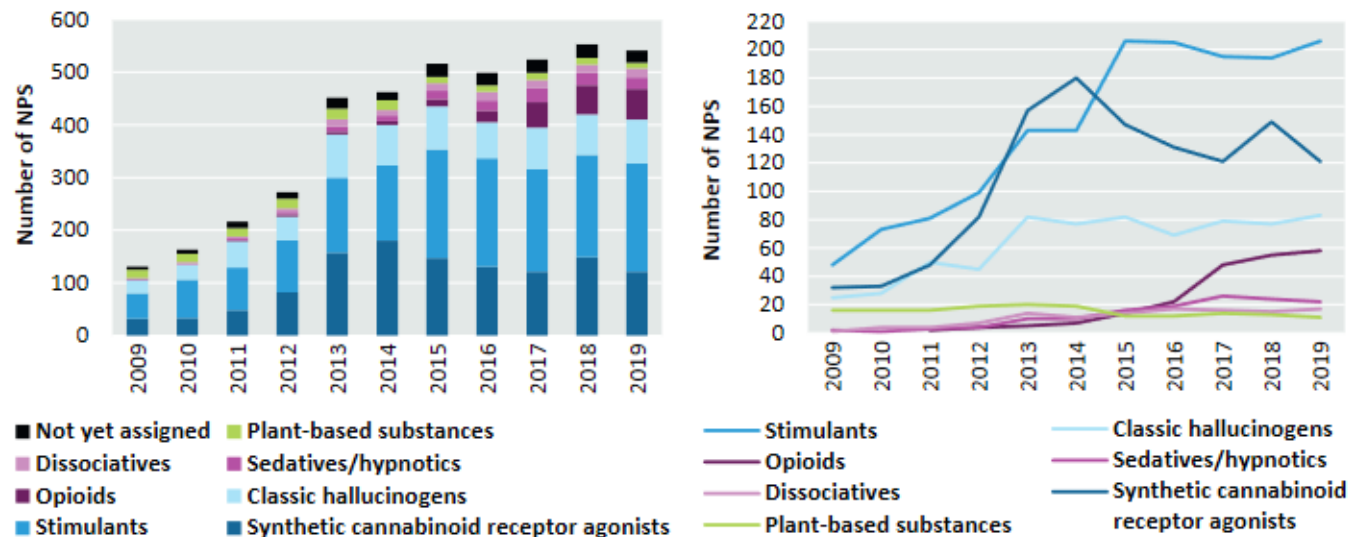
Pozn.: Údaje o trestných činech, u nichž byla uvedena droga, o kterou v dané věci šlo.

**FIG. 39** New psychoactive substances identified in Member States, by substance group, 2009–2019



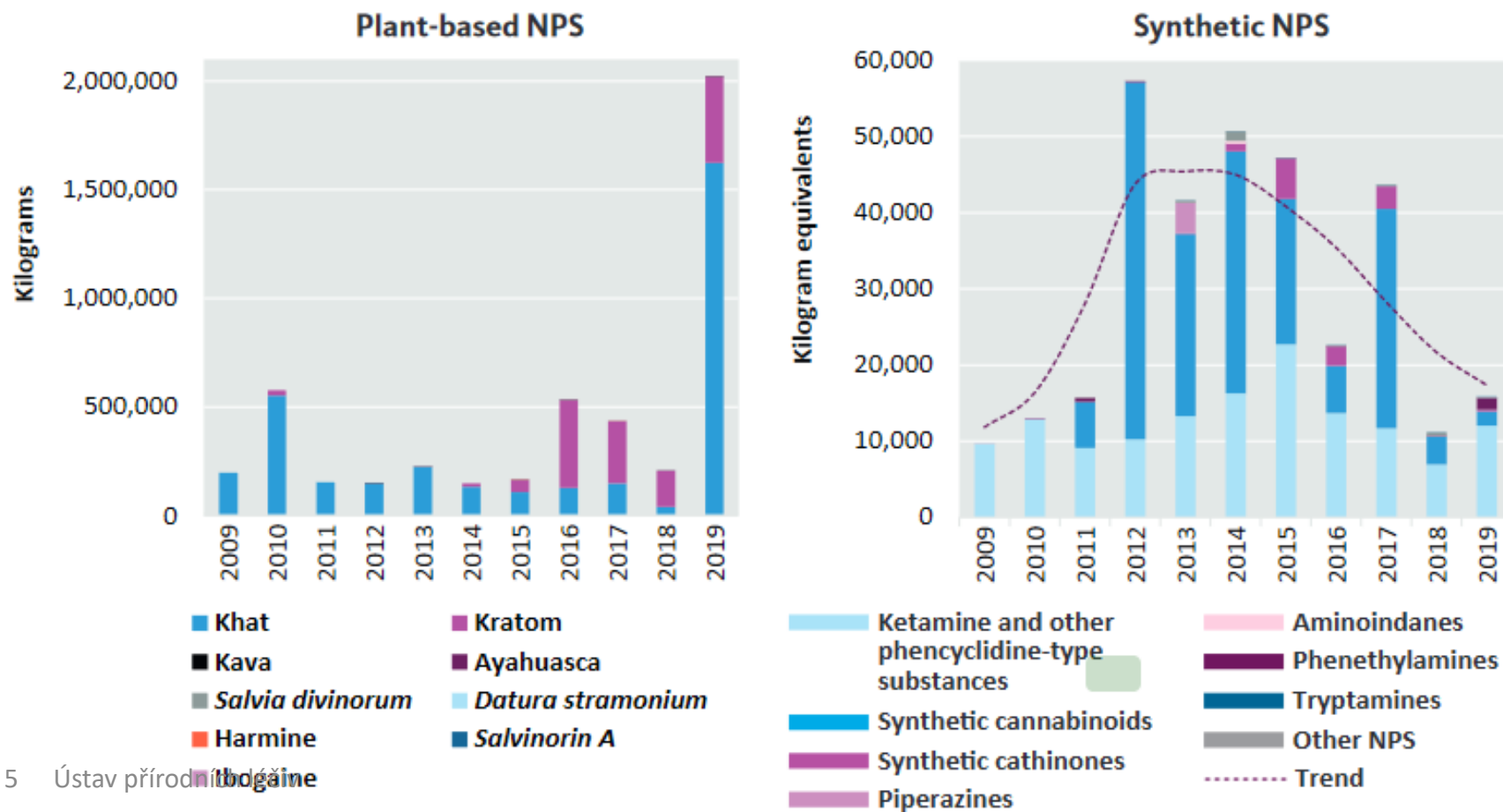
Source: UNODC early warning advisory on new psychoactive substances.

**FIG. 40** New psychoactive substances identified in Member States, by effect group, 2009–2019



Source: UNODC early warning advisory on new psychoactive substances.

**FIG. 37** Global quantities of new psychoactive substances seized, 2009–2019



5 Ústav přírodních léčiv

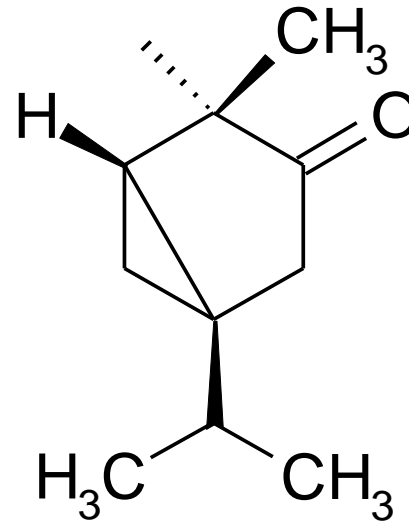
Source: UNODC, responses to the annual report questionnaire.

# Odhady objemů peněz v „maloobchodním“ trhu Evropy

- Rok 2013
  - Celkem 24.3 miliard Euro (21-31)
  - Konopné drogy 38 % (9.8 miliard)
  - Heroin 28 % (6.8 miliard)
  - Kokain 24 % (5.7 miliard)
  - Amfetaminy 8 %
  - MDMA 3 %
- Záchyt
  - Konopí, kokain, MDMA

- Thujon

- Přírodní směs izomerů  $\alpha, \beta$  (33%  $\alpha$ , 67%  $\beta$ )
- *Artemisia absinthium*,  
*Artemisia vulgaris*  
*Salvia officinalis*,  
*Salvia sclarea*
- *Tanacetum vulgare*
- *Thuja occidentalis*
- Lidová medicína:
  - Abortivum,  
emenagogum,  
digestivum,  
karminativum,  
antiflogistikum,  
anthelmintikum



– Analgetikum, analeptikum, antidepresivum

– Toxicita:

- CNS efekt

  - Tonicko-klonické křeče, kumulativní efekt

  - Absinthismus

    - » hyperexcitabilita, halucinace

- Nefrotoxicita (degenerativní změny)

- Hepatotoxicita

  - Závislost na dávkách a citlivosti

– Mechanismus účinku:

- Blokátor  $GABA_A$  chloridového kanálu (podobně jako pikrotoxin)

- $\alpha$ -thujon 2,3 krát účinnější než  $\beta$ -thujon

- Nízká afinita ke kanabinoidním receptorům

- Metabolismus:

  - Redukce ketonu na hydroxyl, vyloučení močí

  - 7-OH-thujon, dehydrothujon – také aktivní

– Absinthismus

– Oscar Wilde:

- „Po první skleničce vidíte věci tak, jak si přejete je vidět. Po druhé je vidíte jak nejsou. Nakonec je vidíte tak, jaké jsou doopravdy, což je ta nejhorší věc na světě.“



French method  
Bohemian method

Blanche  
Verte  
Absenta  
Hausgemacht  
Bohemian-style





*Tanacetum vulgare*



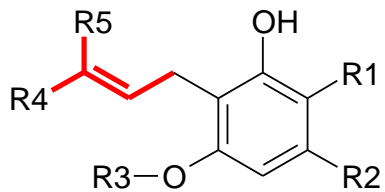
© S.L.Hatch 2003

*Thuja occidentalis*

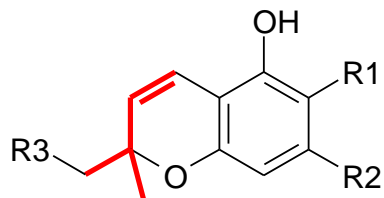
# *Cannabis* spp.

- *Cannabis indica* Lam., *C. sativa* L., *C. ruderalis* Janisch.
- **Shen-nung** (2737-2697 B.C.)
  - malarie, konstipace, revmatismus, gynekologické obtíže
- **Víno s konopnou pryskyřicí**
  - chirurgické anestetikum
- **Evropská lidová medicína**
  - asthma, léčba kašle
  - epilepsie, poruchy spánku, křeče
  - bolest, revmatické potíže
  - externě
    - Kožní záněty a infekce
- **Dnešní aplikace**
  - glaukom
    - Snížení nitroočního tlaku
  - nausea, zvracení, anorexie
  - rakovina (*in vitro* a *in vivo* start apoptosy - maligní gliom, rakovina prsu)
  - Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza
  - imunomodulace – Crohnova choroba
  - antibiotické a antivirotické účinky

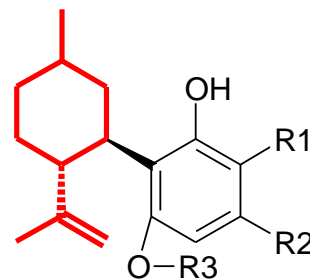




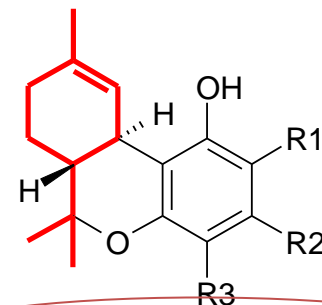
CBG-type cannabinoids



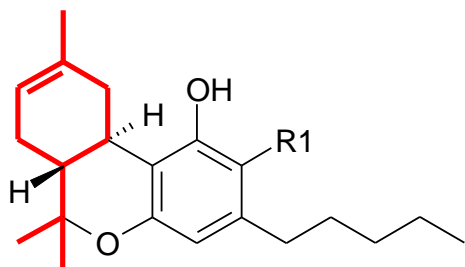
CBC-type cannabinoids



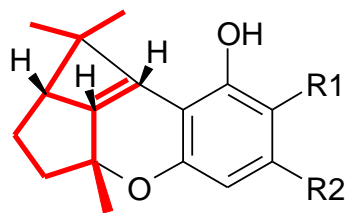
CBD-type cannabinoids



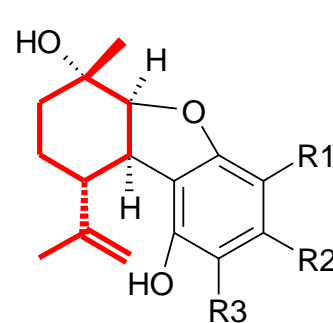
delta9-*trans*-THC-type cannabinoids



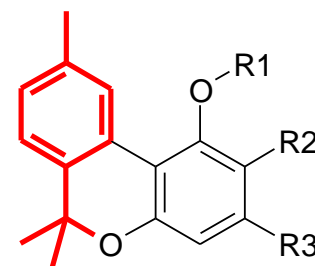
delta8-*trans*-THC-type cannabinoids



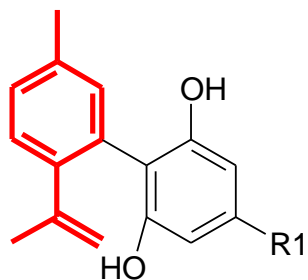
CBL-type cannabinoids



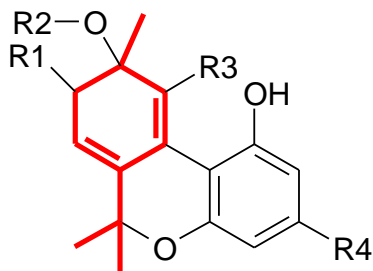
CBE-type cannabinoids



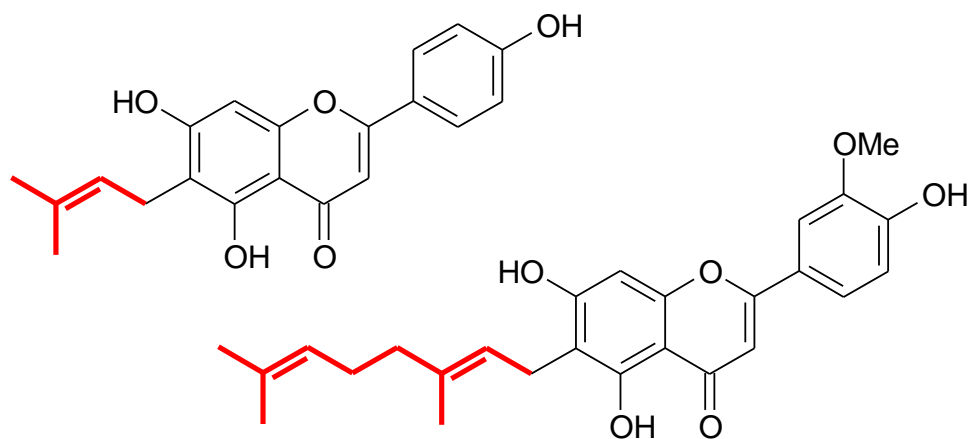
CBN-type cannabinoids



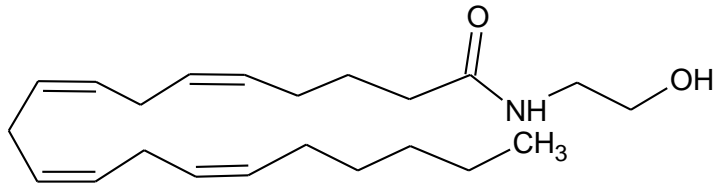
CBND-type cannabinoids



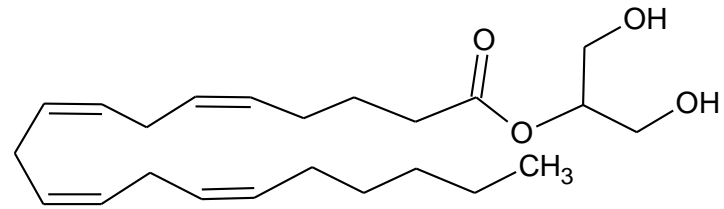
CBT-type cannabinoids



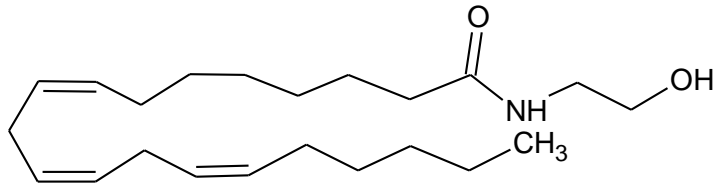
# Endogenní kanabinoidy



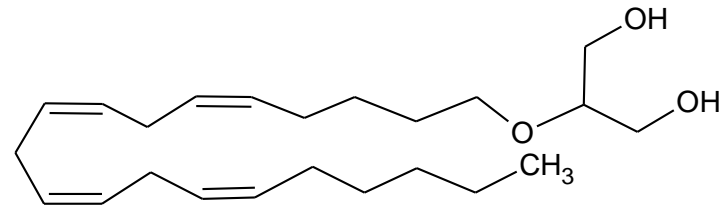
anandamid



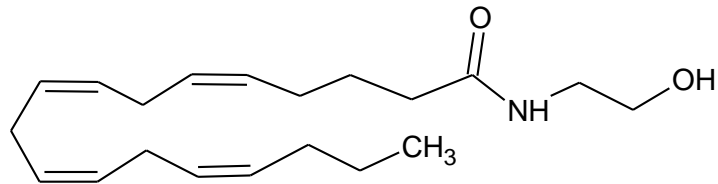
arachidonoylglycerol



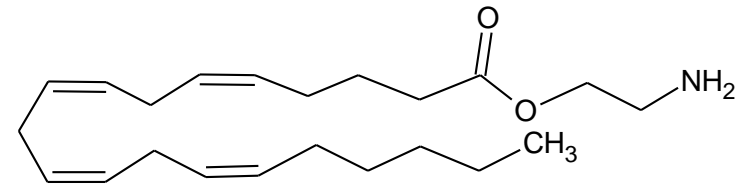
homo- $\gamma$ -linolenylethanolamid



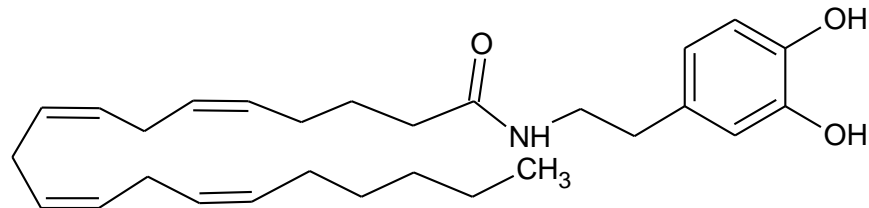
noladinether



7,10,13,16-docosatetraenylethanolamid

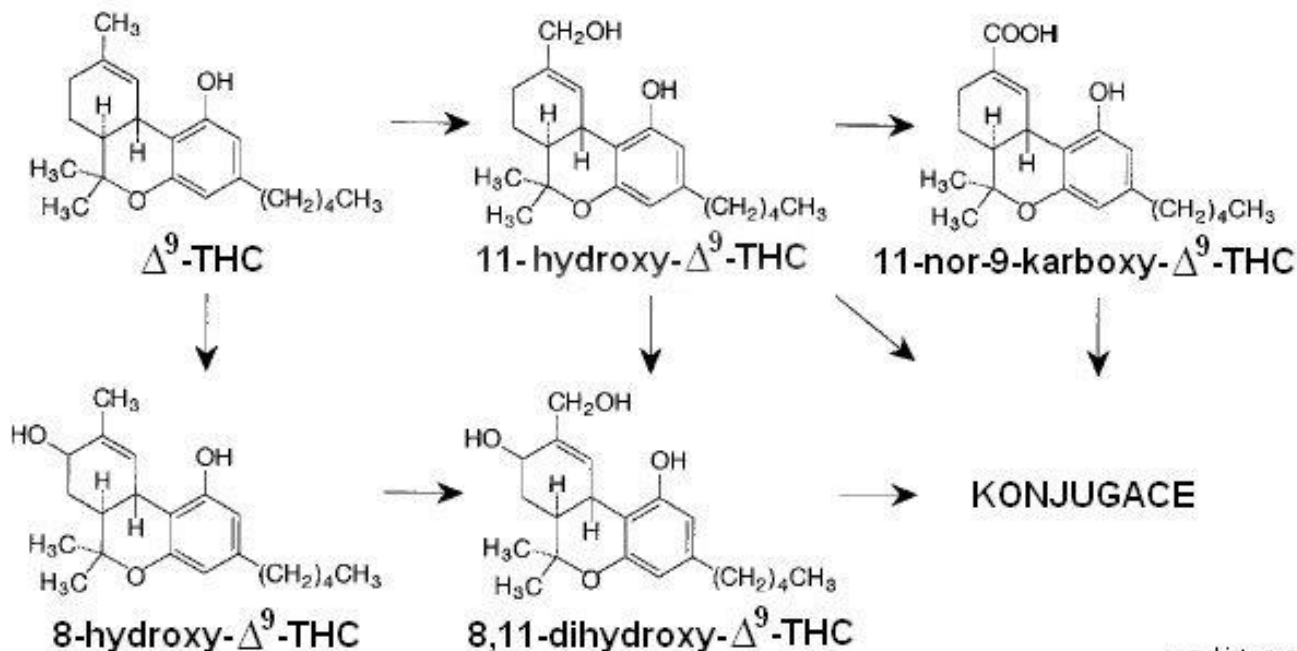


virodhamid



arachidonoyldopamin

- **Konopí jako droga – obsah THC**
  - **Marihuana** (samičí květenství.) cca 1% THC
  - **Hašiš** (pryskyřice získaná oklepáváním nebo „žmouláním“ samičích květenství cca 5 %
  - **Hašišový olej** (extrakt) 20% THC
- **Hlavní obsah THC** (levotočivá forma), CBD (kanabidiol) – sedativní a antibiotické účinky, kanabinol (CBN) - vysoké množství CBN efekt podobný THC, ale s pocitem ospalosti a únavy
- **THC se oxiduje** vzdušným kyslíkem (za vyšších teplot samozřejmě rychleji) na neaktivní látky
  - uchovávat marihuanu ve vzduchotěsných nádobách a v chladu
- **THC rozpustné v tucích a alkoholu** (lipofilní), ne ve vodě
- **Biotransformace**
  - Kumulace v organismu (poločas 27 dnů)

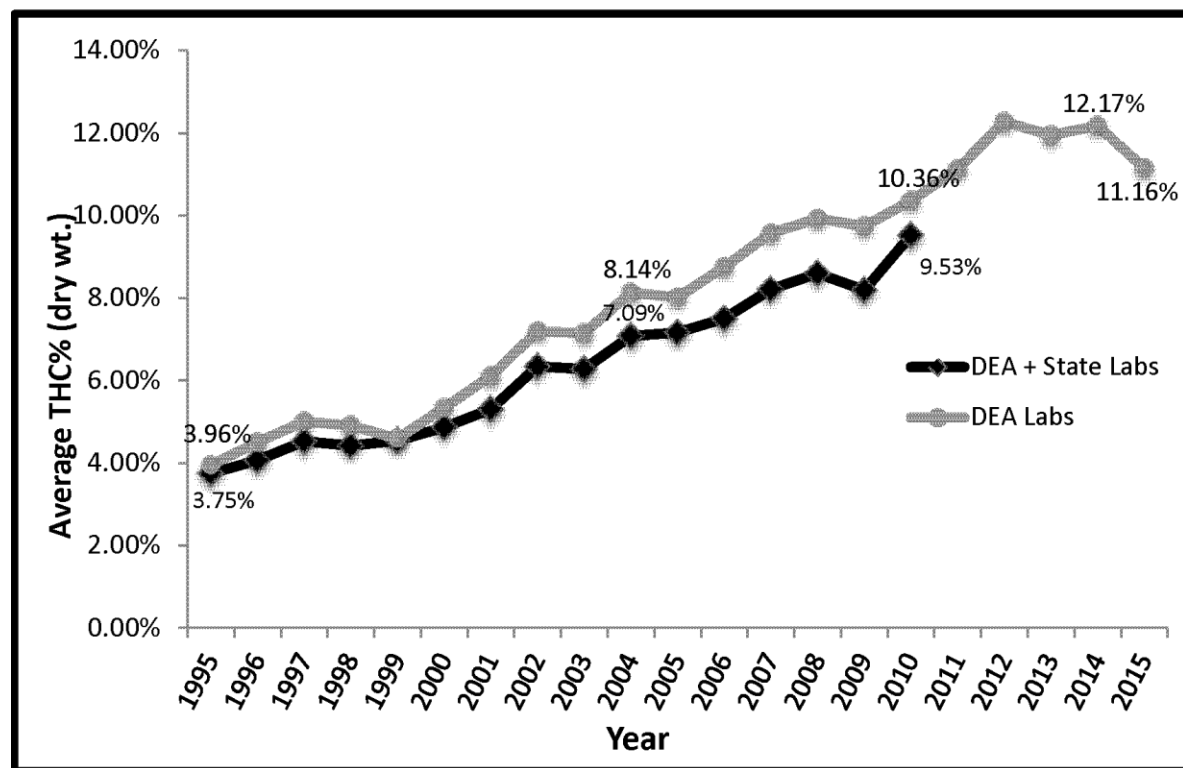


# Potence konopí a její monitorování

- Zavádějící údaje
  - Měření různorodého materiálu
- Obsah THC
- Okvětní lístky a vrcholy samičího květenství > horní listy > spodní listy > stonek > kořen > semena
- Marihuana Potency Monitoring Project (University of Mississippi, 1972(1985-...)) – USA
- Evropa – okolo 8%
  - Holandsko 16 %

Figure 1. Average Percentage of  $\Delta^9$ -THC in Samples of Seized Marijuana (1995 – 2015)\*

(Source: The University of Mississippi Potency Monitoring Program, Quarterly Report # 131)



\*PMP discontinued analysis of state samples after 2010.

\*\*Data for 2015 are incomplete. Figure 1 contains percentage of  $\Delta^9$ -THC data through Dec. 22. Due to lack of funding, 4,177 samples haven't yet been analyzed.

# Množství THC v produktech

- Marihuana 0,5-10 %
  - Jeden joint – cca 1 g
- Hašiš 2-35 %
  - Dýmka nebo ředění tabákem
- Hašišový olej 15-50 %
  - Několik kapek na cigaretu
- Obsah THCA – dekarboxylace při 200-210 °C – konverze 50 % THCA
  - V konopí poměr THCA : THC 2:1, až 17:1



- Biodostupnost THC 2-56 % (10-35 %)
- Ztráty
  - 30 % pyrolýza
  - 40-50 % boční proud kouře
  - Vaporizace (180-190 C), vodní dýmky nižší ztráty

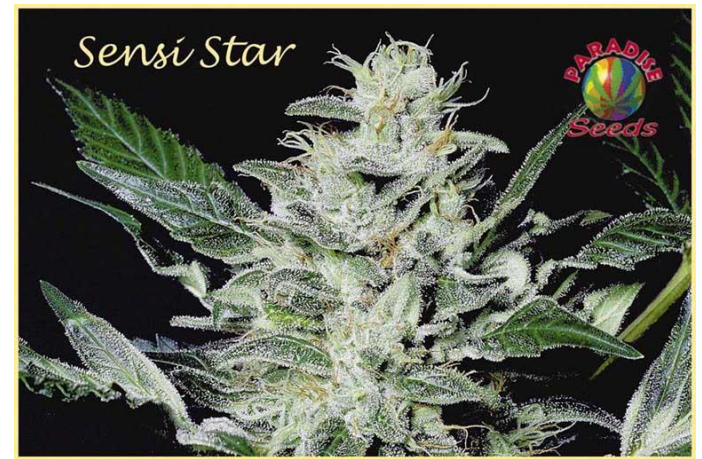




AK-47



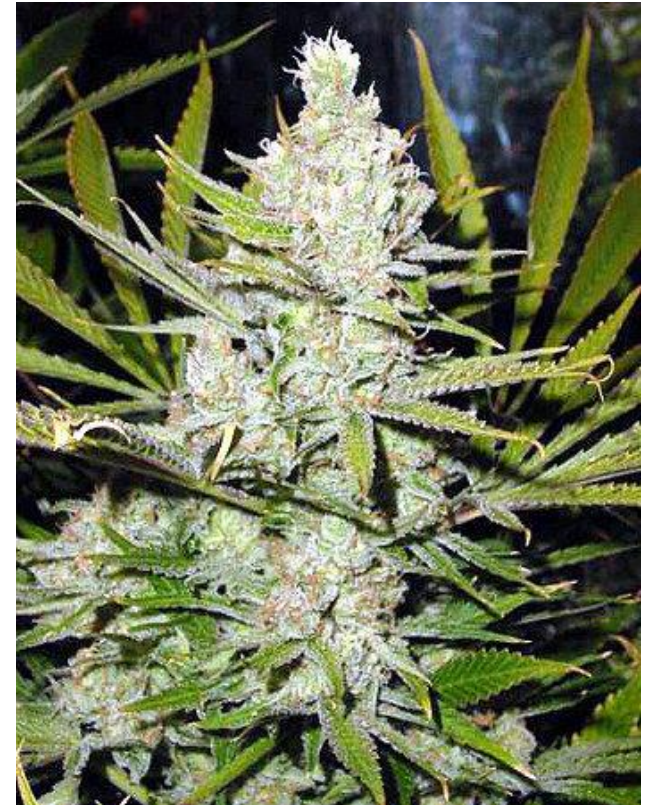
Skunk n.1



Sensi Star

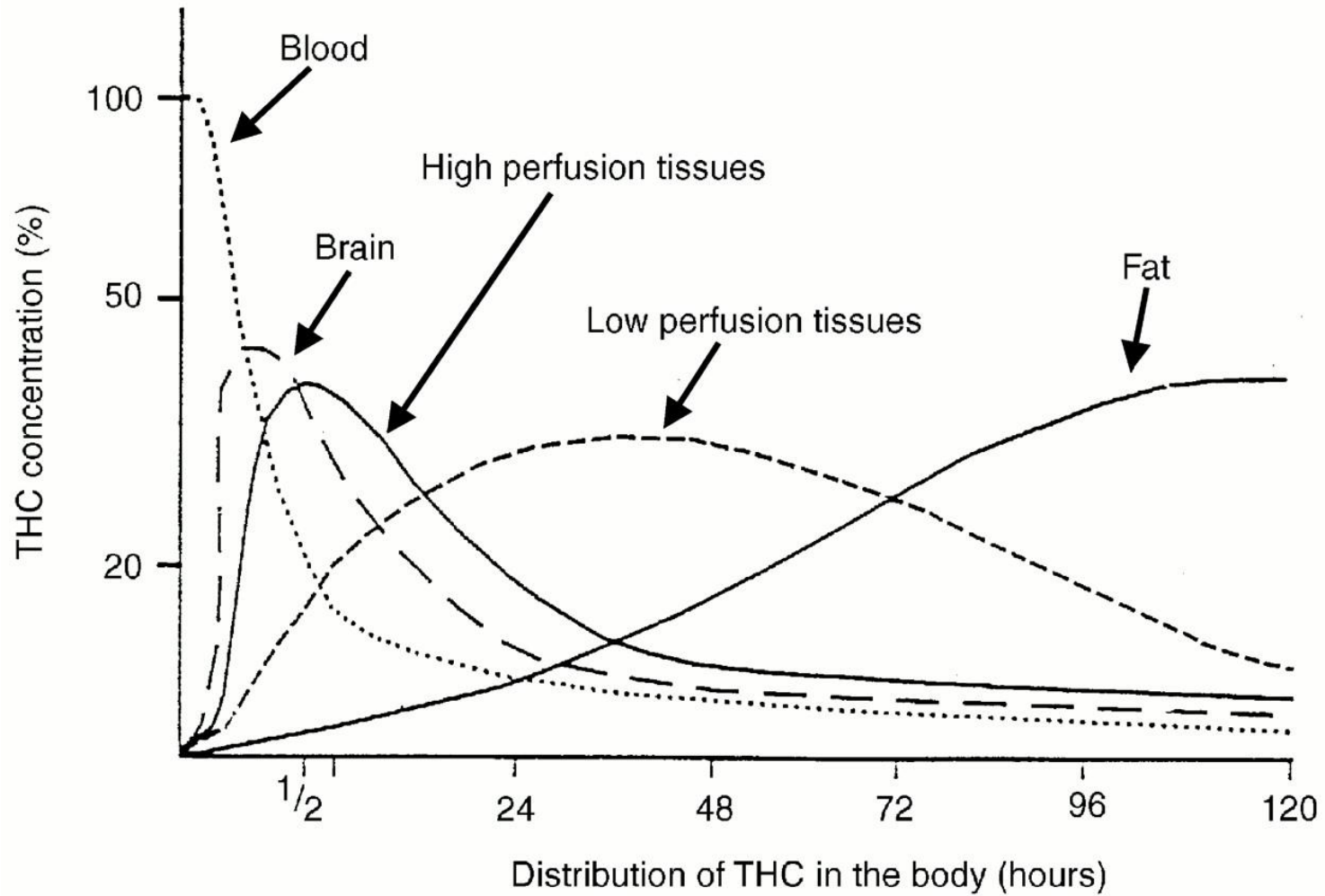


Jack Herer



Nothern Lights

## Distribution of THC in the body.



C. HEATHER ASHTON BJP 2001;178:101-106

THE BRITISH JOURNAL  
OF PSYCHIATRY

# Subjektivní účinek a délka trvání

## Properties of TDDS: The Subjective High and Duration of Effect

### The Subjective High

Pictured on the right is an estimate and visual reproduction of the user's subjective high while using Manna Molecular Science's 10mg THC whole plant cannabinoid-infused TDDS.

### Duration of Effect

Manna Molecular's 10mg THC transdermal maintains a generally steady-state plasma level in the patients' over a 8-12 hours time course.

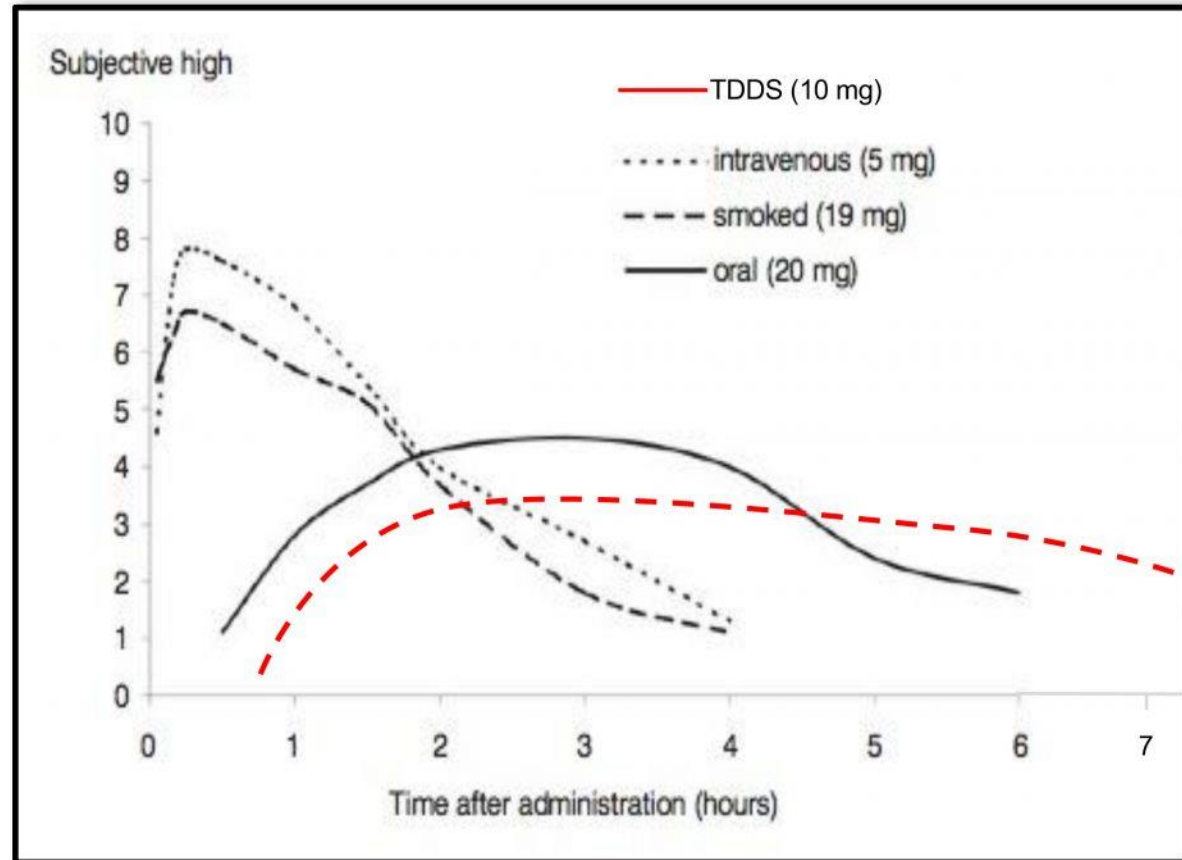


Fig.1 Subjective Effect of TDDS versus IV, Smoked, and Oral Routes

- **Hlavní obsahové látky:**

- **THC (tetrahydrokanabinol)** (levotočivá forma)
  - **CBD (kanabidiol)** – sedativní a antibiotické účinky
  - Kanabinol (CBN) - vysoké množství CBN efekt podobný THC, ale s pocitem ospalosti a únavy
- Různý poměr podle indikace

## Chemovary

↑ THC × ↓ CBN.

tropické oblasti od 30 rovnoběžky směrem k rovníku (psychotropní)

↑ CBD × ↑ ↓ THC

Maroko, Afghánistán, Pákistán, kolem 30 rovnoběžky

↑ CBD × ↓ THC

kultivary pěstované na vlákno a semeno, nad 30 rovnoběžkou, přípravu koncentrátů

**↑ THC i ↑ CBD + THCV přes 5 % (propylderiváty kanabinoidů)**

původně z Jižní Afriky, Nigérie, Afghánistánu, Nepálu, Indie. Kultivary vhodné pro medicínální použití.

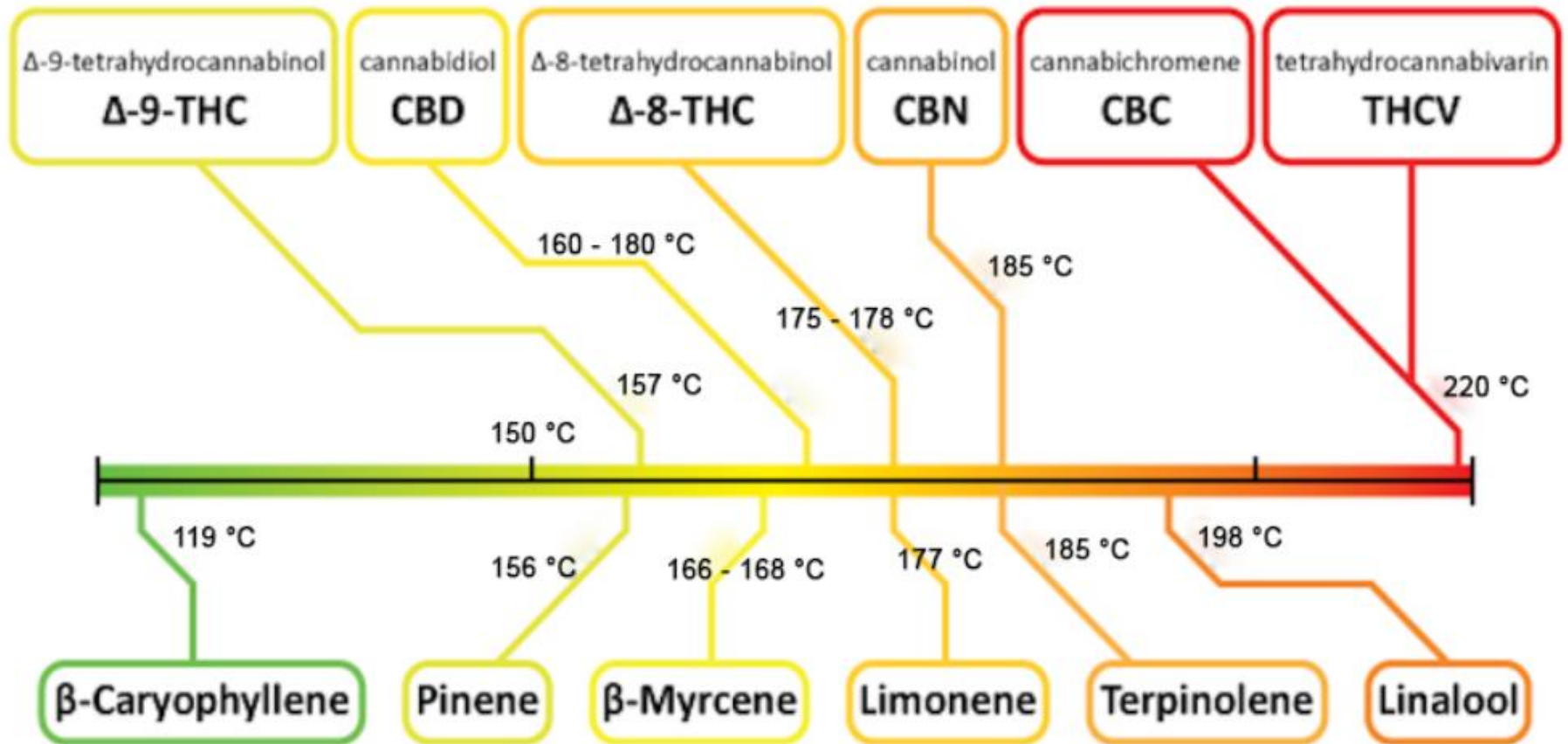
**psychoaktivní kanabinoidy do 0,3 % v sušině**

tzv. technické konopí

- Konopí jako droga
  - Způsob užití
    - Inhalace, kouření
    - Perorálně



# Teploty odpařování



# Metody pro detekci THC



## Imunochemické testy



Rychlý jednostupňový kontrolní test pro zjištění hladiny THC ve slinách. Rozliší koncentraci 50 ng/mL v čase 1-24hod.

Test má vysokou citlivost a je schopný odhalit užití drogy již od detekčního limitu 30 ng/ml. Zde je přehled minimálního zjistitelného množství specifických látek ve vzorku moči, pro které je tento test určen:

11-nor- $\Delta$ 8 -THC-9-COOH: 30 ng/ml

11-nor- $\Delta$ 9 -THC-9-COOH: 50 ng/ml

11-hydroxy- $\Delta$ 9 -THC: 2.500 ng/ml

$\Delta$ 8-THC: 7.500 ng/ml

$\Delta$ 9-THC: 10.000 ng/ml

Cannabinol: 10.000 ng/ml

Cannabidiol: 100.000 ng/ml



Stanovení v krvi – včasný odběr, LOD ng/ml  
Možnost stanovení metabolitů

- **Konopí jako droga – účinky**

- **Psychika** – efekt na CNS

- Kanabinoidní receptory
  - THC
  - Endogenní kanabinoidy

- **Plíce** – kouření

- Podobné jako u tabáku
- Trochu jiný způsob kouření
- 1 joint – 9 cigaret

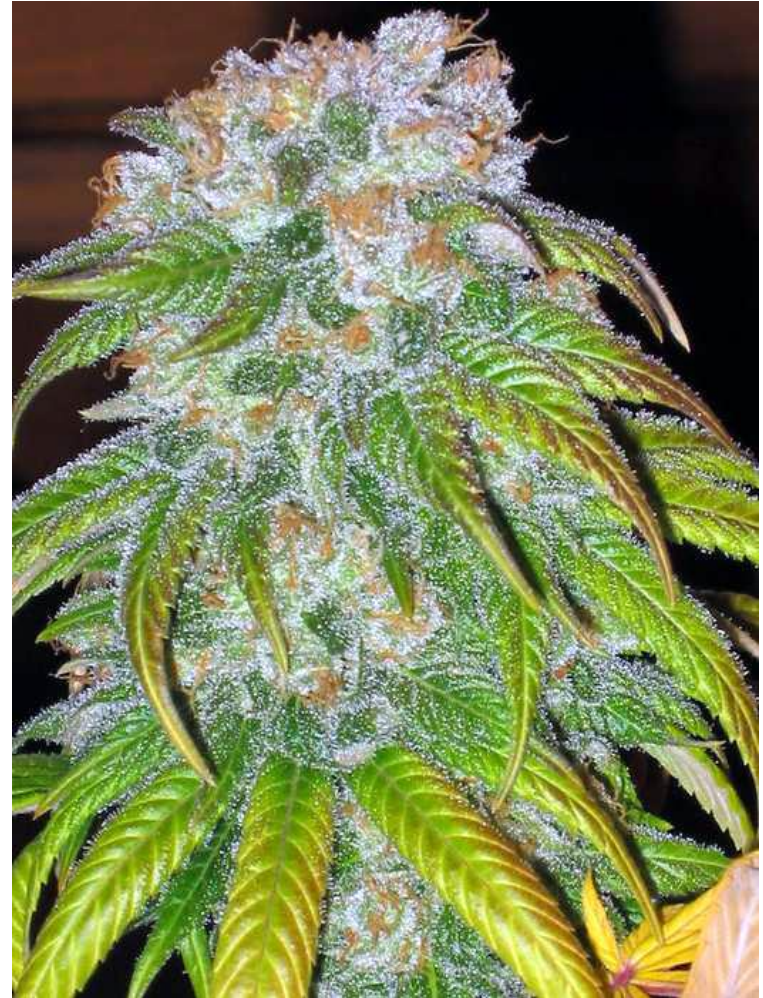
- **Plodnost**

- Ovlivnění spermií

- **Vliv na plod**

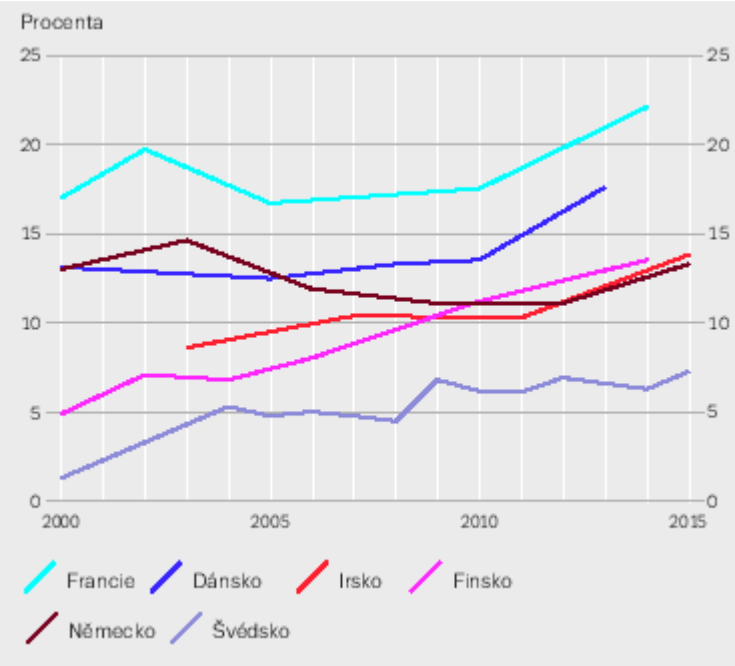
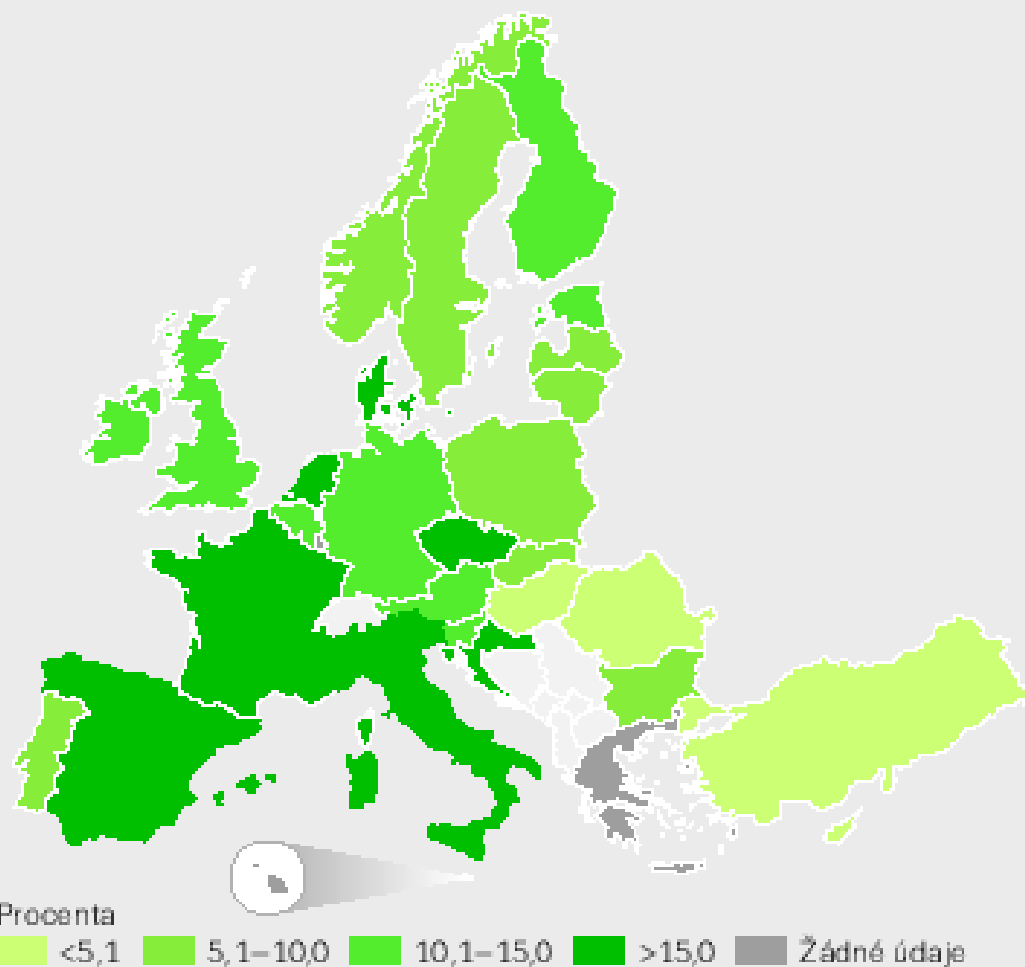
- Pozdější pomalejší rozvoj dítěte

- **Riziko vyššího výskytu schizofrenie?**





## Prevalence užití konopí v posledním roce mezi mladými dospělými (15–34 let): nejnovější údaje (mapa) a vybrané trendy



## Hašiř

Počet záchytů

**288 000** EU



Zachycené množství

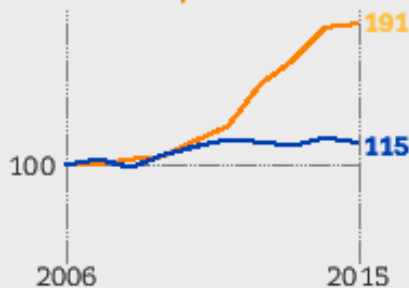
**536**  
tun (EU)



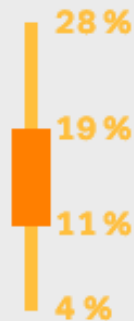
Cena (EUR/g)  
**25 €**



Indexované trendy:  
cena a **potence**



Potence (% THC)

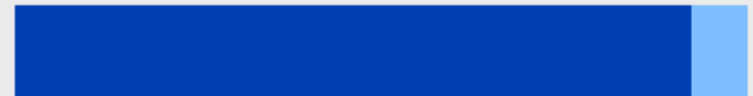


## Marihuana

Počet záchytů

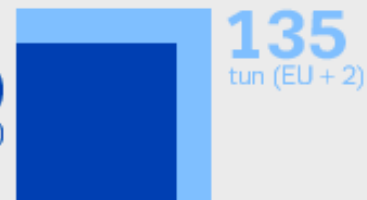
**404 000** EU

**438 000** EU + 2



Zachycené množství

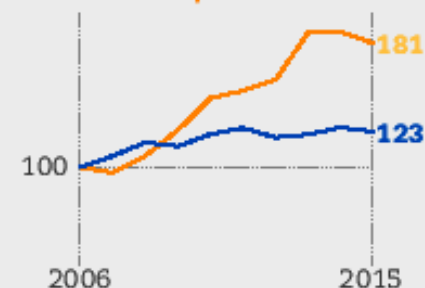
**89**  
tun (EU)



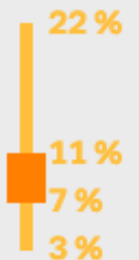
Cena (EUR/g)



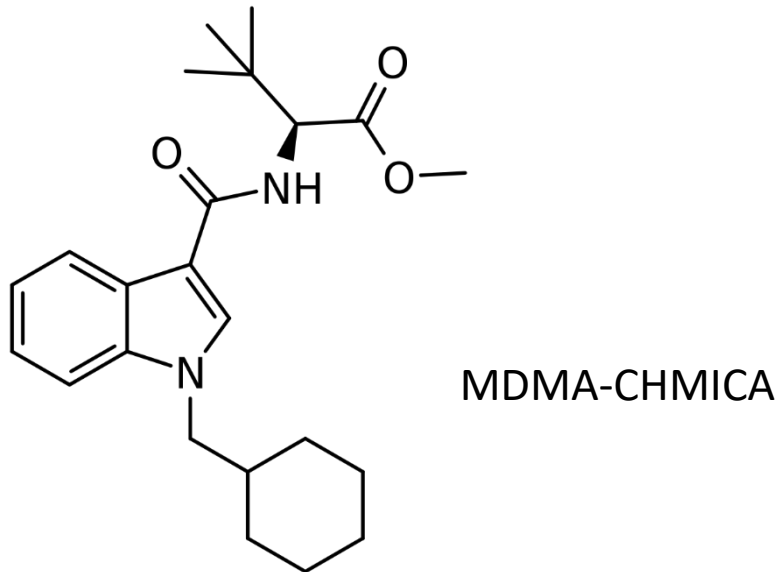
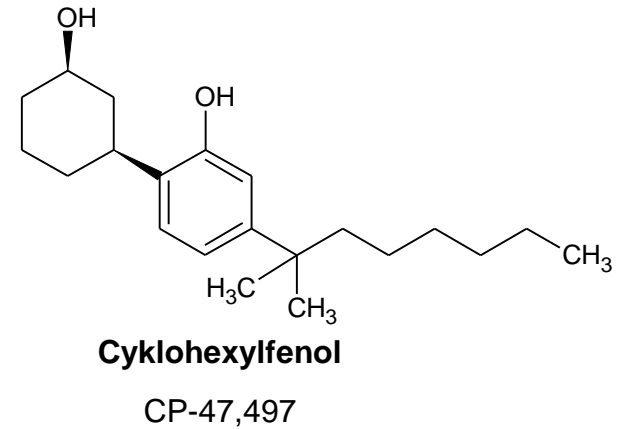
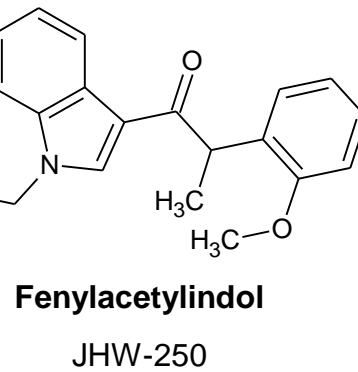
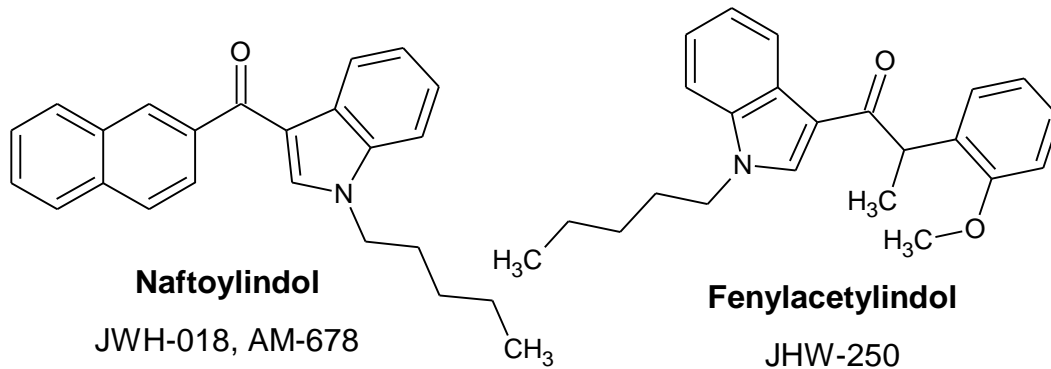
Indexované trendy:  
cena a **potence**



Potence (% THC)

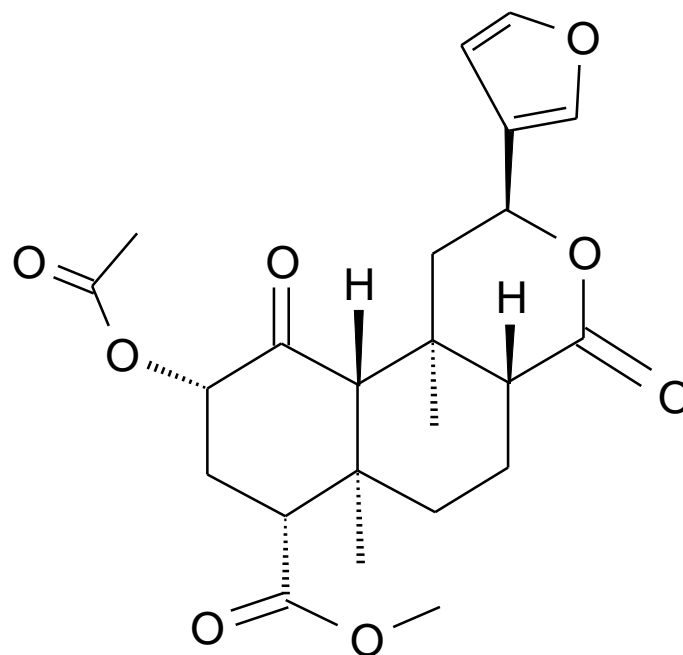


# Syntetické kanabinoidy



## – Salvinorin A

- Diterpen klerodadienového typu
- *Salvia divinorum* Lamiaceae
- Halucinogen
- Šamanská rostlina, *Hierba de la Pastora*
- *Pipiltzintzintli*



– ***Salvia divinorum***

- 100 gramů drogy
  - Žvýkání
  - Macerace
- Kouření suchých listů a extraktů
- **Efekt**
  - Euforické stavy
  - Barevné vize a halucinace
  - Opojení

– **Salvinorin A**

- Selektivní inhibitor kappa-opioidních receptorů
- Agonista D2 receptorů
- Neovlivňuje 5-HT<sub>2A</sub> receptor

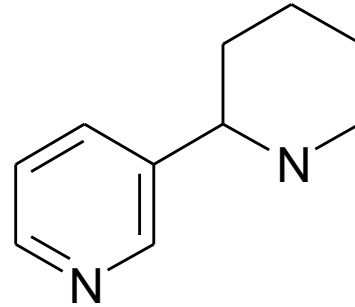




"Salvia Dainorum" by Luke Brown. [www.spectraleyes.com](http://www.spectraleyes.com)

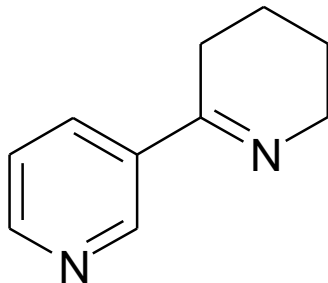
- Anabasin

- *Nicotiana* spp. Solanaceae
- *Anabasis aphylla* Chenopodiaceae
- Podobný jako nikotin
- Velmi toxický
- Časté otravy
- Teratogen
  - Drůbež, skot, prasata
  - tzv. artrogrypózy



- Anabasein

- *Aphaenogaster rudis*

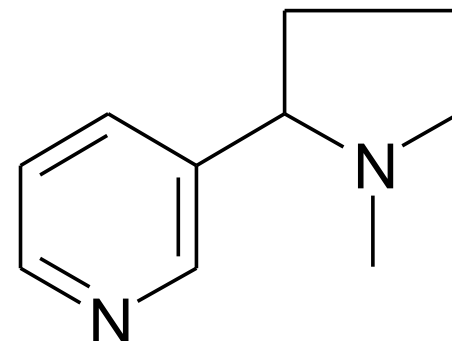


- **Nikotin**

- *Nicotiana* spp. Solanaceae
- Velmi toxický
- Časté otravy
- N-receptory – parasymptomimetikum

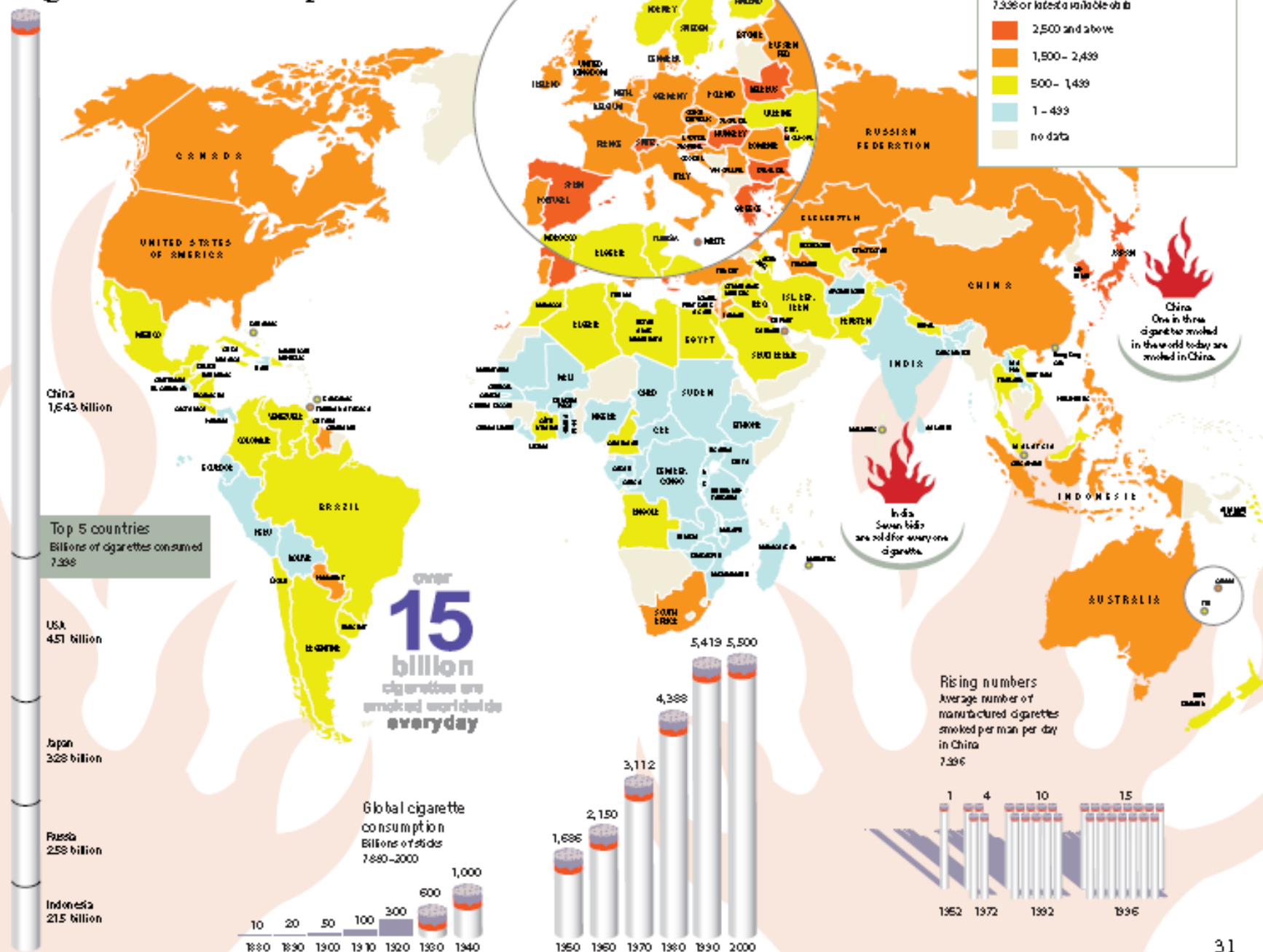
**Akutní otrava**

- Kouření: bolest hlavy, bledost, studený pot, třes rukou, závratě, nauzea a zvracení
- Perorálně: větší dávky počáteční nevolnost s prudkým dýcháním, zvracením a prostrací, dále třes, křeče, smrt nastává v důsledku periferního ochrnutí dýchacího svalstva. Dávka 40-60 mg nikotinu je spolehlivě smrtelná do 10 minut ?



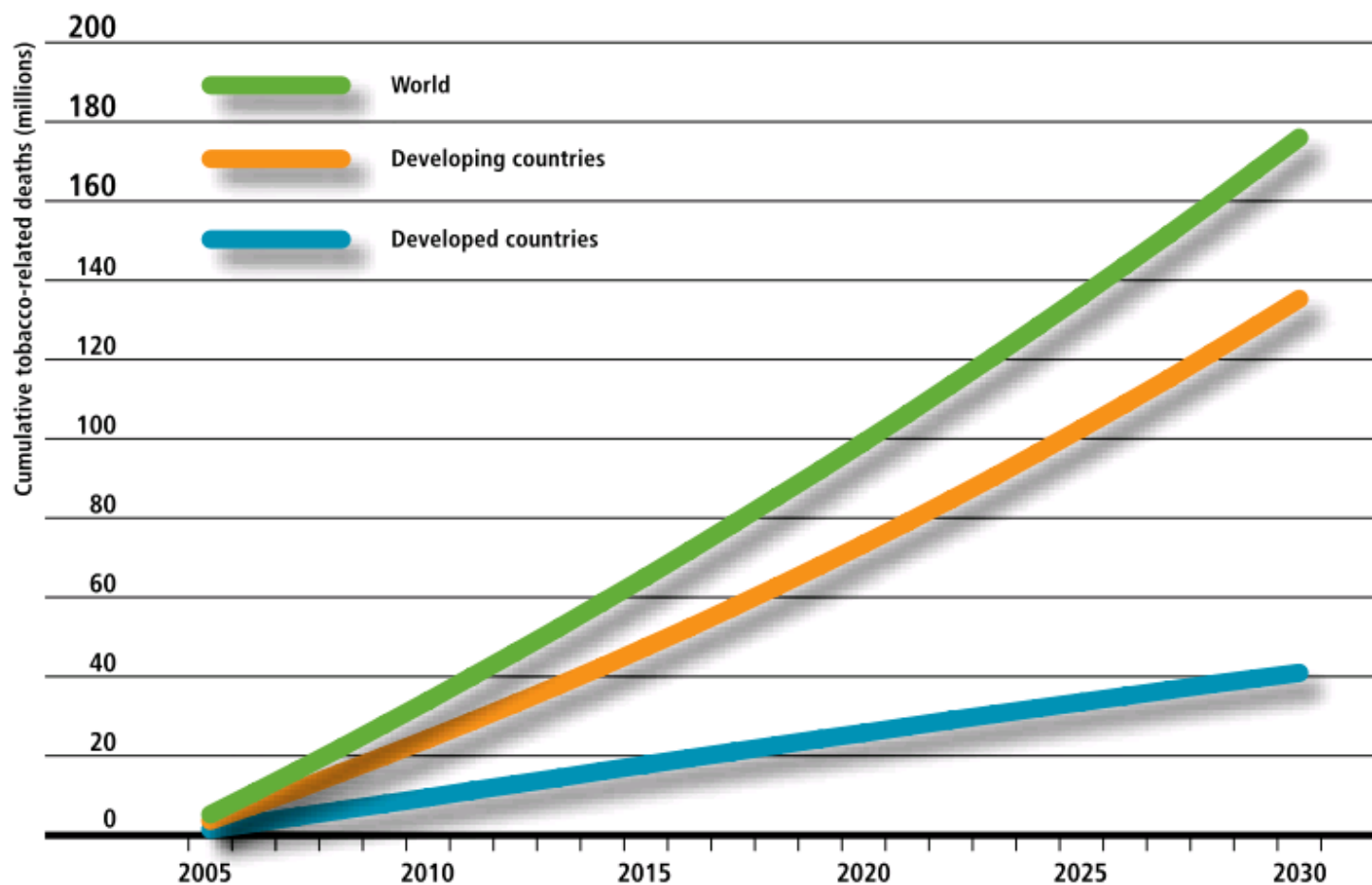


# Cigarette Consumption



# TOBACCO WILL KILL OVER 175 MILLION PEOPLE WORLDWIDE BETWEEN NOW AND THE YEAR 2030

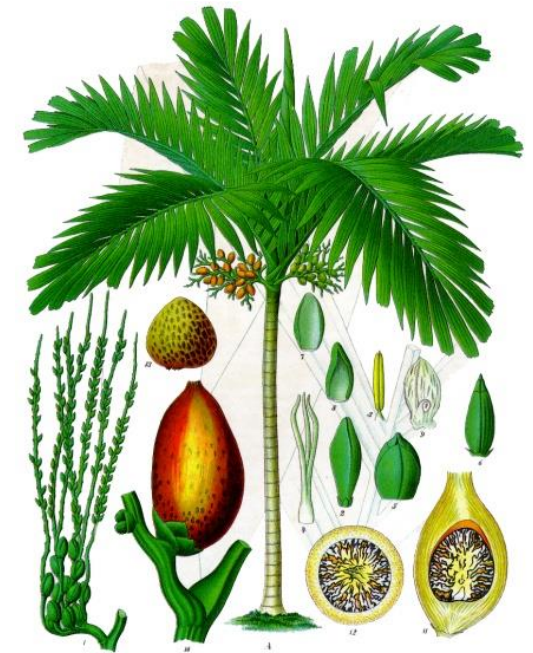
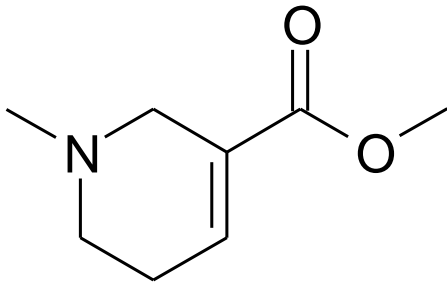
## Cumulative tobacco-related deaths, 2005–2030



Source: Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11):e442.

# • Arekolin

- *Areca catechu* betel Arecaceae
- Muskarinový účinek
- Vyšší dávky ovlivňují i nikotinové receptory
- Salivace, perspirace, mióza



*Areca catechu* L.  
Image processed by Thomas Schoepke  
[www.plant-pictures.de](http://www.plant-pictures.de)



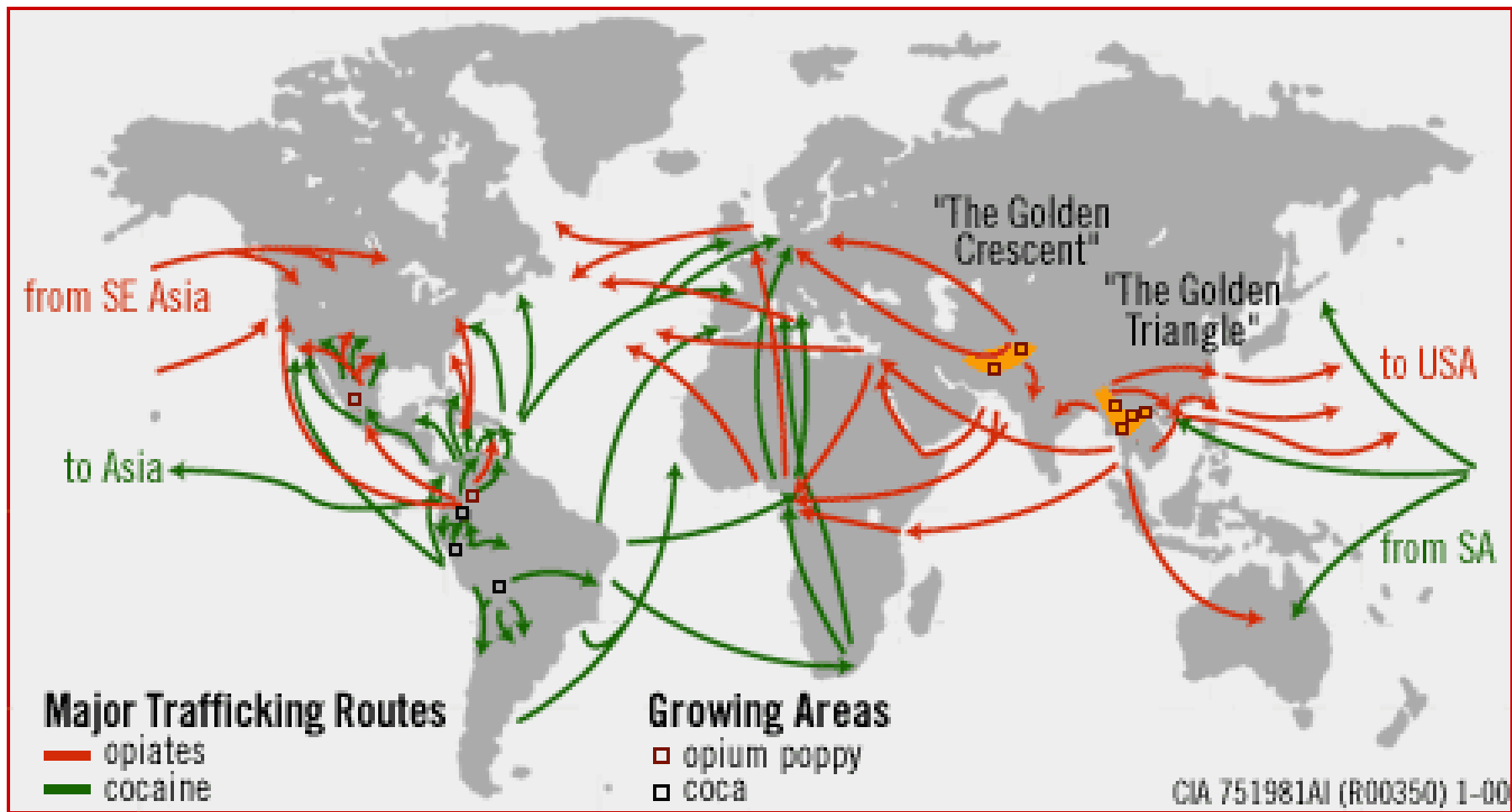
- **Kokain**

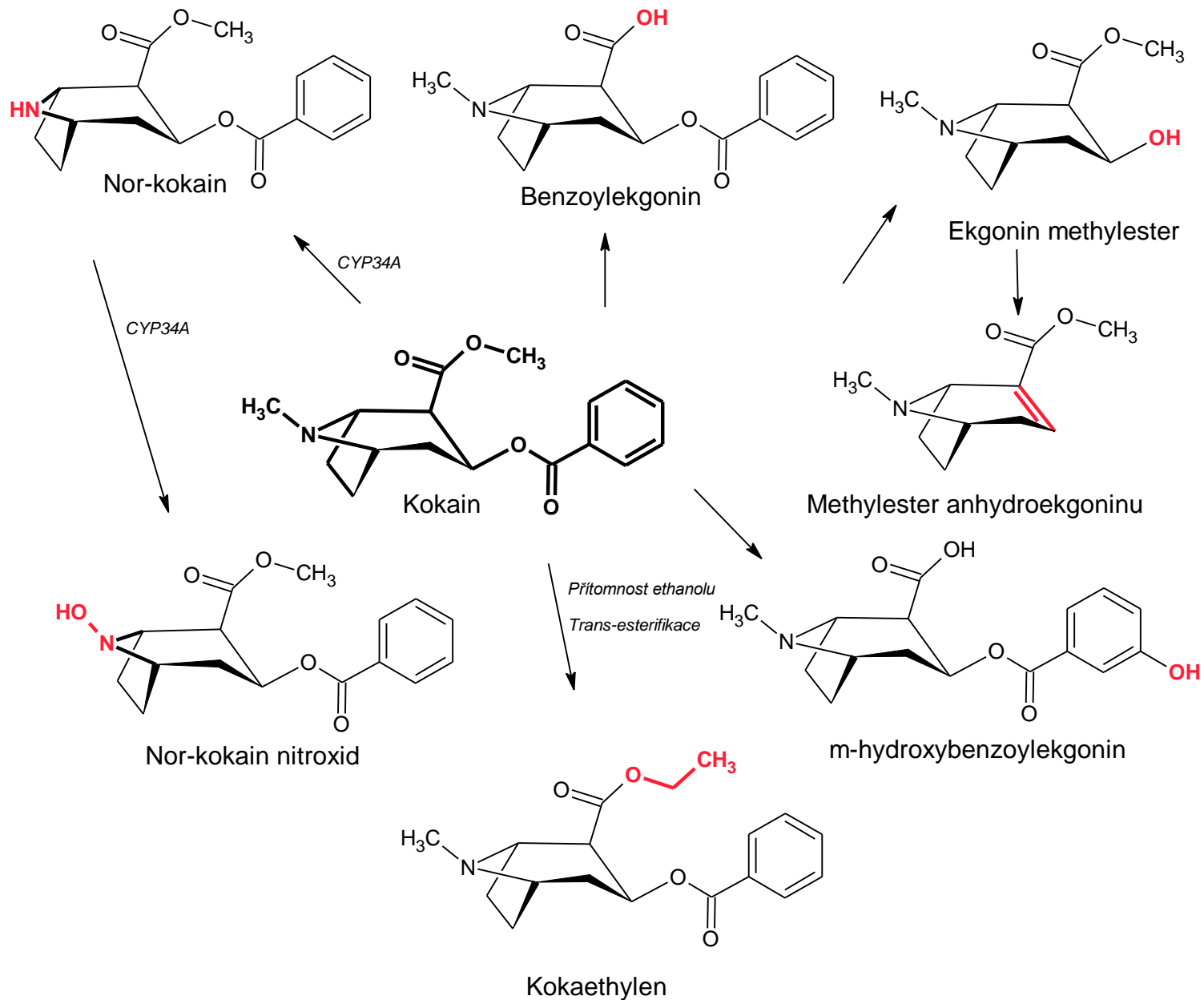
- *Erythroxylon cocca*,  
Erythroxylaceae

- Historie

- Indiáni kmene Čibčů
- Inkové
- Španělé
- Coca-cola to je ono do roku 1904
- 1860 Albert Niemann – čistý kokain
- Sigmund Freud, Carl Coller







–Metabolismus

–Vznik ethylderivátu při intoxikaci ethanolem

## – Mechanismus účinku

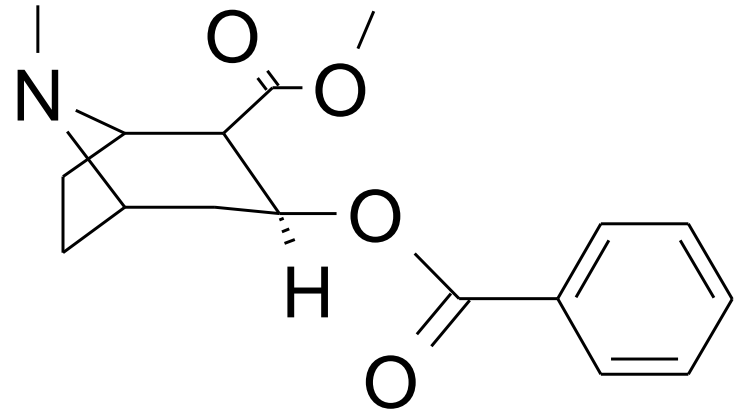
- Nepřímé sympatomimetikum (inhibitor reuptake noradrenalinu)
- Blokuje iontové kanály neuronů (porucha šíření vzruchu)
- Adrenergní stimulace

## – Periferní účinky

- Vazokonstrikce, hypertermie, mydriáza
- Nízké dávky - ↓ tepové frekvence
- Vysoké dávky - ↑ tepové frekvence, zástava srdce

## – Centrální stimulace

- Euforie, vyčerpání neurotransmiterů (NA), krátký depresivní efekt
- Vznik psychické závislosti
  - Nevyvolává fyzickou závislost
- Intelektuální stimulace, hyperaktivita, hyperlucidita
- Sebeklam, paranoidní psychóza



- Kokain

- Komplikace při užívání

- Kardiovaskulární selhání

- Způsob užití

- Jako chlorid nebo báze
- Chlorid

- Šňupání, i.v.

- Báze

- Kouření (crack),  
inhalace

- Směs s heroinem

- snowball

- Směs s alkoholem

- Kardiotoxická

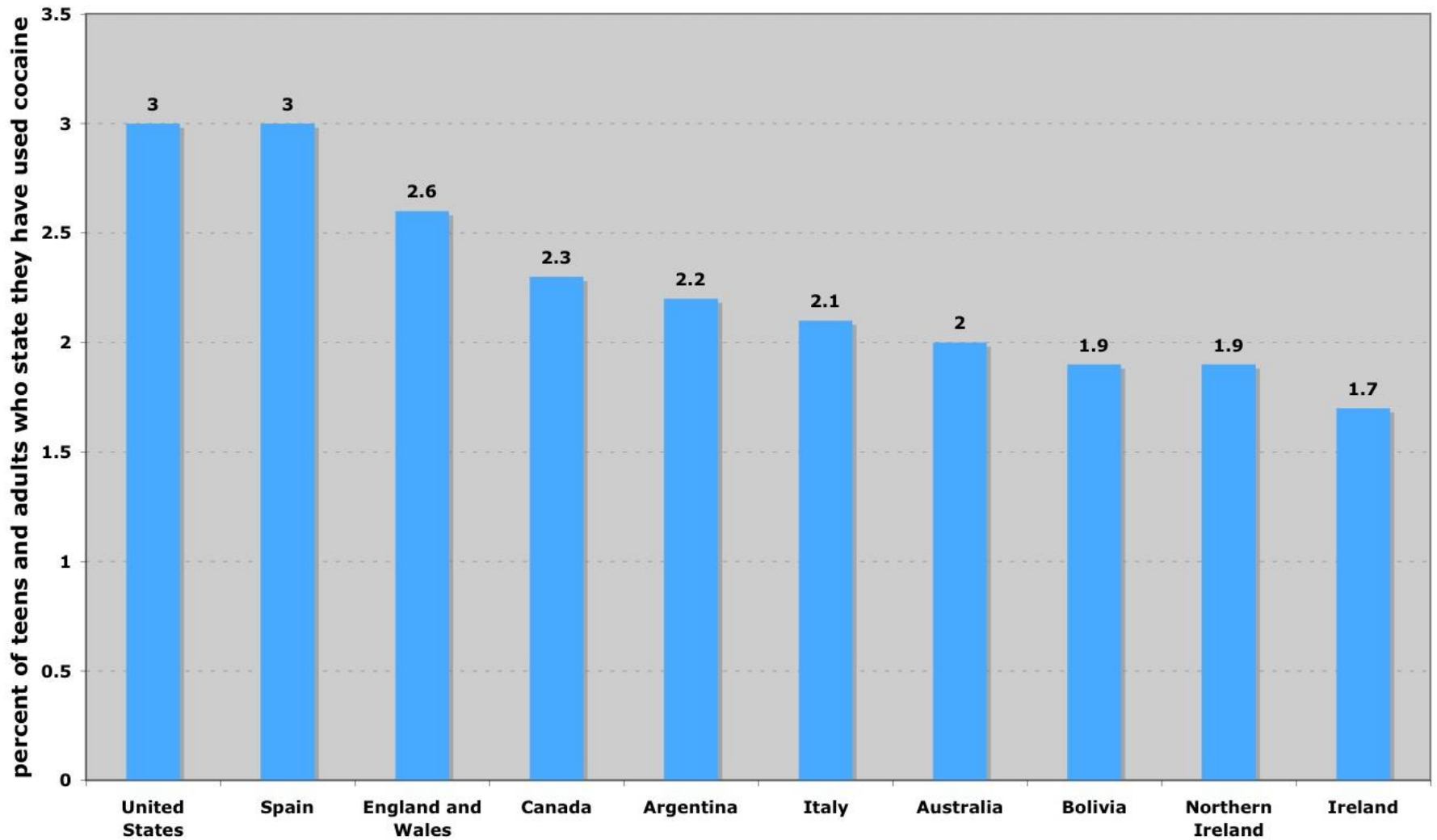
- Vysoce euforizující





## Top Ten Cocaine Using Countries

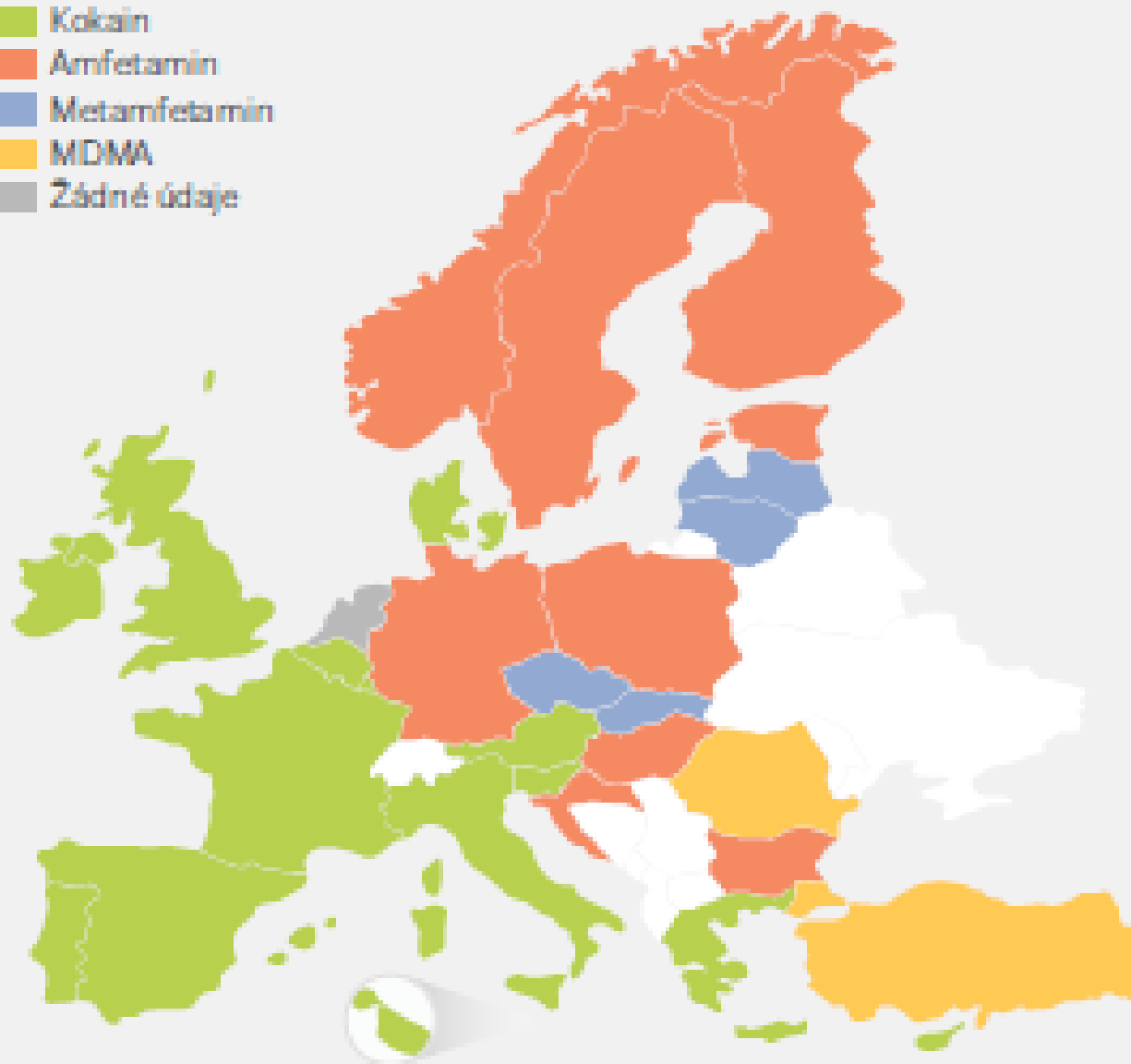
©2009 "Ranking America" (<http://rankingamerica.wordpress.com>)



Data from the United Nations Office on Drugs and Crime  
<http://www.unodc.org/unodc/en/illicit-drugs/index.html>

## Nejčastěji zachycované stimulanty v Evropě, v roce 2014 nebo v posledním roce

- Kokain
- Amfetamin
- Metamfetamin
- MDMA
- Žádné údaje



### Počet záchytů

**78 000** EU

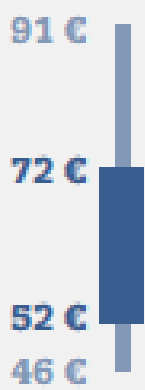
**80 000** EU + 2

### Zachycené množství

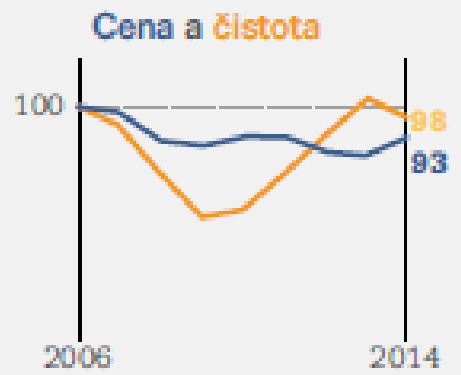
**61,6**  
tun (EU)

**62,1**  
tun (EU + 2)

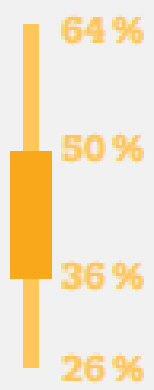
### Cena (EUR/g)



### Indexované trendy:

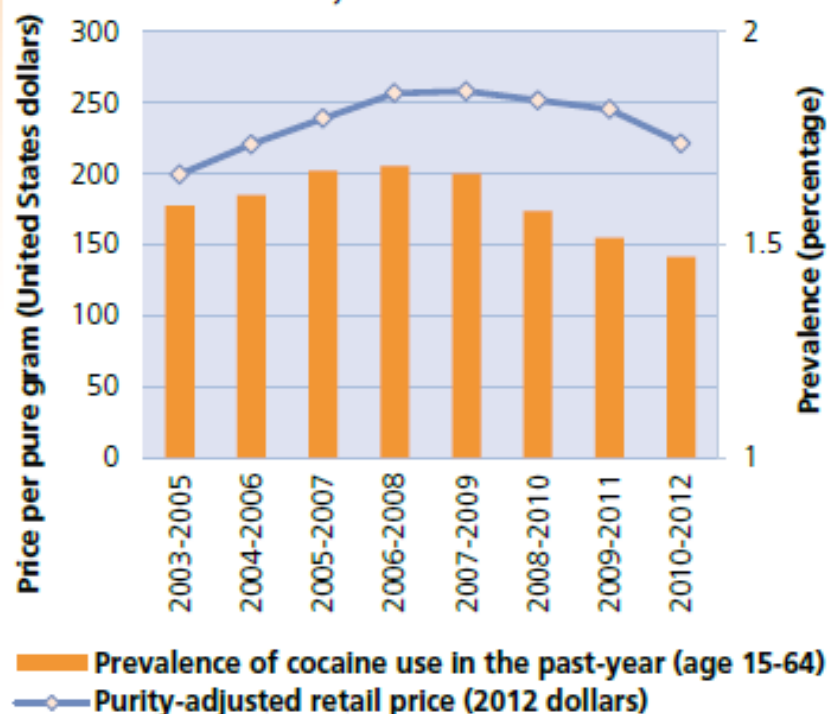


### Čistota (%)



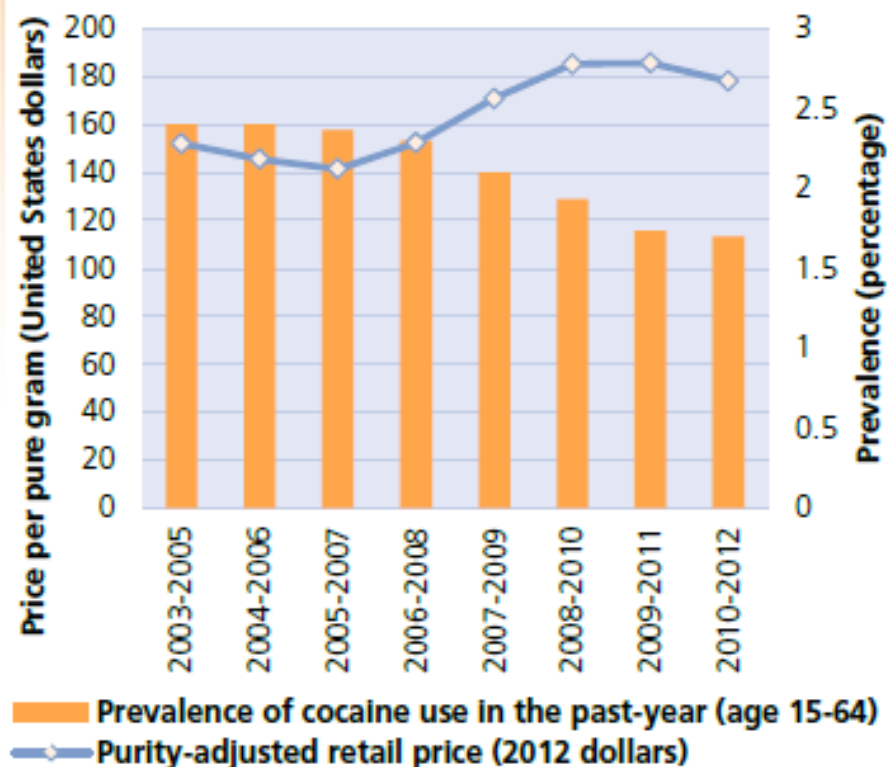
Pozn.: EU + 2 označuje členské státy EU a Turecko a Norsko. Cena a čistota kokainu: národní střední hodnoty – minimum, maximum a mezikvartilové rozpětí. Zahnuté země se liší podle ukazatelů.

**Fig. 39.** Cocaine consumption and purity-adjusted price in Western and Central Europe, weighted by population of countries, 2003-2012



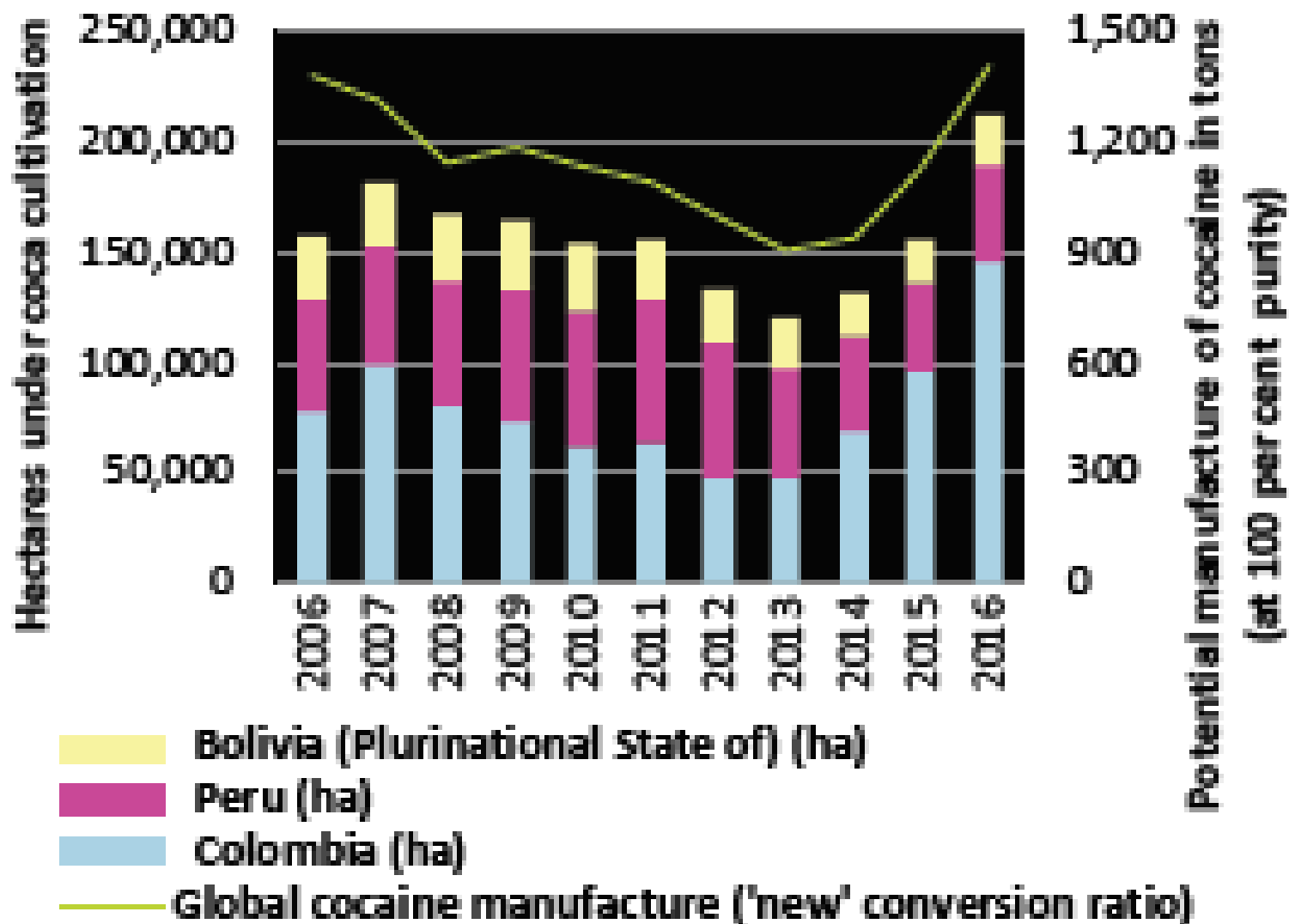
Source: UNODC annual report questionnaire.  
 Note: Prevalence figures displayed as moving average.

**Fig. 40.** Cocaine prevalence and purity-adjusted price, United States, 2003-2012



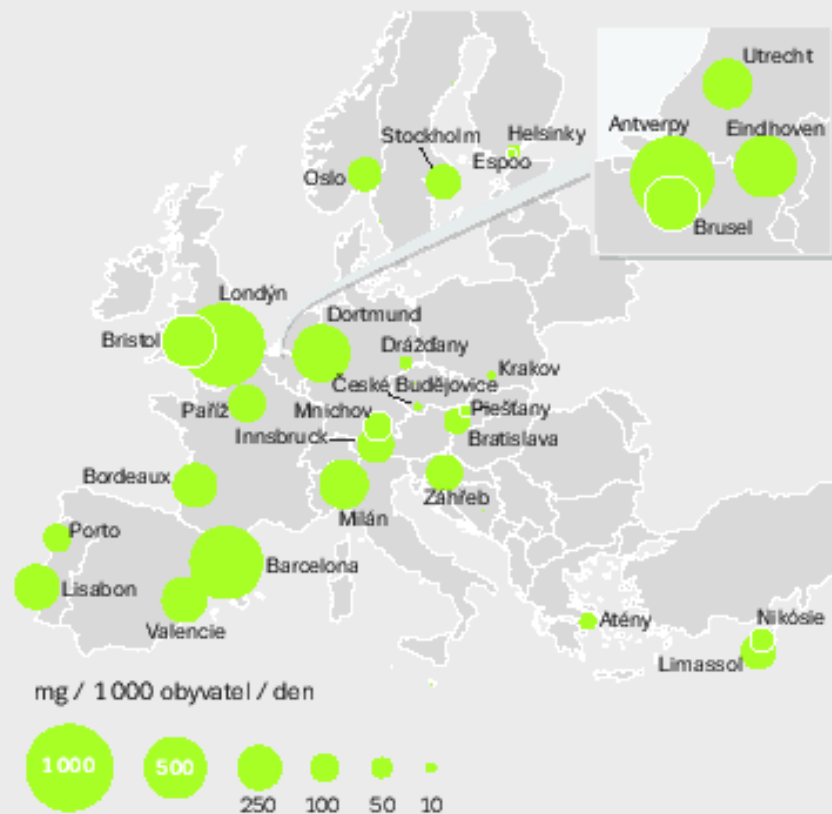
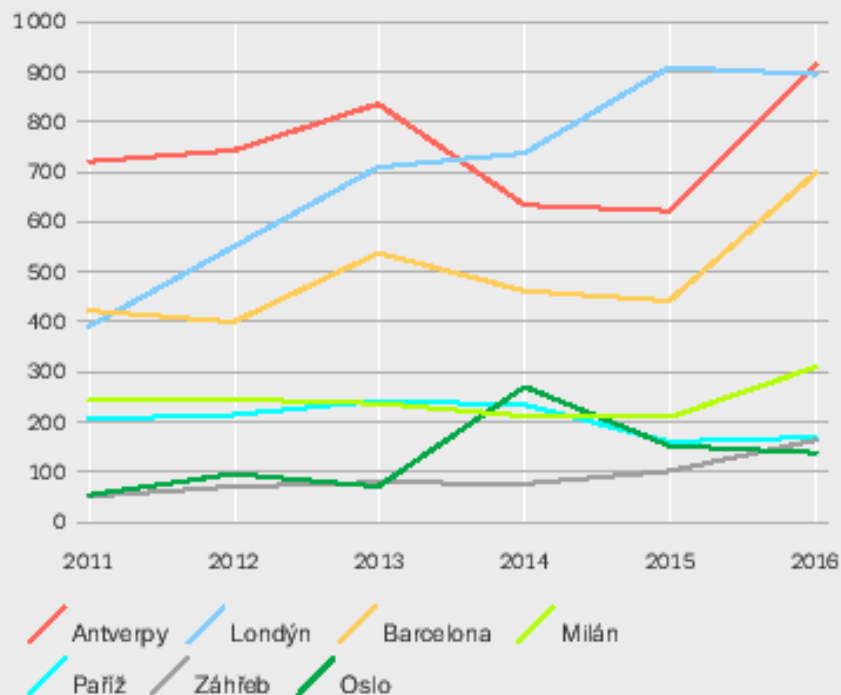
Source: UNODC annual report questionnaire, and Substance Abuse and Mental Health Services Administration and price data from the System to Retrieve Information from Drug Evidence (STRIDE) database of the United States Drug Enforcement Agency.  
 Note: Prevalence figures displayed as moving average

# Global coca bush cultivation and cocaine manufacture, 2006–2016



## Rezidua kokainu v odpadních vodách ve vybraných evropských městech: trendy a nejnovější údaje

mg / 1 000 obyvatel / den

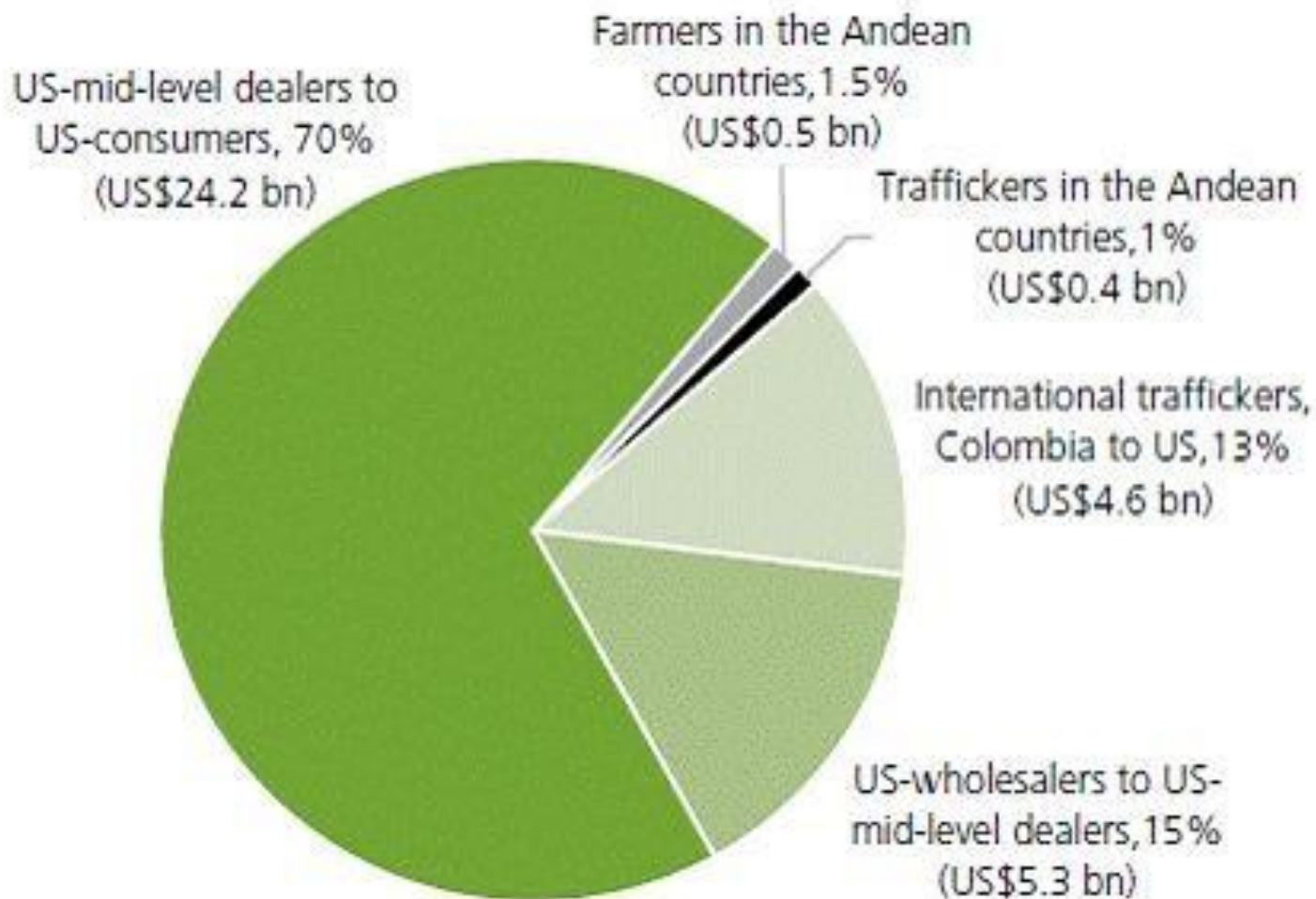


Pozn.: Střední denní množství benzoylkoninu v miligramech na 1 000 obyvatel. Vzorky byly odebrány ve vybraných evropských městech po dobu jednoho týdne v roce 2016.

Zdroj: Základní skupina pro rozbor odpadních vod v Evropě (SCORE).

**FIG. 87:**

**DISTRIBUTION OF GROSS PROFITS (IN %)  
OF THE US\$ 35 BILLION US COCAINE  
MARKET, 2008**



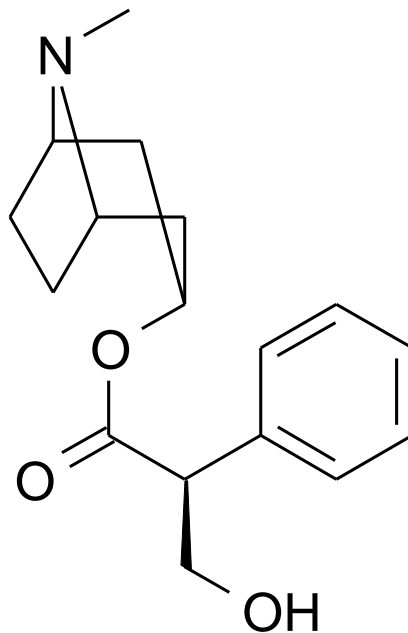
Source: Original calculations



## • Tropanové alkaloidy

- Azabicyklo[3,2,1]oktan
- Apoatropin, atropin, hyoscyamin, skopolamin
- Solanaceae
- Parasympatolytika
  - Kompetitivní antagonisté acetylcholinergních receptorů
    - Muskarinový typ
- Intoxikace

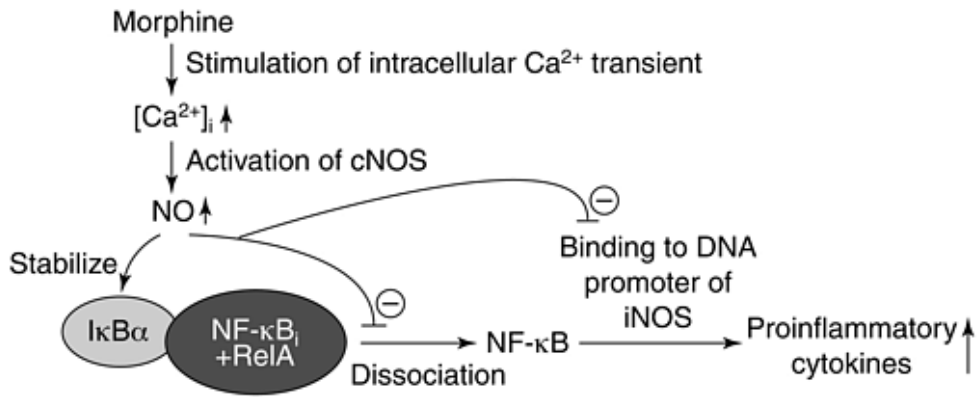
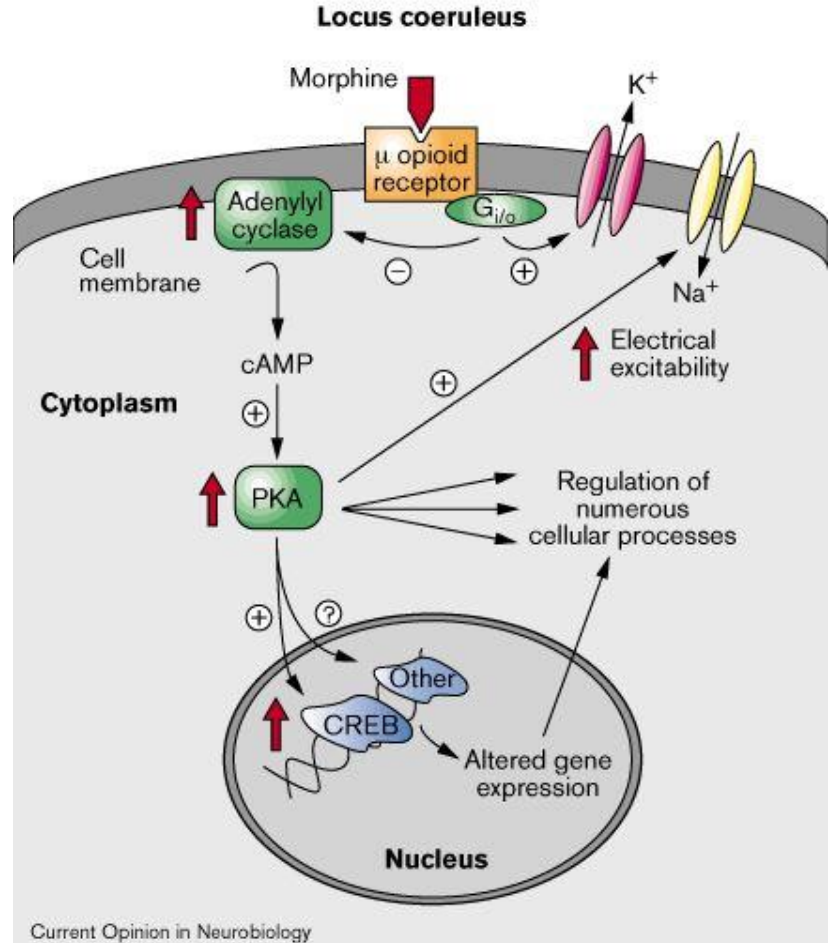
- Zčervenání tváří, suché sliznice, žízeň
- Tachykardie, mydriáza
- Hypertermie, centrální excitace, halucinace
- Koma, respirační selhání



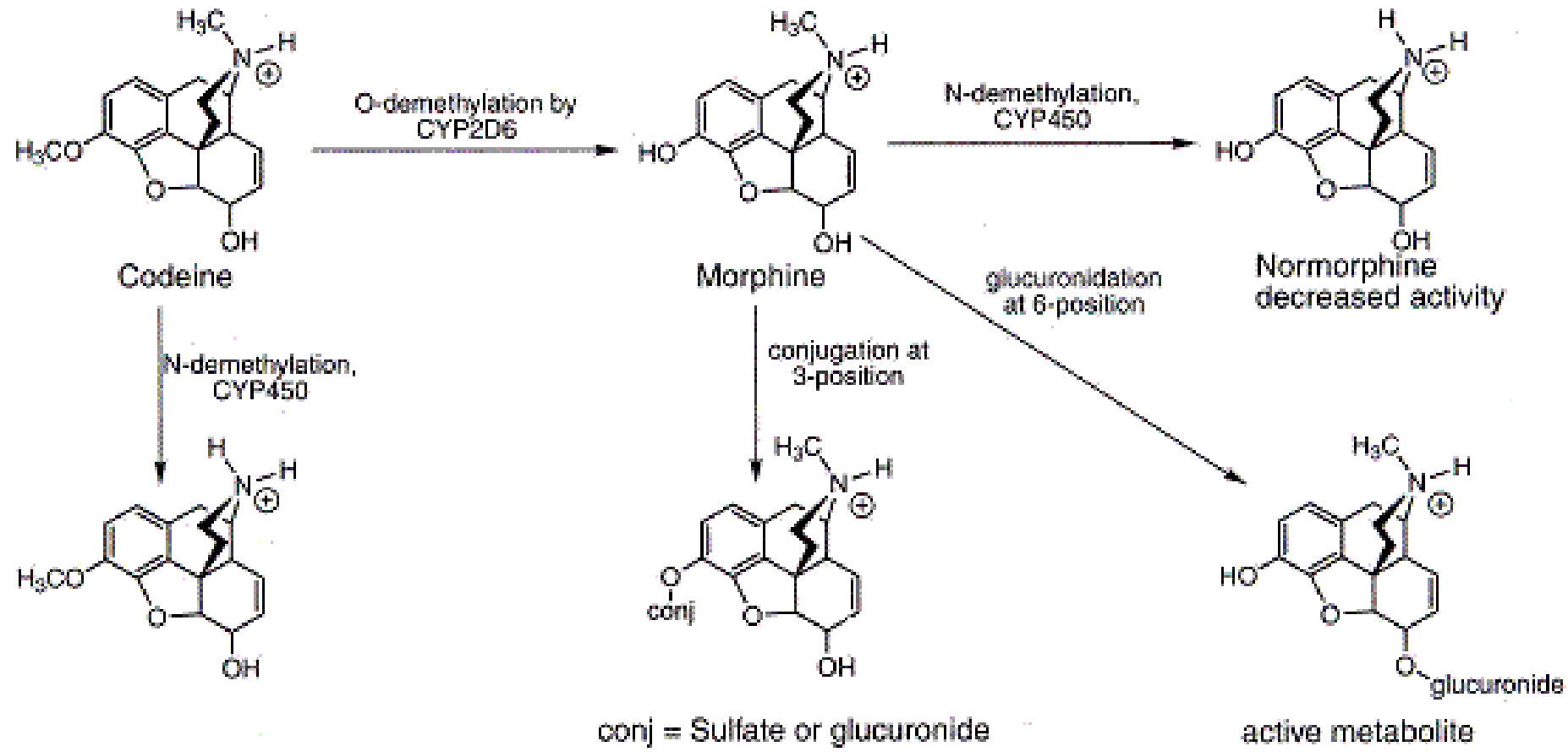


**• Morfin, kodein, heroin**

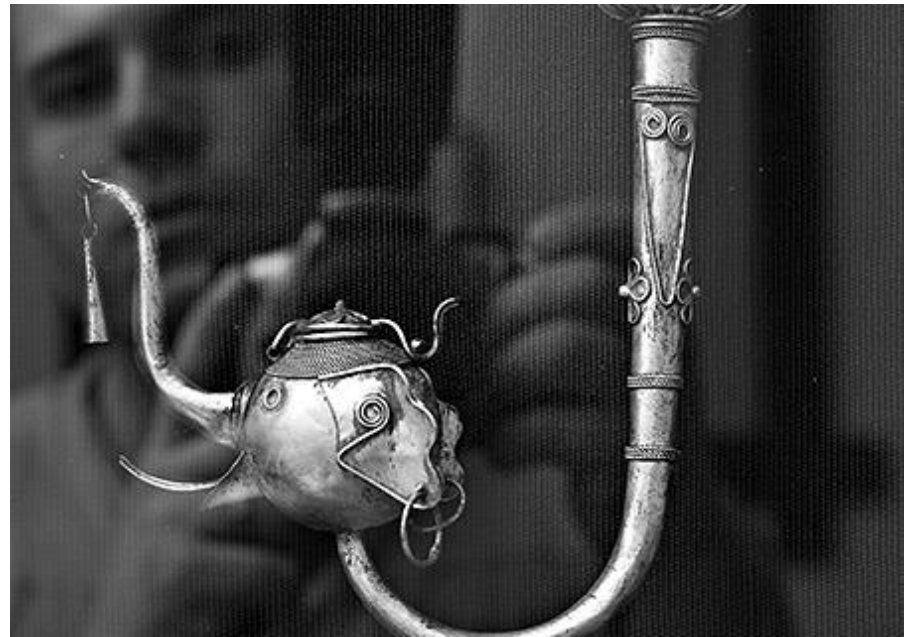
- Morfinanové alkaloidy
- Účinná levotočivá forma
- Morfinannový typ alkaloidů
  - Typické pro *Papaver* spp. Papaveraceae
  - Morfin
    - P. somniferum*, *P. setigerum* Papaveraceae
- Stereospecifická, reversibilní vazba na opioidní receptory
  - Různé úrovně CNS
- Agonista na presynaptických receptorech myelinizovaných vláken o malém průměru
  - Nocicepce, inhibice uvolnění substance P
  - Vznik fyzické závislosti
    - Inhibice tvorby enkefalinů a současné obsazování receptorů
    - Nedostatek přirozených ligandů i morfinů
      - » Abstinencií syndrom
- Ovlivnění respirace
  - Útlum dechového centra
    - Snížení citlivosti na hypoxii a pCO<sub>2</sub>
    - Závislé na dávce
    - Rychlost nástupu závislá na způsobu aplikace
- Mióza centrálního původu
- Útlum centra pro kašel
- Komplexní působení na centrum pro zvracení
  - Nauzea a vomitus
- Ovlivnění hypofýzy
  - ↓ sekrece FSH, LH, ACTH
- Ovlivnění hypotalamu
  - ↑ sekrece ADH
- Působení na vlákna hladké svaloviny
  - Zácpa a retence moči



- Metabolismus morfinu

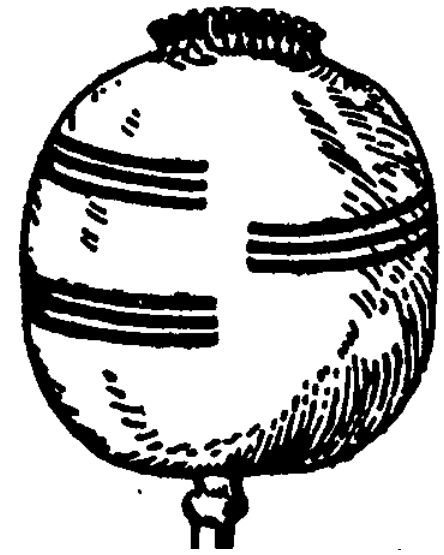
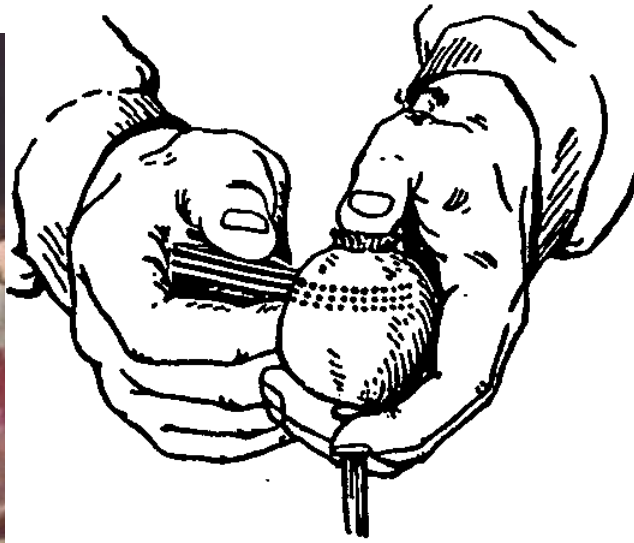


- **Abstinenční příznaky**
  - U chronických uživatelů
    - Nosní krvácení, pocení slzení, neklid
    - Mydriáza, bolesti kloubů a svalů
    - Úzkost, nespavost, tachykardie, polypnoe
    - Nauzea, diarea
- **Akutní intoxikace**
  - Obvykle předávkování
  - Vysoká dávka
    - Okamžitá deprese CNS
  - Nižší dávka
    - Počáteční krátká stimulace
    - Následná malátnost, únava, spavost
    - Puls zpomaluje a slábne
    - Dýchání pomalé a mělké
    - Ztráta vědomí
    - Relaxace svalů, vyhasínání reflexů
    - Chladná, bledá, vlhká pokožka
  - Dostatečně vysoká dávka
    - Koma, relaxace svaloviny
    - Cirkulační selhání, cyanóza
    - Smrt depresí CNS
      - Zástava dechu

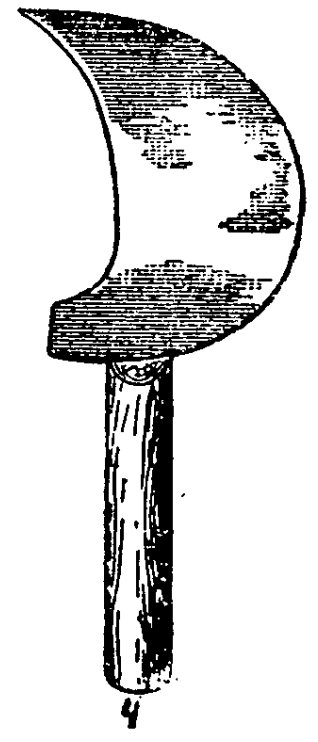
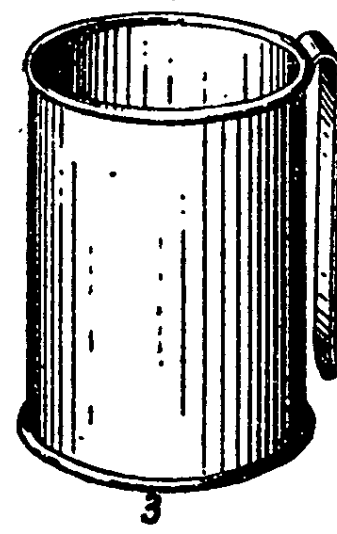
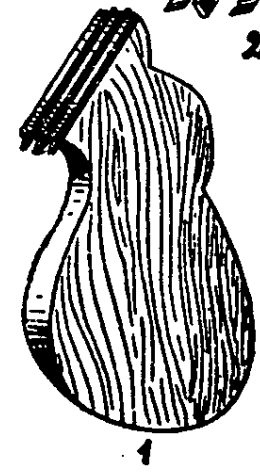
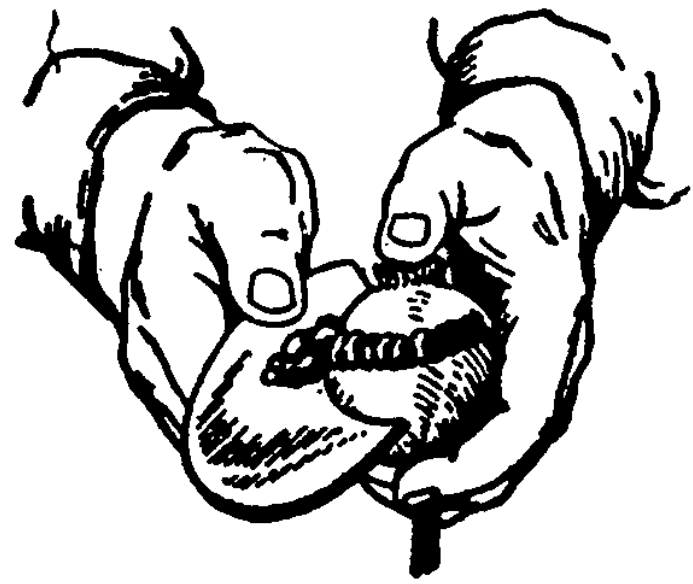
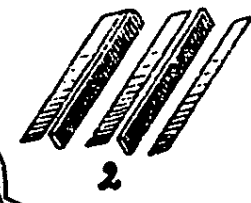


- Chronická intoxikace
  - Morfinismus
    - Krátká doba vzniku
      - Silné analgetikum
      - Experimenty z drogou
    - Tolerance k dávkám
    - Kombinace zdravotních problému
      - Sociální exkomunikace
        - » Zchátralost duševní i fyzická
      - Kriminalita
      - Nepříznivá prognóza
        - » Doprovodná onemocnění
        - » Sebevražedné tendence



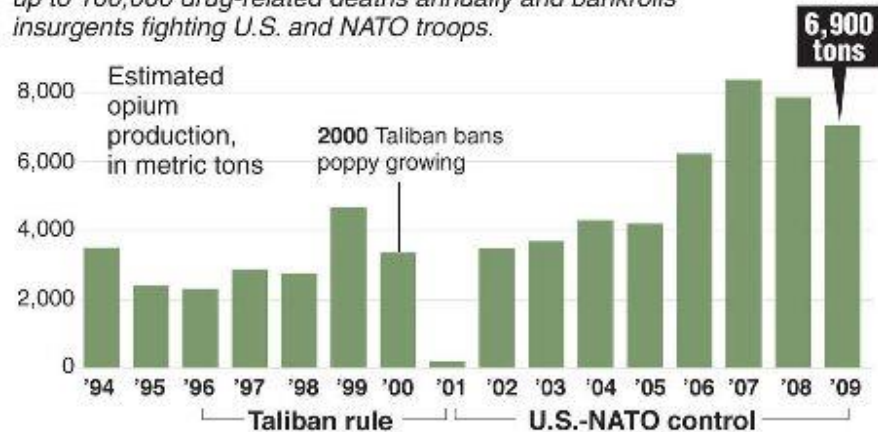


www.rawa.oi



# Afghanistan's deadly crop

Afghanistan produces 90 percent of the world's opium\*. The drug causes up to 100,000 drug-related deaths annually and bankrolls insurgents fighting U.S. and NATO troops.



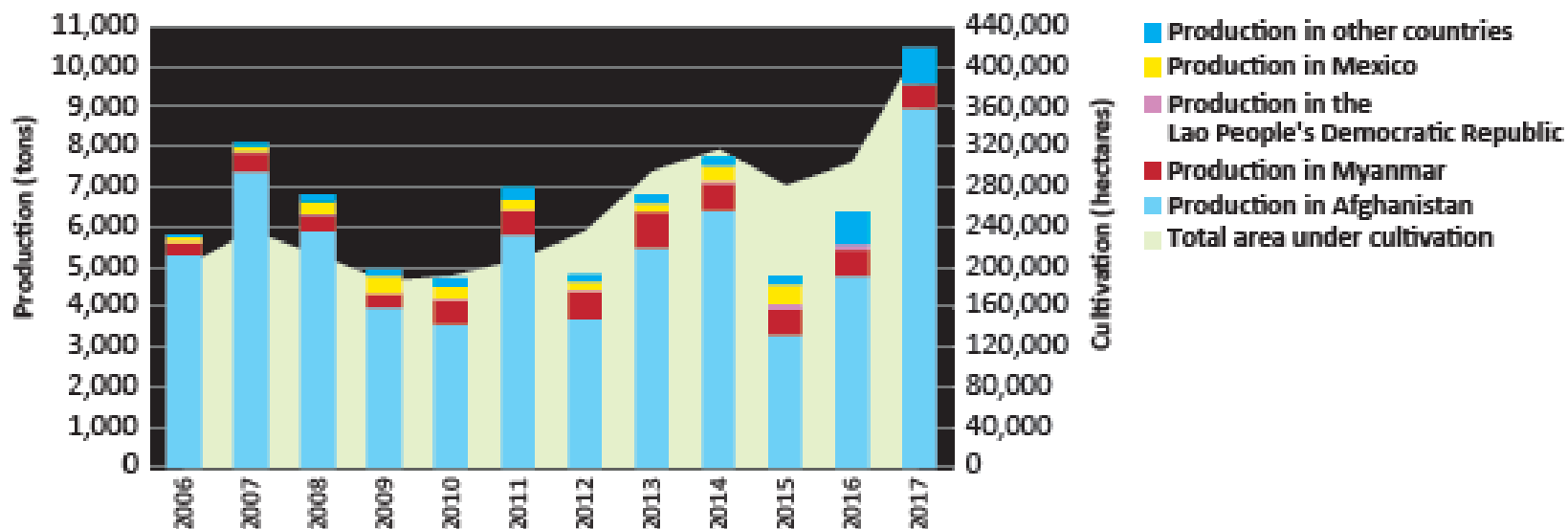
Source: U.N. Office on Drugs and Crime

Graphic: Judy Treible

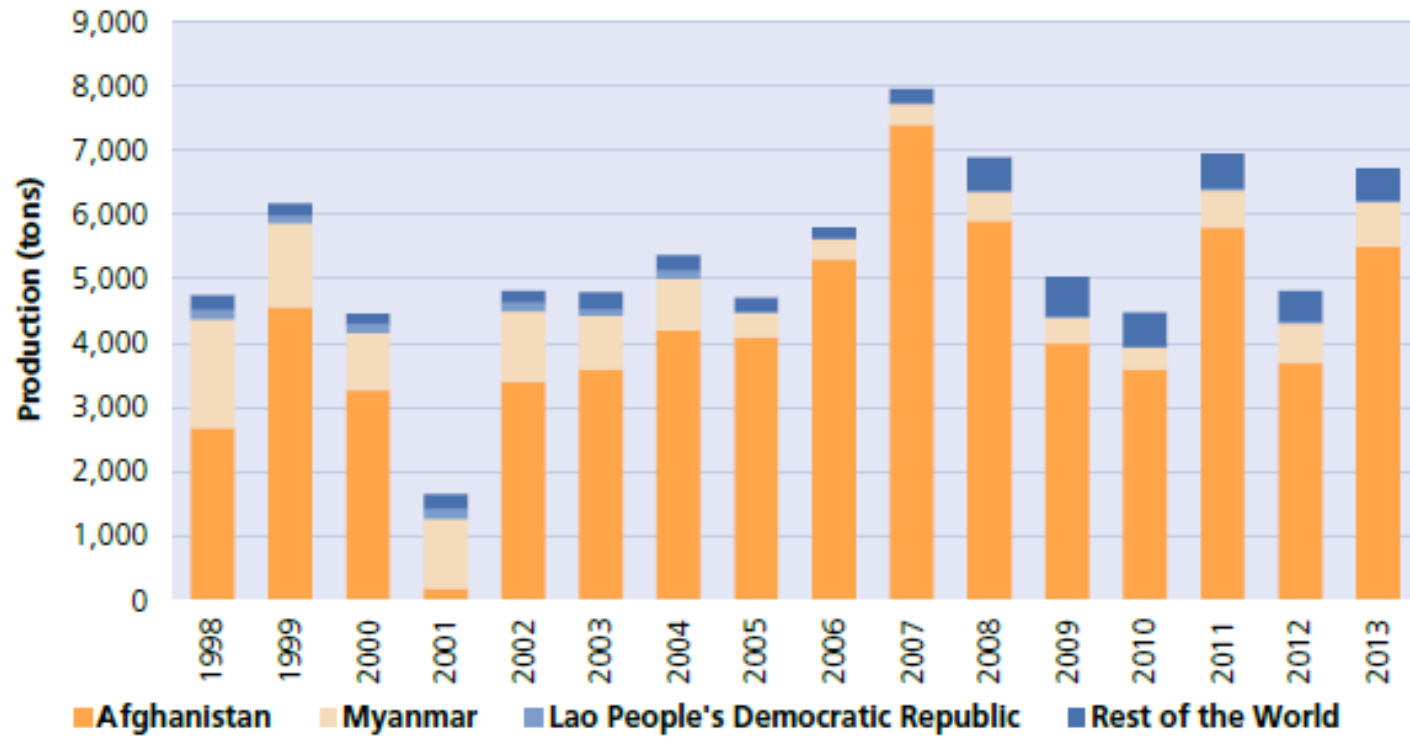
\*Heroin is made from opium

© 2009 MCT

## Opium poppy cultivation and production of opium, 2006-2017<sup>a</sup>

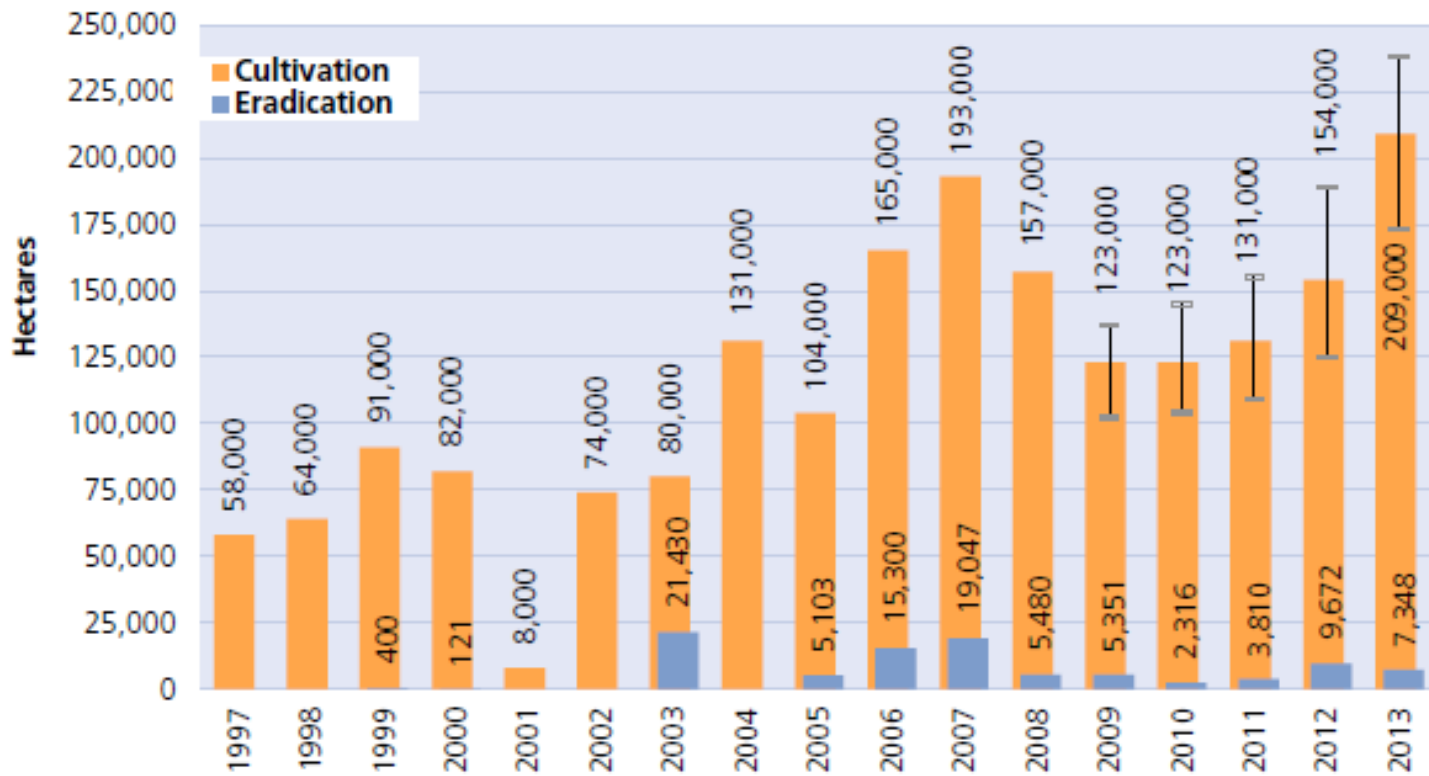


**Fig. 16. Global potential opium production, 1998-2013**



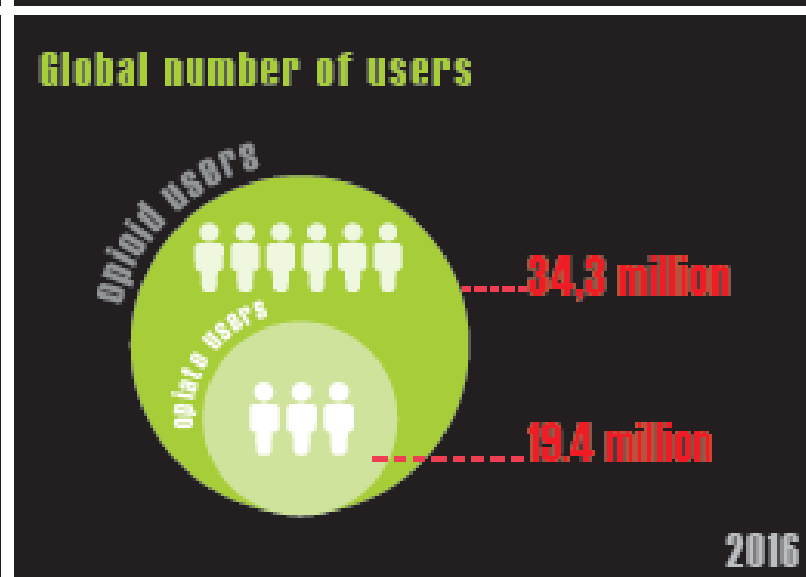
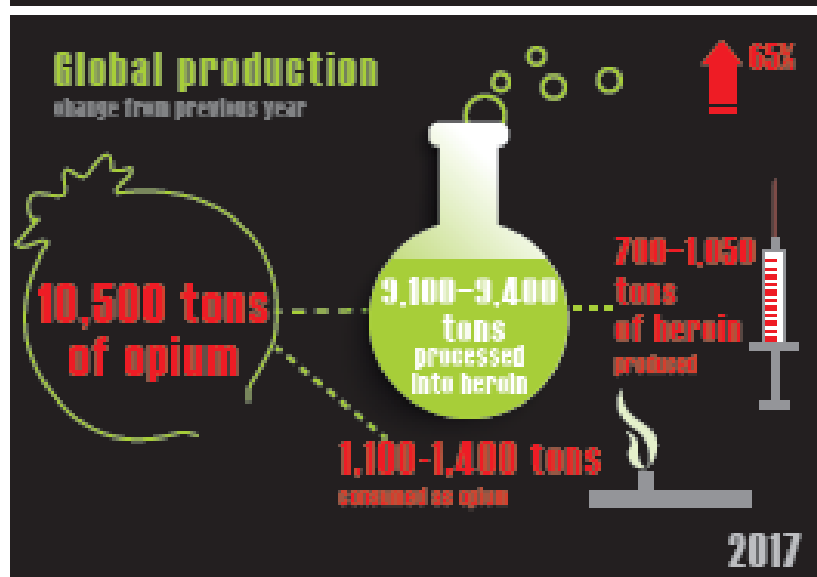
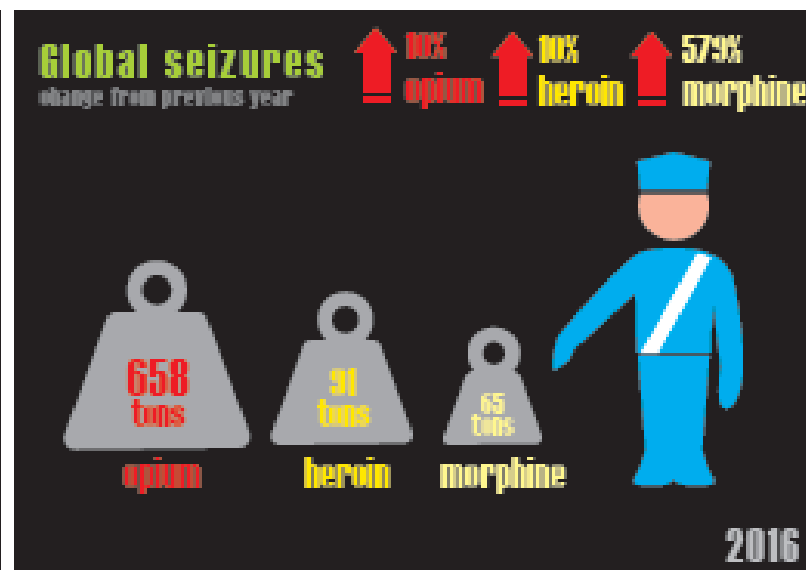
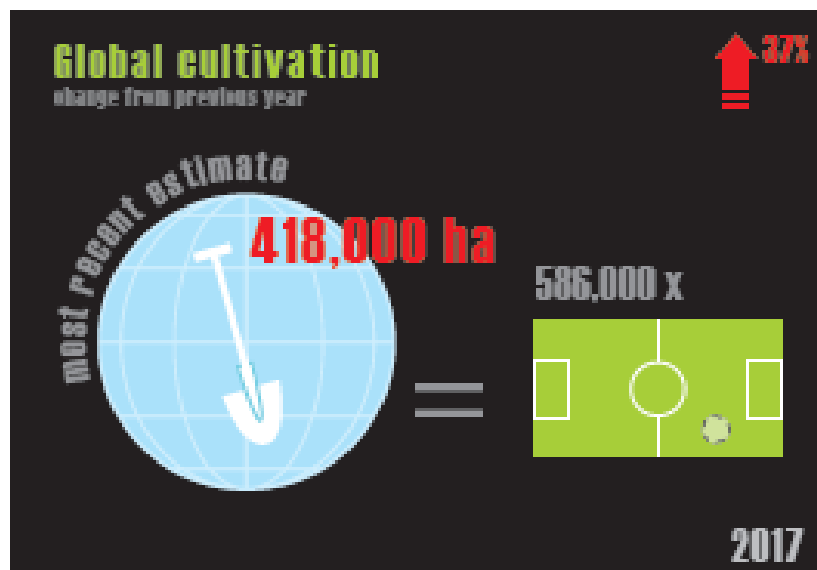
Source: 1997-2002: UNODC; since 2003: National Illicit Crop Monitoring System supported by UNODC.

**Fig. 15. Opium poppy cultivation and eradication in Afghanistan, 1997-2013**



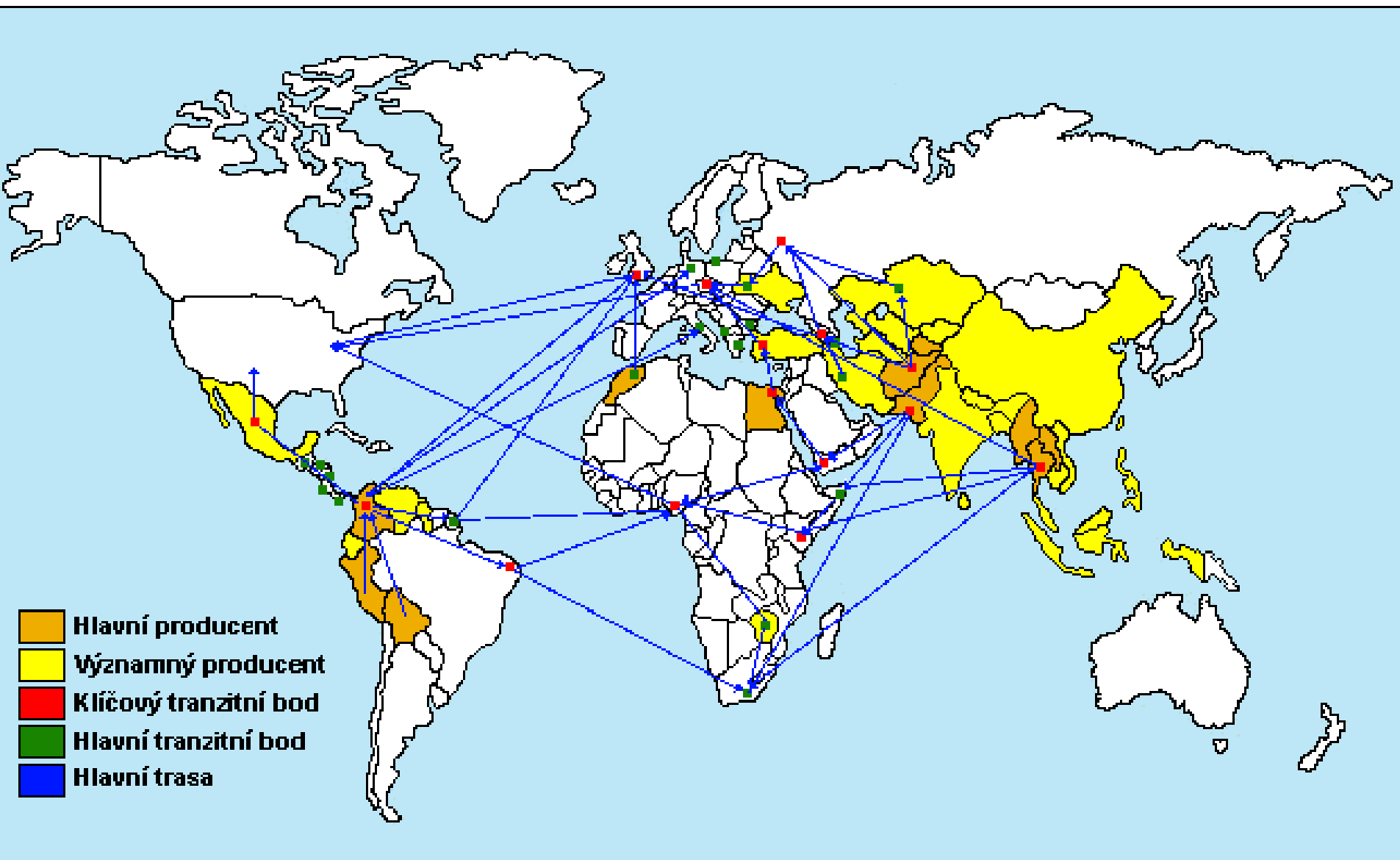
Source: 1997-2002: UNODC; since 2003: National Illicit Crop Monitoring System supported by UNODC.





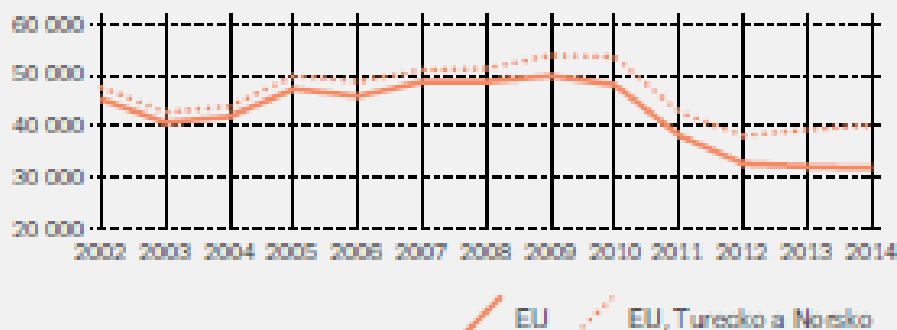
Note: All data refer to 2016 except cultivation and production, which refer to 2017 (preliminary).



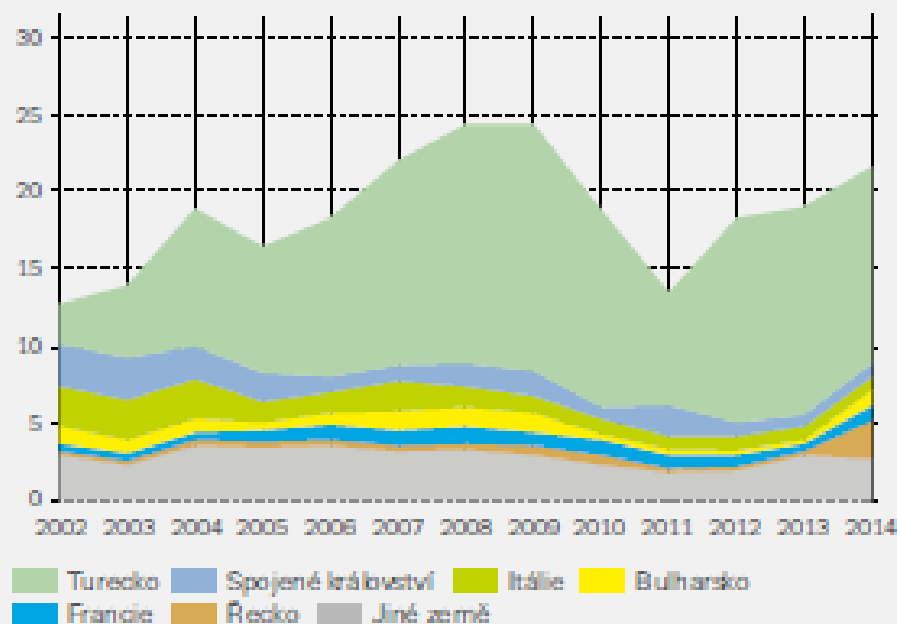


## Počet záchytů heroinu a zachycené množství: trendy a v roce 2014 nebo v posledním roce

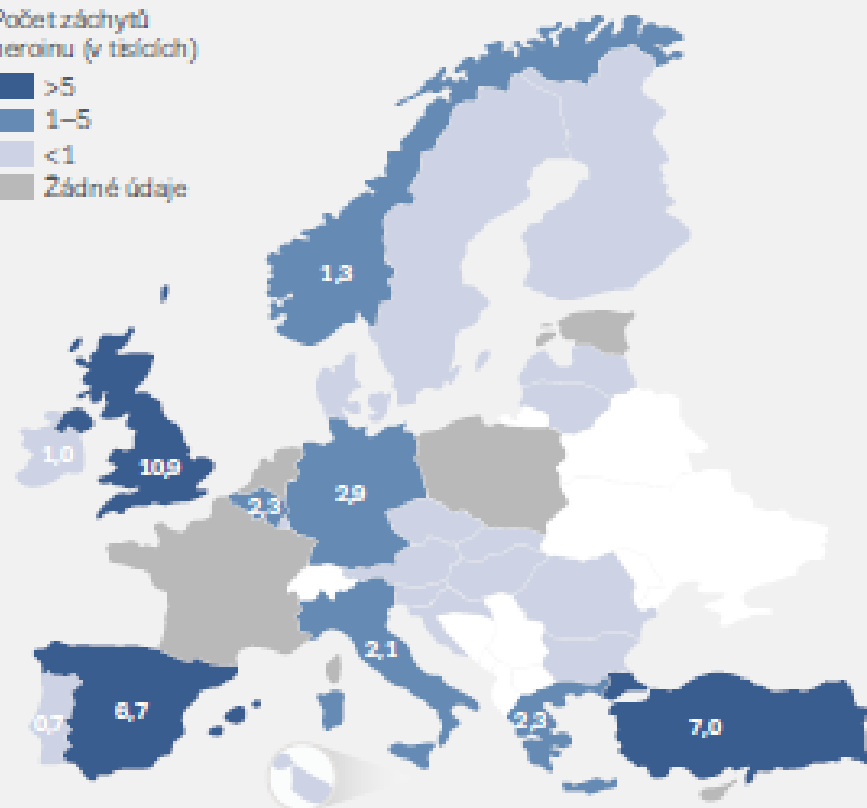
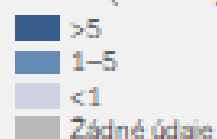
Počet záchytů



Tuny

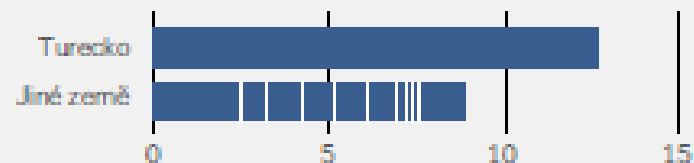


Počet záchytů heroinu (v tisících)



Pozn.: Počty záchytů (v tisících) vdeseti zemích s nejvyššími hodnotami.

Množství zachyceného heroinu (v tunách)



## Počet záchytů

**32 000** EU

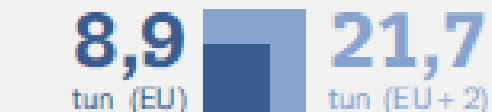


**40 000** EU+2

## Zachycené množství

**8,9**

tun (EU)



**21,7**

tun (EU+2)

## Cena (EUR/g)

140 €

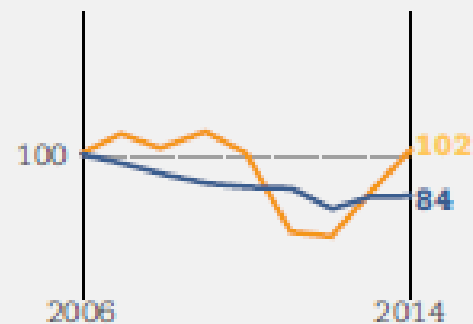
59 €

35 €

25 €

## Indexované trendy:

Cena a čistota



## Čistota (%)

52 %

29 %

15 %

7 %

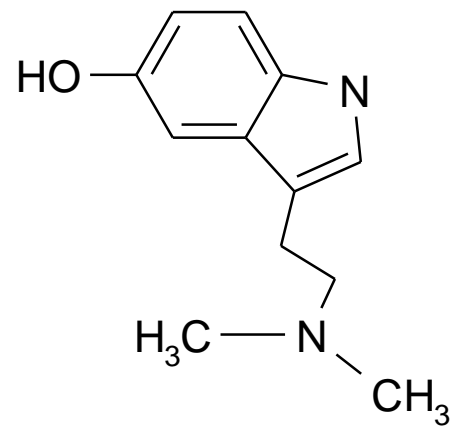
Pozn: EU + 2 označuje členské státy EU a Turecko a Norsko. Cena a čistota „hnědého heroinu“: národní střední hodnoty – minimum, maximum a mezikvartilové rozpětí. Zahnuté země se liší podle ukazatelů.

- Tryptaminy



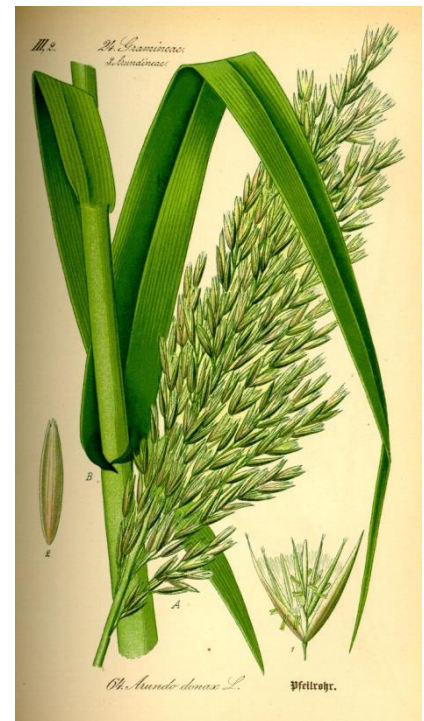
- Bufotenin

- Ve vodě špatně rozpustná látka
    - *Piptadenia peregrina* Mimosaceae
      - Cojoba Tree
    - *Arundo donax* Poaceae
    - Některé houby a žáby
    - Intoxikace
      - Halucinogenní efekt, ovlivnění psychiky
        - » Podobné LSD a mezkalinu
      - Stavby úzkosti, poruchy vnímání
      - Mydriáza, hypertenze
      - Vysoké dávky
        - » Respirační paralýza
        - » Motorická paralýza



- *N,N*-dimethyltryptamin DMT

- *Prestonia amazonica* Apocynaceae
    - *Piptadenia peregrina* Mimosaceae
    - Krátce účinný halucinogen
      - 0,7-1mg/kg
    - Modelová psychóza
      - Vegetativní symptomatologie
      - Emocionální a percepční poruchy
      - Zrakové iluze a vize
      - Změny vnímání prostoru a času





*Tukanoan Indian with stems of three "kinds" of caapi preparatory to making hallucinogenic drinks from the bark, Rio Vaupes, Colombia. (Photograph by G. Reichel-Dolmatoff)*

VIROLA

*theiodora*

(Spr. ex Bth.)

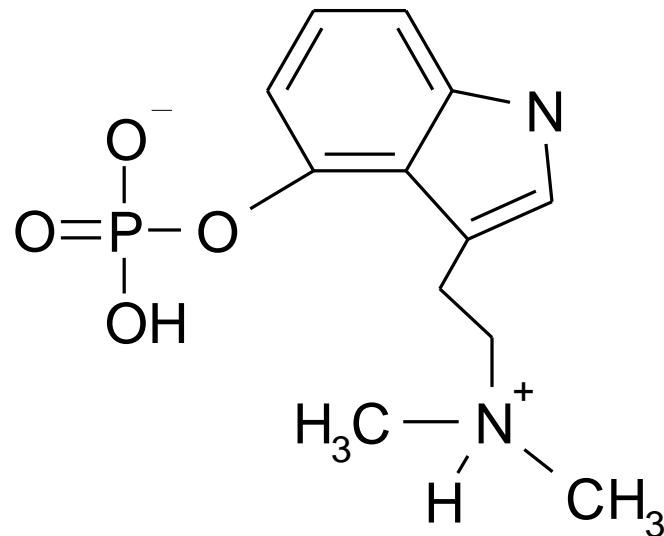
Warburg





- **Psilocyn, psilocybin**

- *Psilocybe, Conocybe, Stropharia*



- ***Psilocybe***

- 0,2 % to 0,6 % psilocybinu
    - 10 mg p.o. dávka
    - Žvýkání – lepší absorpce z dutiny ústní
    - 8 hodin pro vyloučení cca 80 %, 5-6 hodin účinek

- **Počáteční příznaky**

- bolesti hlavy, pocity neklidu a malátnosti, bezděčné zívání (často bez ospalosti), výjimečně křeče, poruchy rovnováhy, třes a pocení.

- **Psychické příznaky**

- deformace vnímání objektivní reality, barvy nabírají teplé pastelové odstíny, kaleidoskopický efekt
  - změny nálady, stav euforie, pocit štěstí, výjimečně deprese a podrážděnost
  - psychózy spojené s depersonalizací, poruchy vnímání času, směru i vzdálenosti, falešné představy

- **Akutní toxicita**

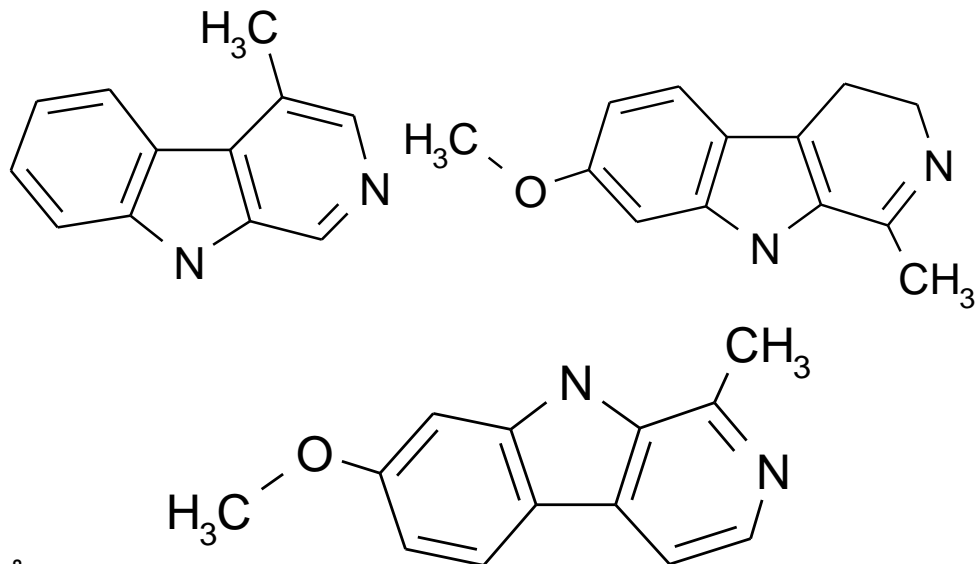
- poměrně nízká (smrtečná dávka psilocybinu pro člověka je asi 17 gramů)
  - riziko neuvážených ukvapených rozhodnutí,
  - latentní psychické choroby (např. schizofrenie)





- $\beta$ -karbolinové indolové alkaloidy

- Harman, harmalin, harmin
- *Peganum harmala*, *Zygophyllum fabago*, *Tribulus terrestris*  
Zygophyllaceae
- *Passiflora incarnata*  
Passifloraceae
- Inhibitory MAO
  - Zvýšené hladiny neuromediátorů
    - » Serotonin, noradrenalin
  - Především v mozku
    - » Centrální efekt
  - Počáteční příznaky intoxikace
    - » Nauzea, zvracení, bledost kůže
    - » Projevy agresivity
  - Další průběh
    - » Polospánek se sny
    - » Halucinace

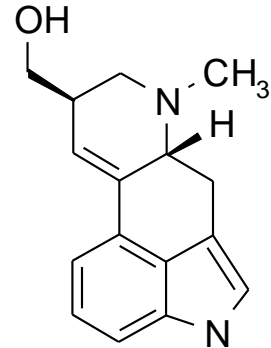
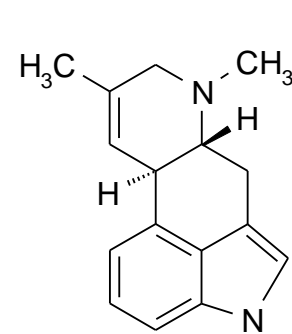
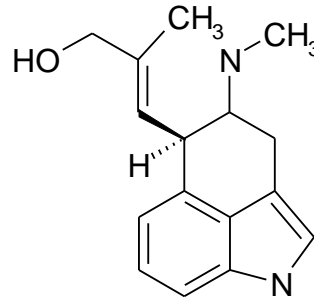
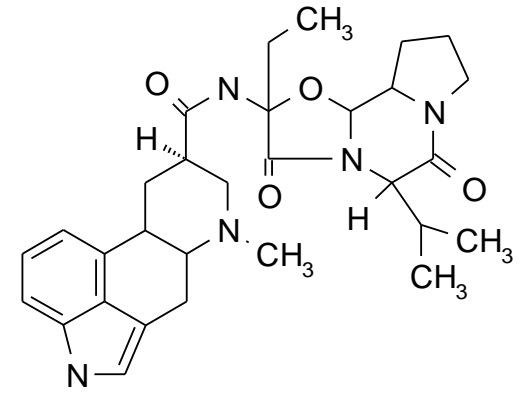
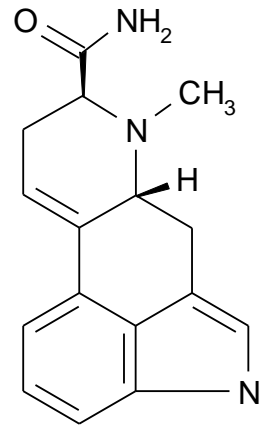




*Peganum harmala*

- Ergoliny

- Hlavně čeleď Convolvulaceae
  - *Rivea corymbosa*, *Ipomoea* spp.
- Ergin (lysergamid)
  - Toxická dávka 1µg/kg p.o.
  - Mexické obřadní drogy
    - Ololiuqui, coaxihuitl a další
- Ergosin
  - Podobné jako ergin
  - Inhibice vylučování prolaktinu
- Chanoklavin
- Agroklavin
- Lysergol



[c] www.azarius.nl

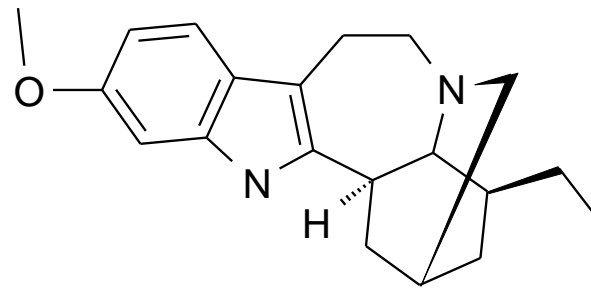
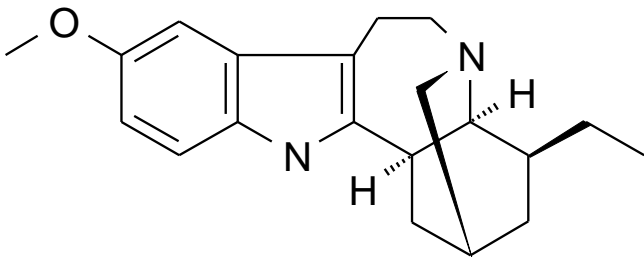


©T. Wiedemann

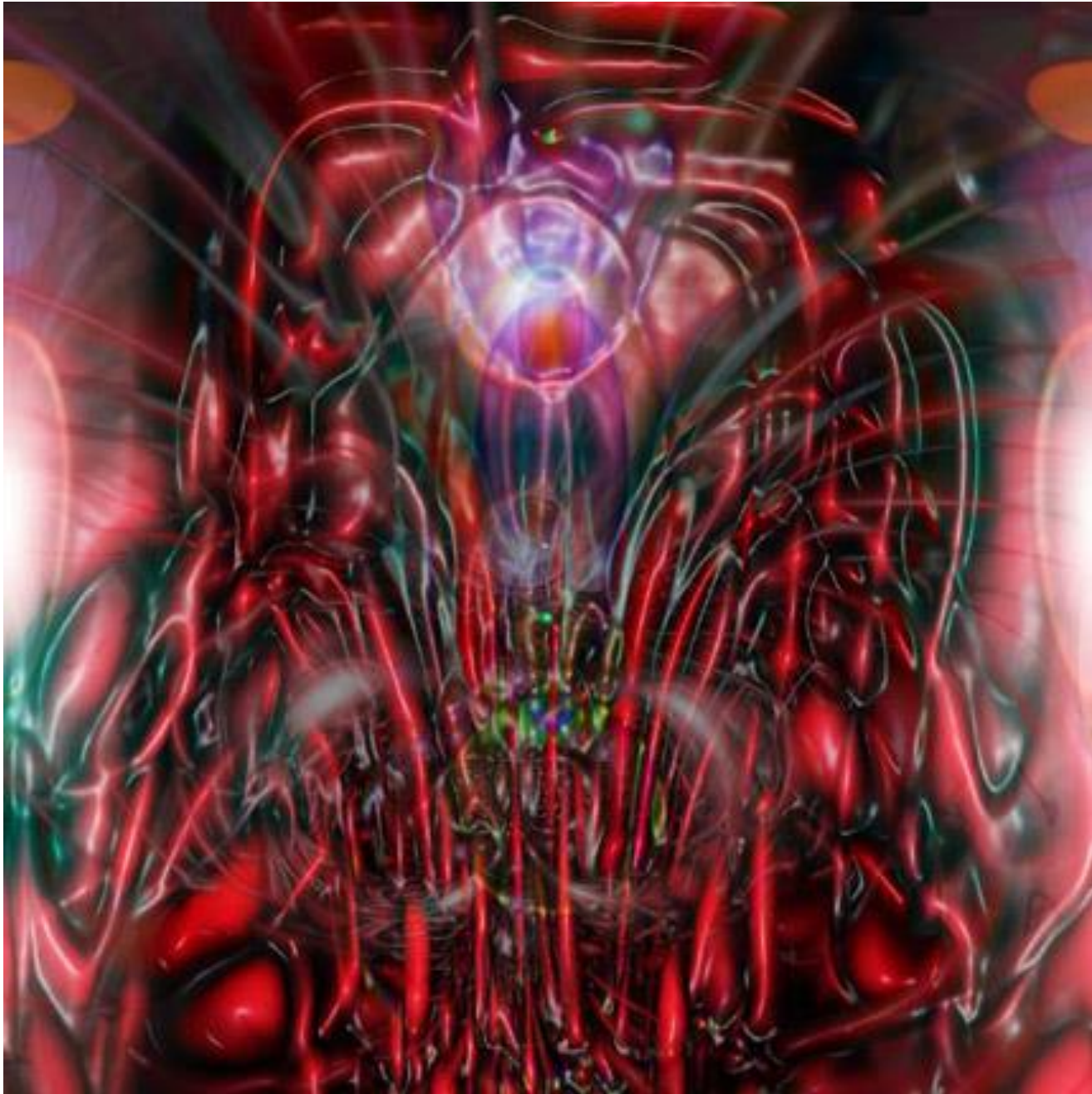


– Ibogain, tabernathin

- Tabernanthe iboga, Voacanga spp. Apocynaceae
- Aktivita na CNS
  - Inhibitor neuronálních nikotinových receptorů
  - Nižší dávky
    - » Centrální stimulace
    - » Tremor, zježení vlasů
    - » Salivace, mydriáza
    - » Úzkost, agresivita
  - Vysoké dávky
    - » Halucinace - serotoninový efekt
    - » Hluboké deprese a úzkost
- Kardiovaskulární systém
  - Negativně inotropní a chronotropní efekt









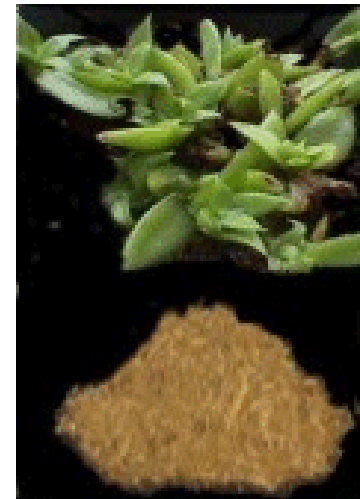
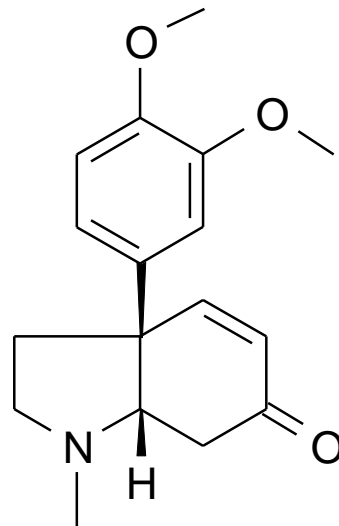
- Jiné indolové alkaloidy

- Mezembrenon,  
mezembrin, mezembrinol

- fenyloxyindoly
    - Sceletium alkaloidy  
Aizoaceae
    - Narkotický, kokainogenní  
účinek
    - Návyková droga
      - channa



Kosmatec



## • Aminy

### – Efedrin

- Aromatický amin
- *Ephedra* spp. Ephedraceae
- Sympatomimetická aktivita
  - Zvýšení TK a periferní vasokonstrikce
  - Průnik do CNS
- Akutní intoxikace
  - Pocení, bolest hlavy, neklid
  - Svalová slabost a třes
  - Mydriáza
  - Bušení srdce a nespavost

### – Galegin

- *Galega officinalis* Fabaceae
- Derivát guanidinu
- Poškození funkce mitochondrií
- Křeče, dýchací obtíže, otok plic



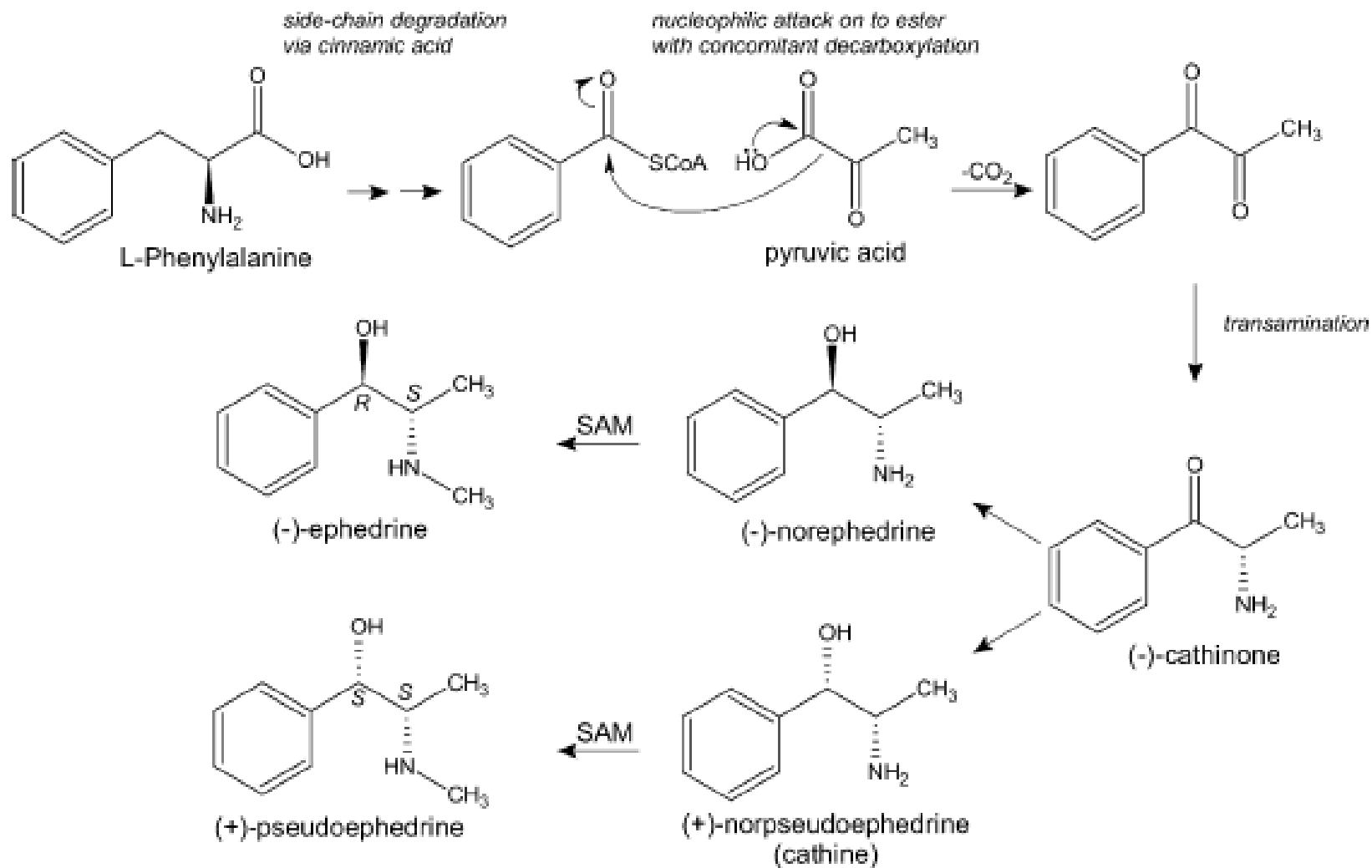
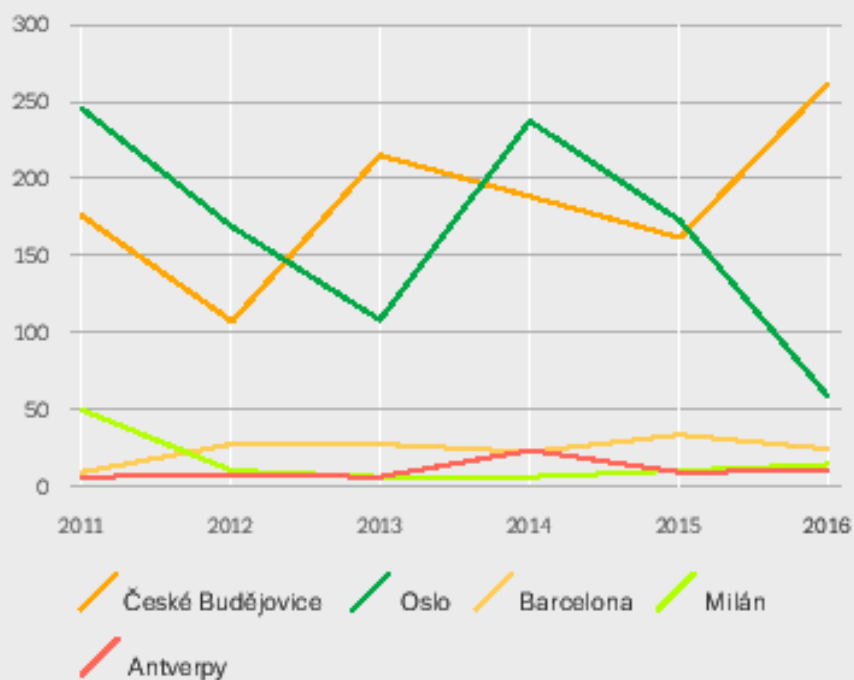


Fig. 1. Synthesis of ephedrine and related alkaloids.

## Rezidua metamfetaminu v odpadních vodách ve vybraných evropských městech: trendy a nejnovější údaje

mg / 1 000 obyvatel / den



Pozn.: Střední denní množství metamfetaminu v miligramech na 1 000 obyvatel. Vzorky byly odebrány ve vybraných evropských městech po dobu jednoho týdne v roce 2016.

Zdroj: Základní skupina pro rozbor odpadních vod v Evropě (SCORE).

## – Khataminy

- Arylalkylaminy
- *Catha edulis*, *Maytenus crucorii*  
Celestraceae
- Ephedra spp. Ephedraceae
- Khatin a khatinon nejvýznamější
- Katinon
  - podobné vlastnosti jako amfetamin
  - Sušením přechází na norpseudoeferin a norefedrin
- Droga se užívá žvýkáním
  - Severovýchodní Afrika
  - Rychlý rozklad znemožňuje transport a obchod
  - Potlačení spánku, stimulace, proti únavě
- Intoxikace
  - Anorexie, hypertermie, stimulace dechového centra
  - Mydriáza, arytmie, hypertenze
  - Psychické příznaky
    - » Úzkost, panické ataky, agresivita



## –Brucin, strychnin

- *Strychnos* spp. Loganiaceae
- Toxicita
  - Stimulace vasomotorického a respiračního centra
    - » Blok inhibiční aktivity glycinu
  - Spinální konvulzant
- Metabolismus
  - Dobré vstřebávání ve střevě
  - Částečné vylučování nezměněné močí
  - Metabolismus v játrech
- Intoxikace
  - Citlivost na sensorické podněty
  - Křeče
    - » Generalizované s agonizující bolestí
    - » Respirační a metabolická acidóza
  - Rychlý nástup účinku bez varování
    - » Neklid, záškuby končetin a tváře, hrozivé vzezření
  - Smrt z vyčerpání, spastická paralýza dýchacích svalů, anoxie

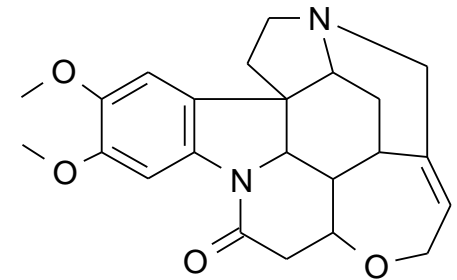
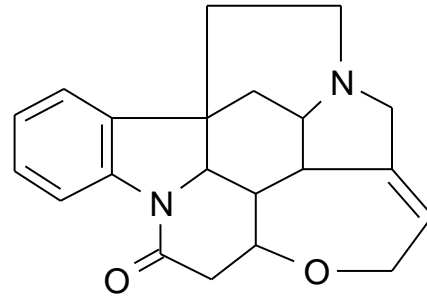
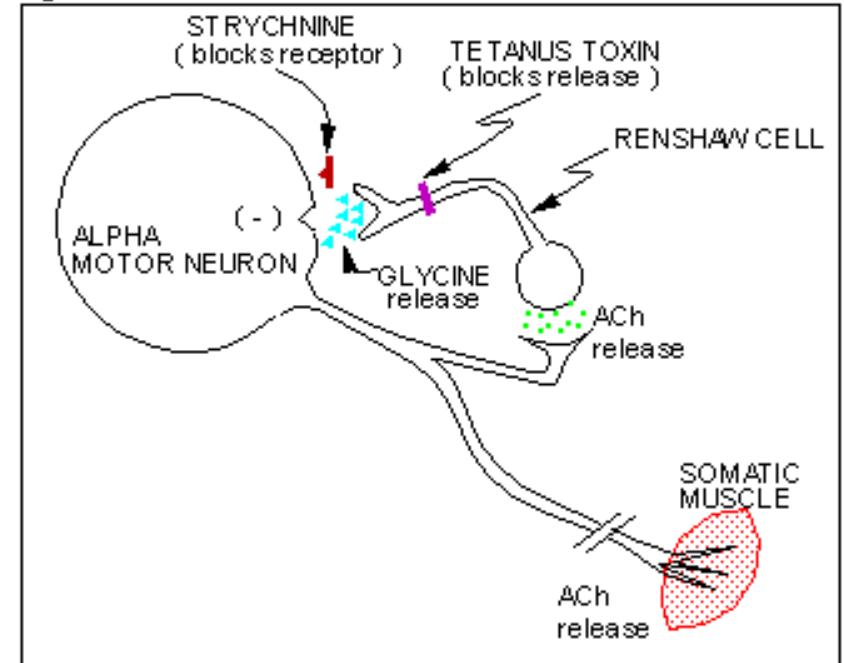


Figure 8 - 9

Hamilton - Timmons



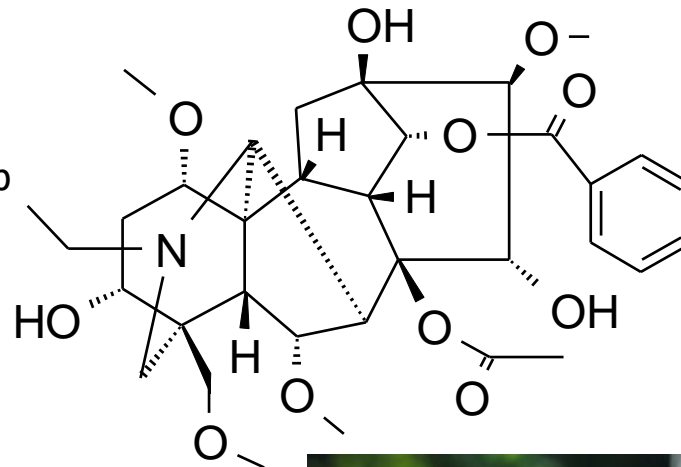




*Strychnos nux vomica*

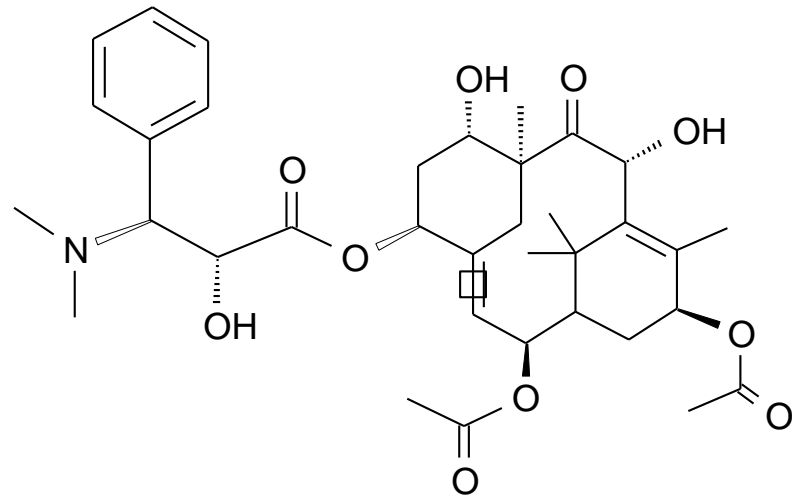
## Diterpenové alkaloidy

- Biologický prekurzor izopren
  - Následné zabudování dusíku
- Pseudoalkaloidy
- *Aconitum* spp., *Consolida* spp., *Delphinium* spp  
Helleboraceae
- Esterové alkaloidy toxičtější
- Neesterové tzv. atisinové méně toxické
- Akonitin
  - Diterpenová látka esterového typu
  - *Aconitum* spp. Helleboraceae
  - Toxická dávka 3-6 mg p.o. (2-15 g hlíz)
  - Kardiotoxicita, neurotoxicita
  - Rychlá absorpce
    - Dobrý prostup membránou
    - Absorpce i kůží
  - Trvalé otevření sodíkového kanálu axonů
  - Inhibice repolarizace
  - Symptomy intoxikace
    - Anestézie jazyka
    - Nevolnost, zvracení
    - Průjmy, kolika
    - Parestézie
      - » Mravenčení, chlad a zimnice
      - » bolesti
    - Mydriáza střídá miózu
    - Arytmie, paralýza
    - Smrt
      - » Ventrikulární fibrilace
      - » Zástava dechu



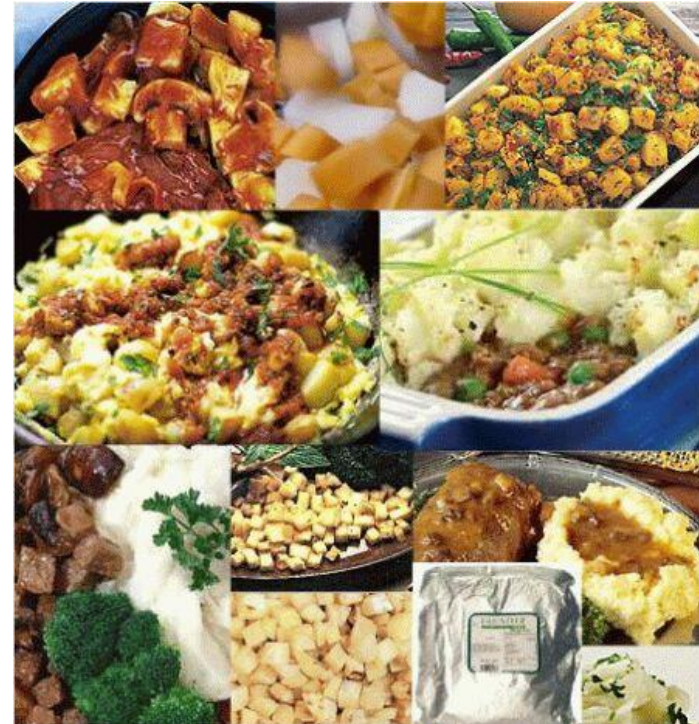
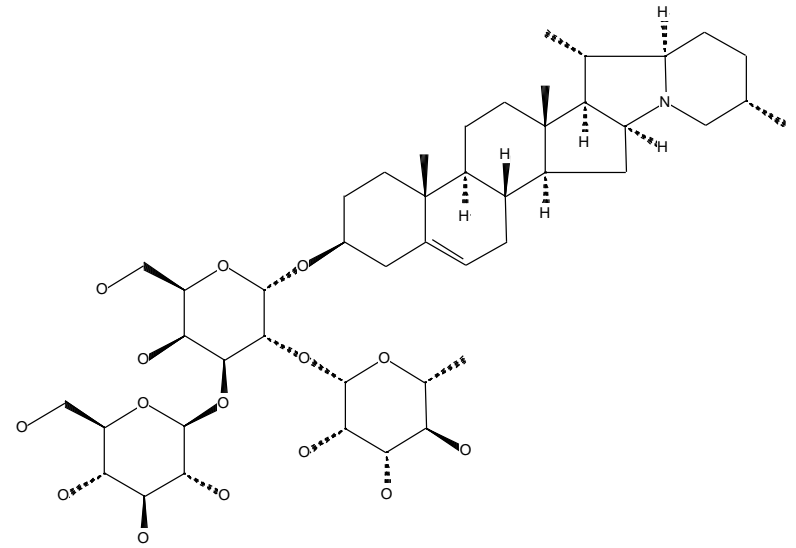
## – Taxin A

- Pseudoalkaloid
- *Taxus baccata* Taxaceae
- Hlavní alkaloid tisů
- Otravy dobytka požerem jehlic
- Sebevraždy
  - 50-100 g jehlic pro člověka
- Symptomy
  - Po 30 minutách
  - Nauzea, zvracení
  - Závrať
  - Bolestivé koliky břicha
  - Mělké dýchání, poruchy srdečního rytmu
    - » Podobné hypokalémii
  - Smrt
    - » Respirační paralýza
    - » Zástava srdce v diastole



## – $\alpha$ -solanin, $\alpha$ -chakonin

- Glykosylovaná forma toxičtější než aglykon solanidin
- *Solanum* spp. Solanaceae
- Výskyt alkaloidu v celé rostlině
- V hlízách proměnlivý obsah
  - Zvýšení různými faktory
    - » Genetika, zrání, hnojení
    - » Mechanické poškození, stresory
- Tepelná odolnost, pouze vyplavení vroucí vodou
- Vysoký obsah glykoalkaloidů
  - Palčivá a hořká chuť
- Nižší absorpce z GIT – výhoda, záchrana
  - Intoxikace už při více než 1 mg/kg
- Mechanismus intoxikace
  - Inhibitory acetylcholinesterázy
  - Poškození mukózní vrstvy GIT
    - » Nekróza, gastroenteritida
- Symptomy
  - Nauzea, zvracení, průjem
  - Bolest břicha, hlavy, závratě
  - Halucinace, neurologické poruchy, koma

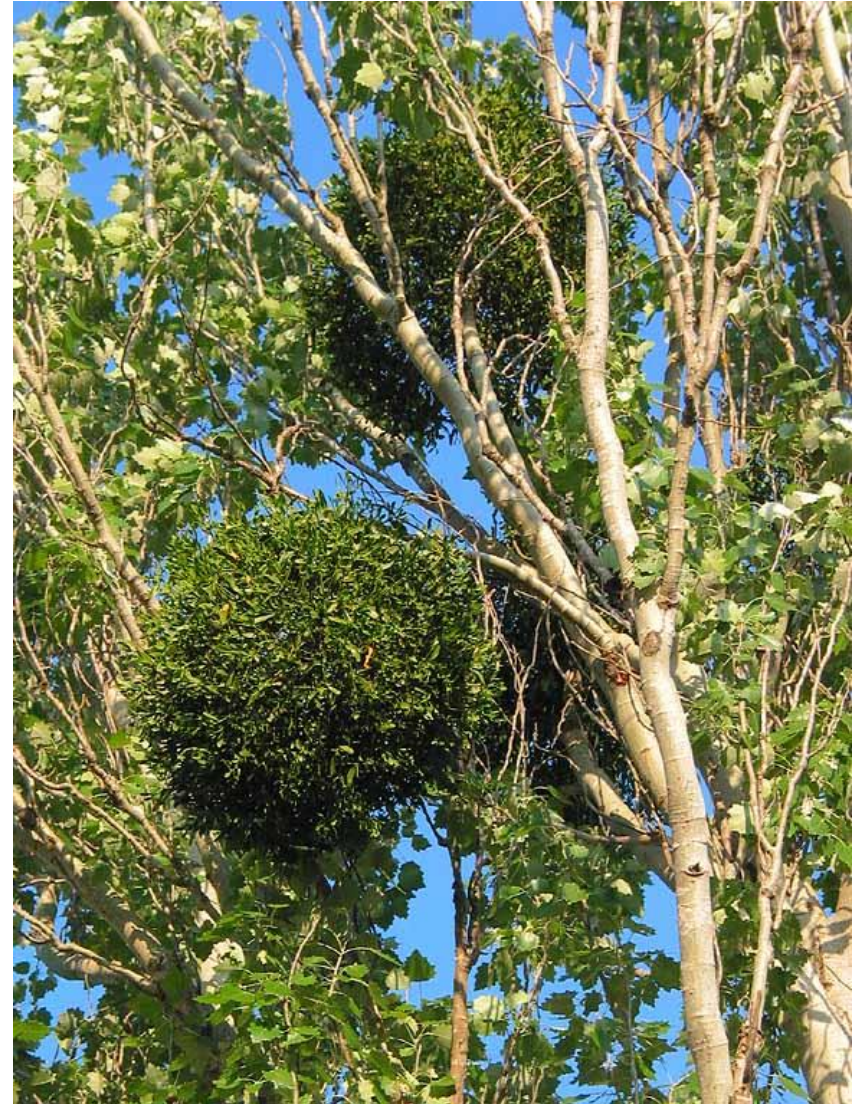


- Toxické proteiny
  - Lektiny (fytohemagglutinin)
  - Proteiny nebo glykoproteiny obsahující 4-10% cukerné složky
  - Molekula ze 4 podjednotek
    - Spojení nekovalentní vazbou
  - Schopnost vázat se na cukerné zbytky na povrchu buněk
    - D-galaktosa, N-acetyl-D-galaktosamin
    - Více vazebných míst
      - » Schopnost prolínkovat sousední buňky - aglutinace
  - Inhibice proteinové syntézy eukaryot
  - Některé lektiny
    - inhibice mitózy
    - Stimulace dozrávání lymfocytů
    - Zabíjení rakovinných buněk
  - Toxicita
    - Vazba na buňky sliznice GIT
      - » Inhibice absorpce živin buňkami – antinutriční faktory
      - » Zvracení, hemoragický průjem, ztráta vody a elektrolytů
  - Výskyt v rostlinách
    - Semena Fabaceae, Brassicaceae, Ericaceae
  - Obsah v rostlinách různý
    - Ovlivnění tepelnou úpravou

- Ricin D
  - *Ricinus communis* Euphorbiaceae
  - Součást ricinu
  - 4 lektiny
    - » RCL<sub>I</sub> a RCL<sub>II</sub> netoxické
    - » Ricin D a RCL<sub>IV</sub> toxické
  - Dimer
    - » Řetězec A a B spojený disulfidem
    - » B umožňuje vazbu
    - » A cytotoxin
  - Velká toxicita
    - » 1 mg v 1g semen letální dávka
  - Interference s proteinovou syntézou inaktivací ribozomální podjednotky 28S
  - Velmi citlivé jsou gliové buňky
  - Orální intoxikace – ricinismus
    - » Nevolnost, bolest hlavy
    - » Krvavé průjmy, dehydratace
    - » Změny na EKG
    - » Jaterní nekróza
    - » Koma, smrt

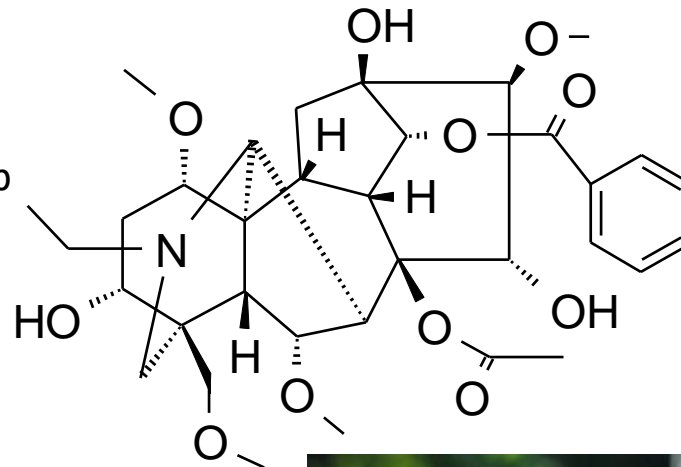


- Viskolektiny
  - *Viscum album* Viscaceae
  - ML I, ML II (viskumin) a ML III
  - Specifické ke D-galaktose (ML I)
  - Specifické ke N-acetyl-D-glukosaminu (ML III)
  - K oběma cukrům (ML II)
  - Inhibice proteosyntézy inaktivací 60S podjednotky
  - Poškození buněčné membrány
  - Toxické pro řadu živočišných druhů
- Viskotoxiny
  - *Viscum album*, *Phoradendron* Loranthaceae
  - Specifické proteiny
  - Odolné vůči proteázám a zvýšené teplotě
  - Toxické pro myokard
  - Inhibují syntézu DNA
  - Poškození hepatocytů podobné hepB
  - Akutní otrava
    - » Zvracení, žaludeční křeče, průjem
    - » Srdeční kolaps



## • Diterpenové alkaloidy

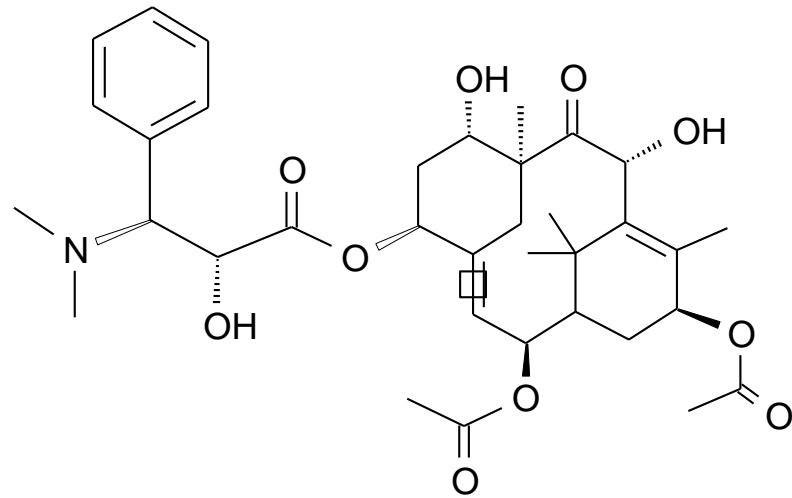
- Biologický prekurzor izopren
  - Následné zabudování dusíku
- Pseudoalkaloidy
- *Aconitum* spp., *Consolida* spp., *Delphinium* spp  
Helleboraceae
- Esterové alkaloidy toxičtější
- Neesterové tzv. atisinové méně toxické
- Akonitin
  - Diterpenová látka esterového typu
  - *Aconitum* spp. Helleboraceae
  - Toxická dávka 3-6 mg p.o. (2-15 g hlíz)
  - Kardiotoxicita, neurotoxicita
  - Rychlá absorpce
    - Dobrý prostup membránou
    - Absorpce i kůží
  - Trvalé otevření sodíkového kanálu axonů
  - Inhibice repolarizace
  - Symptomy intoxikace
    - Anestézie jazyka
    - Nevolnost, zvracení
    - Průjmy, kolika
    - Parestézie
      - » Mravenčení, chlad a zimnice
      - » bolesti
    - Mydriáza střídá miózu
    - Arytmie, paralýza
    - Smrt
      - » Ventrikulární fibrilace
      - » Zástava dechu





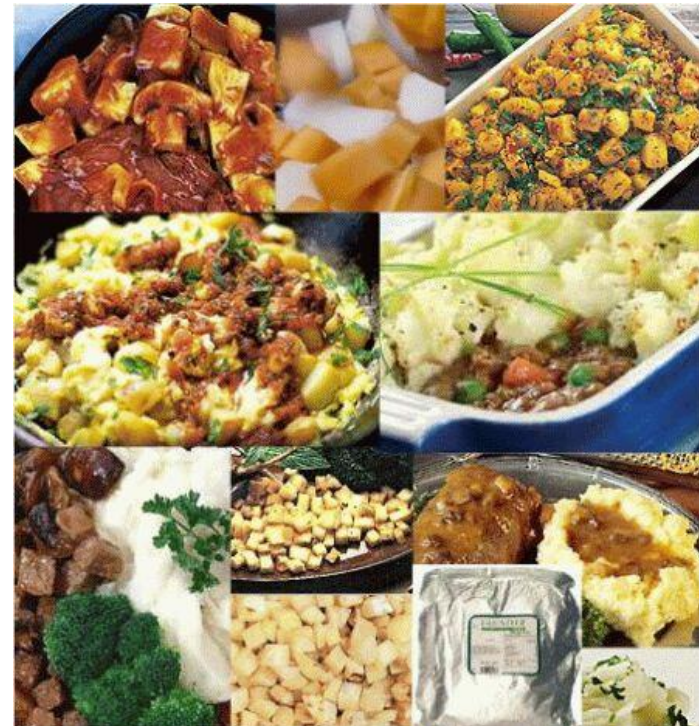
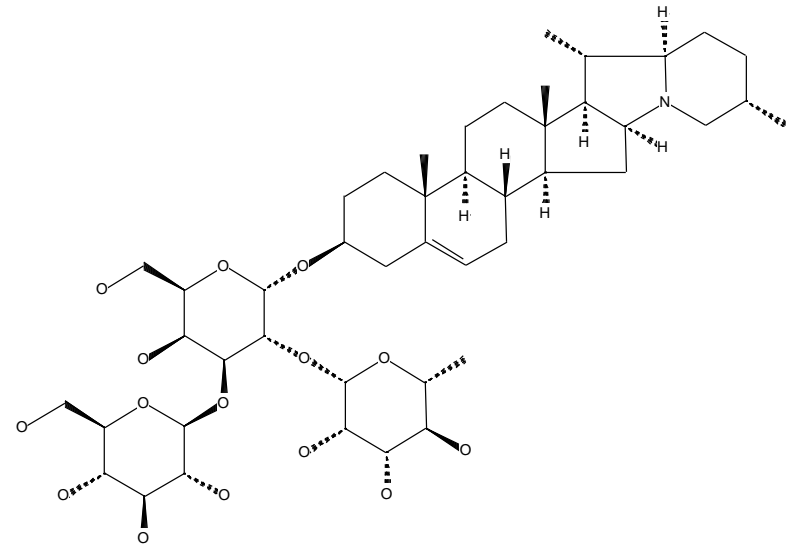
## – Taxin A

- Pseudoalkaloid
- *Taxus baccata* Taxaceae
- Hlavní alkaloid tisů
- Otravy dobytka požitím jehlic
- Sebevraždy
  - 50-100 g jehlic pro člověka
- Symptomy
  - Po 30 minutách
  - Nausea, zvracení
  - Závrať
  - Bolestivé koliky břicha
  - Mělké dýchání, poruchy srdečního rytmu
    - » Podobné hypokalémii
  - Smrt
    - » Respirační paralýza
    - » Zástava srdce v diastole



## – $\alpha$ -solanin, $\alpha$ -chakonin

- Glykosylovaná forma toxičtější než aglykon solanidin
- *Solanum* spp. Solanaceae
- Výskyt alkaloidu v celé rostlině
- V hlízách proměnlivý obsah
  - Zvýšení různými faktory
    - » Genetika, zrání, hnojení
    - » Mechanické poškození, stresory
- Tepelná odolnost, pouze vyplavení vroucí vodou
- Vysoký obsah glykoalkaloidů
  - Palčivá a hořká chuť
- Nižší absorpce z GIT – výhoda, záchrana
  - Intoxikace už při více než 1 mg/kg
- Mechanismus intoxikace
  - Inhibitory acetylcholinesterázy
  - Poškození mukózní vrstvy GIT
    - » Nekróza, gastroenteritida
- Symptomy
  - Nauzea, zvracení, průjem
  - Bolest břicha, hlavy, závratě
  - Halucinace, neurologické poruchy, koma

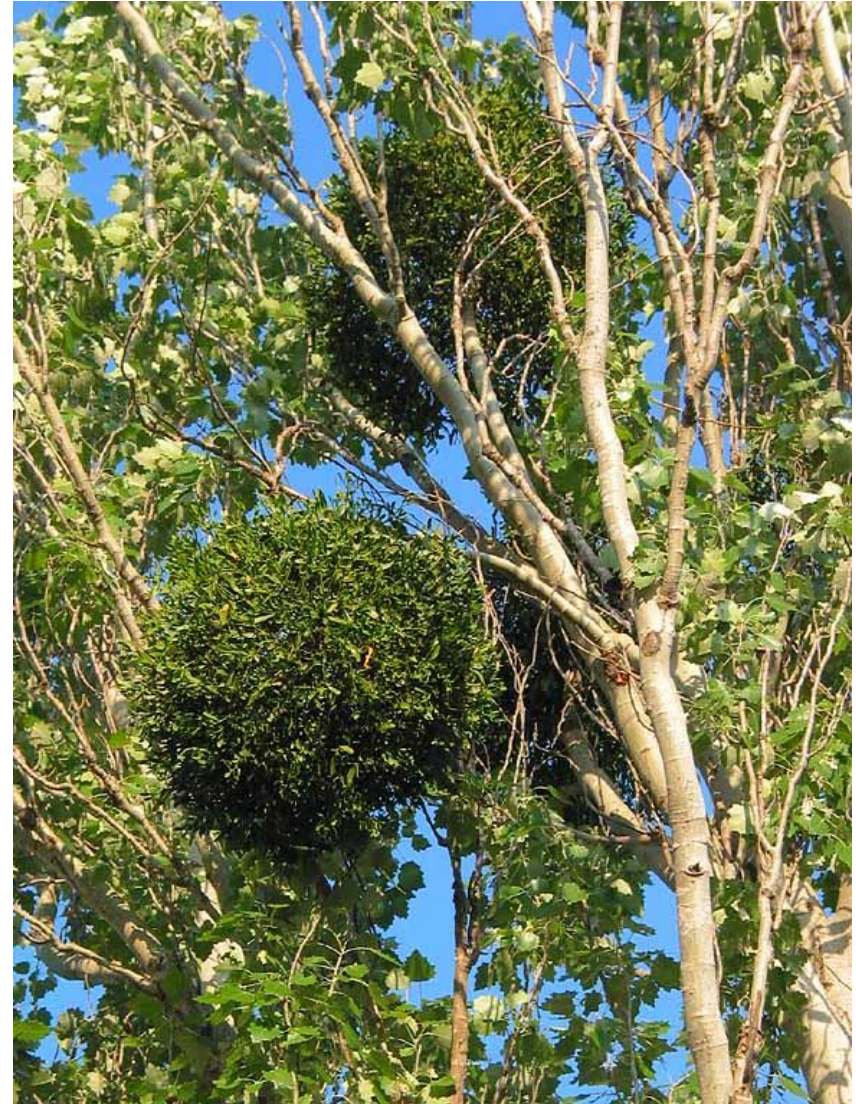


- Toxické proteiny
  - Lektiny (fytohemaglutininy)
    - Proteiny nebo glykoproteiny obsahující 4-10% cukerné složky
    - Molekula ze 4 podjednotek
      - Spojení nekovalentní vazbou
    - Schopnost vázat se na cukerné zbytky na povrchu buněk
      - D-galaktosa, N-acetyl-D-galaktosamin
      - Více vazebných míst
        - » Schopnost prolínkovat sousední buňky - aglutinace
    - Inhibice proteinové syntézy eukaryot
    - Některé lektiny
      - inhibice mitózy
      - Stimulace dozrávání lymfocytů
      - Zabíjení rakovinných buněk
    - Toxicita
      - Vazba na buňky sliznice GIT
        - » Inhibice absorpce živin buňkami – antinutriční faktory
        - » Zvracení, hemoragický průjem, ztráta vody a elektrolytů
    - Výskyt v rostlinách
      - Semena Fabaceae, Brassicaceae, Ericaceae
    - Obsah v rostlinách různý
      - Ovlivnění tepelnou úpravou

- Ricin D
  - *Ricinus communis* Euphorbiaceae
  - Součást ricinu
  - 4 lektiny
    - » RCL<sub>I</sub> a RCL<sub>II</sub> netoxické
    - » Ricin D a RCL<sub>IV</sub> toxické
  - Dimer
    - » Řetězec A a B spojený disulfidem
    - » B umožňuje vazbu
    - » A cytotoxin
  - Velká toxicita
    - » 1 mg v 1g semen letální dávka
  - Interference s proteinovou syntézou inaktivací ribozomální podjednotky 28S
  - Velmi citlivé jsou gliové buňky
  - Orální intoxikace – ricinismus
    - » Nevolnost, bolest hlavy
    - » Krvavé průjmy, dehydratace
    - » Změny na EKG
    - » Jaterní nekróza
    - » Koma, smrt



- Viskolektiny
  - *Viscum album* Viscaceae
  - ML I, ML II (viskumin) a ML III
  - Specifické ke D-galaktose (ML I)
  - Specifické ke N-acetyl-D-glukosaminu (ML III)
  - K oběma cukrům (ML II)
  - Inhibice proteosyntézy inaktivací 60S podjednotky
  - Poškození buněčné membrány
  - Toxické pro řadu živočišných druhů
- Viskotoxiny
  - *Viscum album*, *Phoradendron* Loranthaceae
  - Specifické proteiny
  - Odolné vůči proteázám a zvýšené teplotě
  - Toxické pro myokard
  - Inhibují syntézu DNA
  - Poškození hepatocytů podobné hepB
  - Akutní otrava
    - » Zvracení, žaludeční křeče, průjem
    - » Srdeční kolaps

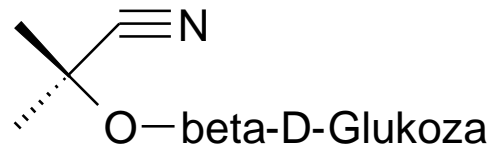


- Kyanogenní glykosidy
  - 2-hydroxynitrily +  $\beta$ -D-glukosa
  - Hydrolýzou vzniká:
    - HCN
    - Cukr
    - Zbytek (aceton, benzaldehyd)
  - Široce rozšířené
    - Rosaceae
    - Fabaceae
    - Euphorbiaceae
    - Passifloraceae
  - Toxická koncentrace HCN 0,5-3,5 mg/kg
    - Masivní konzumace
    - Hydrolýza v GIT
  - Rychlá detoxikace v organismu
    - Vznik thiokyanátu
  - Toxicita
    - Cytotoxická anoxie
      - Vazba na cytochrom c
      - Znemožnění využití O<sub>2</sub>

- Otrava ve 3 fázích:
  1. Dispnoe a podráždění
  2. Křeče
  3. Terminální adynamie
- Mírná otrava
  - Bolest hlavy
  - Úzkost a dechová tíseň
  - Zvracení, palpitace
  - Tachykardie, dyspnoe
- Vyšší dávky
  - Periferní znecitlivění
  - Pomatení mysli
  - Cyanóza, strnulost, tonicko-klonické křeče
  - Zástava dechu, smrt
- Alimentární otravy
  - Maniok
  - Čirok
  - Hořké mandle
  - Některé asijské a americké druhy fazolí

- Maniok

- *Manihot esculenta*  
Euphorbiaceae
- Linamarin, lotaustralin
- Inhibice Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy
  - Ztráta draslíku, iontová disbalance
- Poškození ledvin a jater
- Akutní otrava
  - Bolest, břicha, průjem
  - Kóma, kardiopulmonární selhání
- Chronická otrava
  - Tropická neuropatická ataxie
    - Poškození kůže, sliznic
    - Poškození zrakového a sluchového nervu
    - Deplece sirných AMK







- Sinice (Cyanophyta, Cyanobacteria)

- Kolonie fotosyntetizujících buněk
  - Vlákna nebo chomáčky
- Prokaryotní organismy
  - Žádné jádro, chloroplasty ani mitochondrie
  - DNA v nukleoplasmatické oblasti
  - Fotosyntéza podobná rostlinám
- Rozdělení:
  - Bentické – přisedlé k povrchům a dnu
  - Planktonové – volně plovoucí kolonie
- Vodní květ
  - Koncentrace nad 10000 buněk/ml
  - Viditelné zbarvení
  - Letní měsíce
    - U nás *Microcystis aeruginosa*, *Aphanisomenon phlos-aquae*, *Anabaena* spp.
    - Severní Evropa *Oscillatoria rubescens*
- Některé druhy
  - Plynové vakuoly
    - Nadnášení
    - Tvorba pěny  $10^6$  buněk/ml
- Vysoká toxicita
  - Monitorování hladiny ve vodě
  - Na různé úrovni

- Řasy (Algae)

- Eukaryotické organismy
- mnoho oddělení:
  - Submikroskopické odlišnosti v morfologii
  - Složení fotosyntetických barviv
  - Složení zásobních látek
  - Typové prolínání
- Vývojová větev
  - Autotrofní organismy
  - Vázané na vodu
- Bentické nebo planktonové
- Nejčastější toxicita
  - *Rhodophyta* ruduchy
  - *Dinophyta* obrněnky
  - *Cryptophyta* skrytěnky
  - *Chromophyta* hnědé řasy

# Neurotoxiny a paralytické jedy (Paralytic shellfish poisons)

## • Zástupci látek:

- anatoxin a, anatoxin a(s), anatoxin b, homoanatoxin
- saxitoxin, neosaxitoxin
- aphantoxiny 1-5
- gonyautoxiny
- Chemická struktura:

- Purinové deriváty

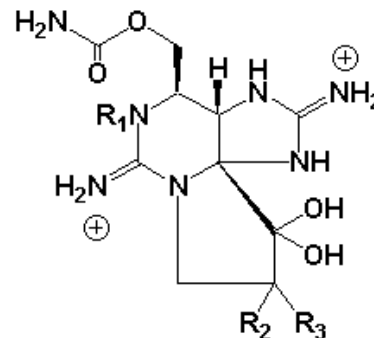
- Saxitoxiny, aphantoxiny, gonyautoxiny
- Tricyklický perhydropurin
- Různá substitute

- Derivát cyklického N-hydroxyguaninu

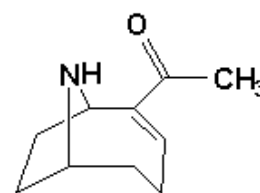
- Anatoxin a(s)

- Jednoduché bicykly

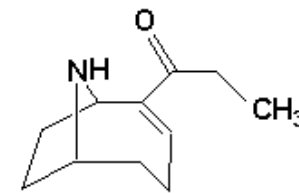
- Anatoxin a, homoanatoxin a



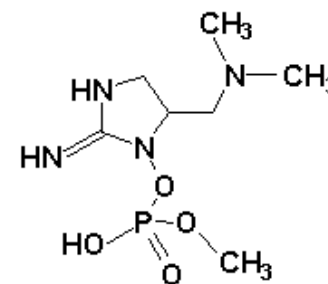
STX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
STX	H	H	H
GTX-II	H	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
GTX-III	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H
NeoSTX	OH	H	H
GTX-I	OH	H	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
GTX-IV	OH	OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H



ANATOXIN-a



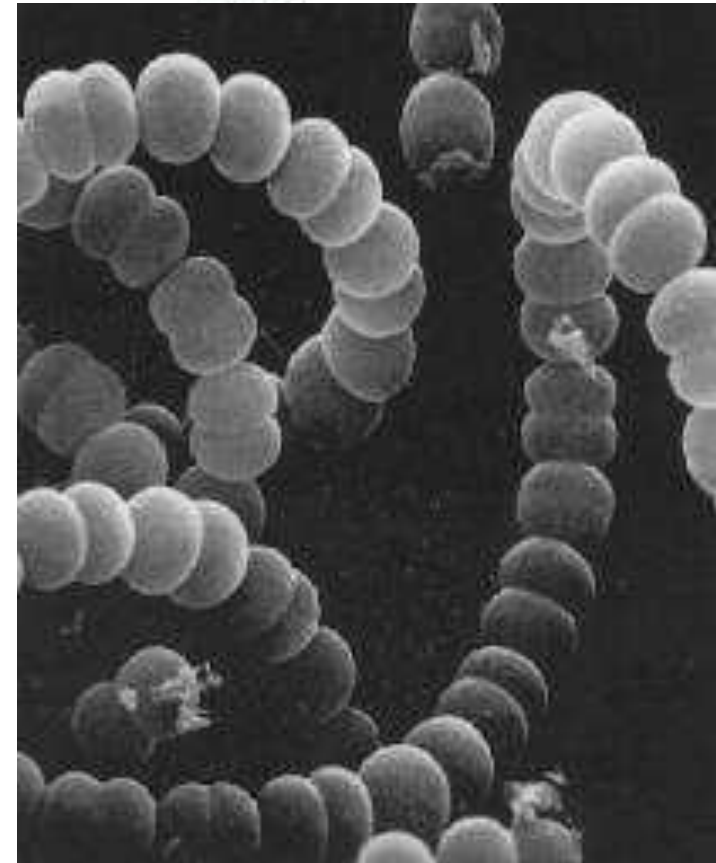
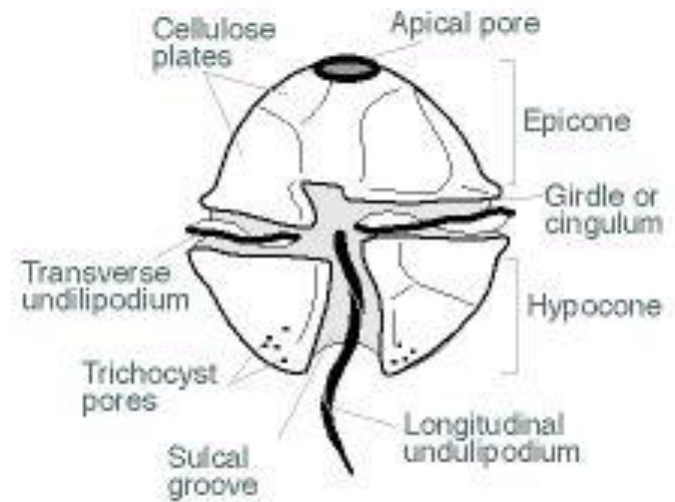
HOMOANATOXIN-a



ANATOXIN-a(s)

## Zdroje:

- ***Gonyaulax*** Dinophyta
  - Mořské řasy
- ***Anabaena, Aphanizomenon***
  - Sinice
- **Princip účinku:**
  - Aphantoxiny, saxitotin, neosaxitoxin - blokují přenos nervových vzruchů blokací Na kanálů. Nemají žádný vliv na propustnost K iontů.
  - Anatoxin A a homoanatoxin způsobují záměnu funkce v pregangliových nervových zakončeních, acetylcholinových receptorech, zvyšuje tok Ca iontů do cholinergních nervových zakončení.
  - Anatoxin a(s) působí jako blokátor cholinesterázy, působí depolarizaci postsynaptických zakončení, ovlivňuje nikotinové, muskarinové i acetylcholinové receptory.
  - Saxitoxin je blokátor Na kanálů (první toxin - zásadní vliv na poznání funkce Na a K kanálů a neurobiologie), tetrodotoxin ruší akční potenciál nervových a svalových vláken.



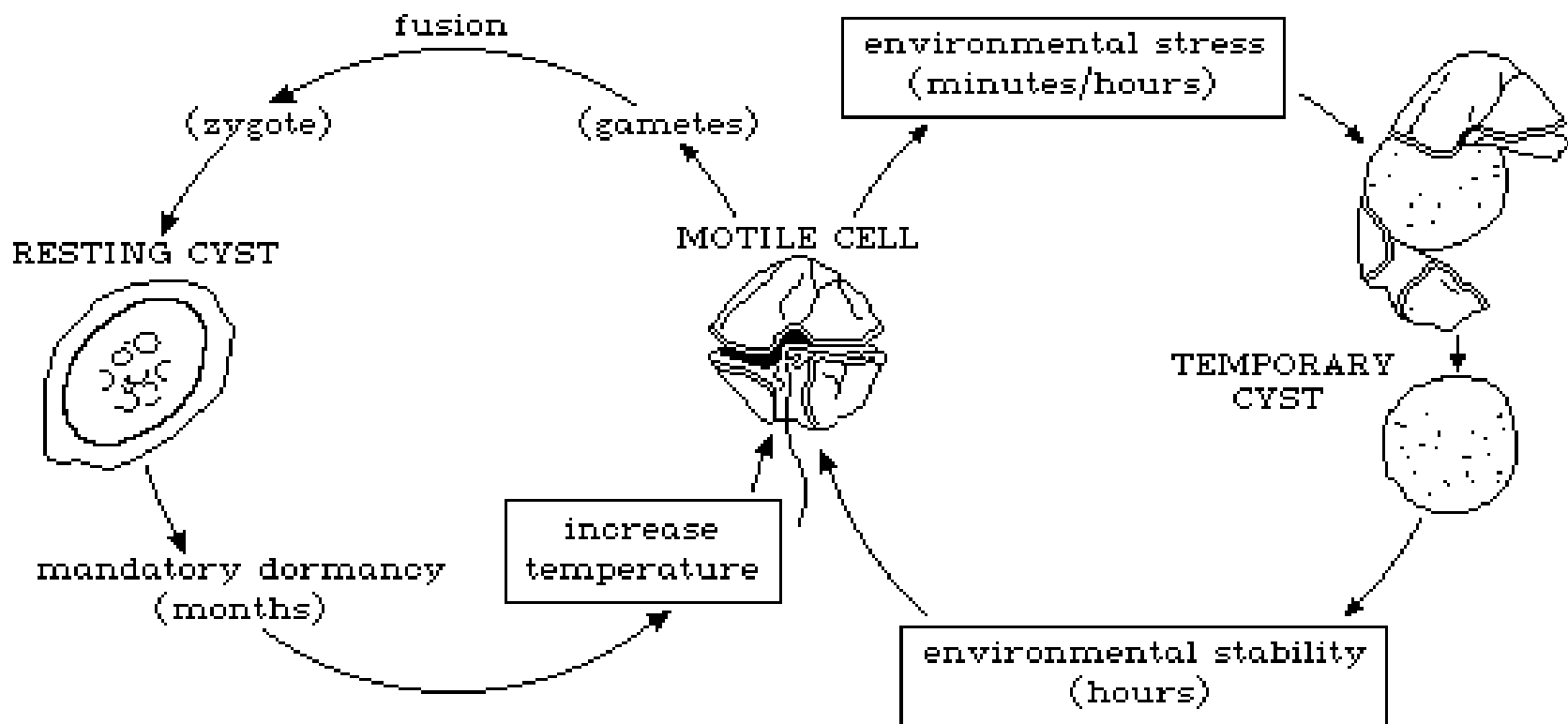
- **Příznaky otravy anatoxiny**
  - Anatoxin-a, homoanatoxin-a, anatoxin-a(s)
    - *Anabaena flos-aquae*
    - postsynaptické depolarizující neuromuskulární blokátory
    - inhibitor acetylcholinesterasy
    - Silná vazba nikotinový receptor
    - Hypersalivace
    - Diarrhea
    - Paralýza
    - Smrt zástavou dýchání
- **Potenciální bojové jedy**
  - Vstřebávání
    - Inhalací
    - Neporušenou kůží
    - Perorálně



- Zapojení do potravního řetězce
  - Akumulace v korýších a rybách
  - Klimaticky závislé i nezávislé
- Intoxikace PSP
  - Relaxace hladké svaloviny cév
  - Deprese akčního potenciálu srdce
  - Blokování sodíkového kanálu
    - Guanidinový kruh podmínkou účinku
    - Blokování z vnější strany kanálu
    - Otevřený i zavřený kanál



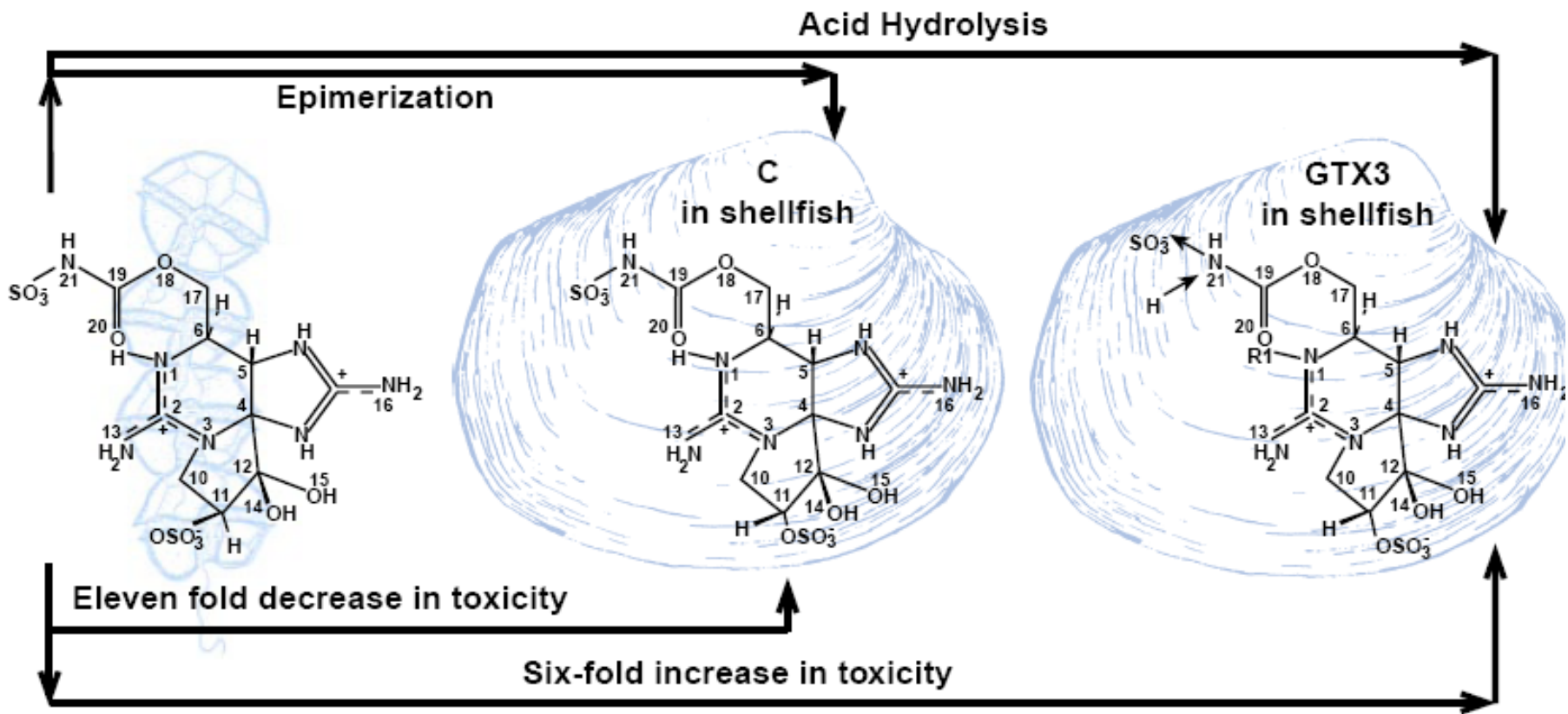
[http://www.pac.dfo-mpo.gc.ca/ops/fm/shellfish/Biotoxins/closures/default\\_e.htm](http://www.pac.dfo-mpo.gc.ca/ops/fm/shellfish/Biotoxins/closures/default_e.htm)



**Cyst development in *Gonyaulax excavata*: (A) resting cyst; (B) motile cell; (C) temporary cyst. Changes in environmental factors which stimulate the formation and conversion of cysts (encystment and excystment) are indicated (Adapted from: Yentsch & Incze, 1980).**

Cysty obsahují až 1000 krát více toxinů



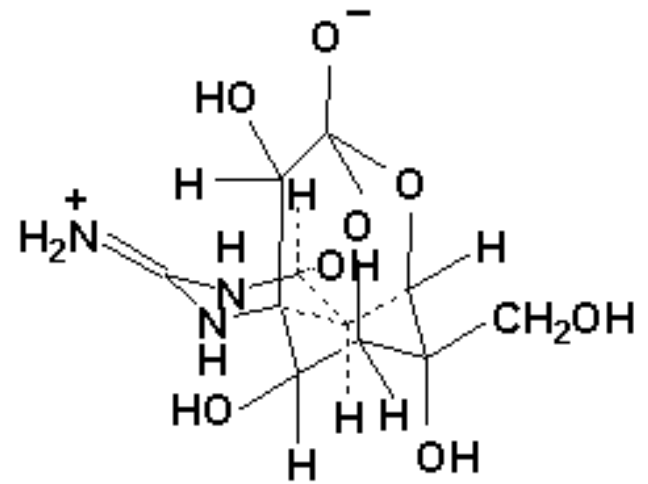


## Paralytic Shellfish Poisoning: The Alaska Problem

Raymond RaLonde, Marine Advisory Program, Aquaculture Specialist

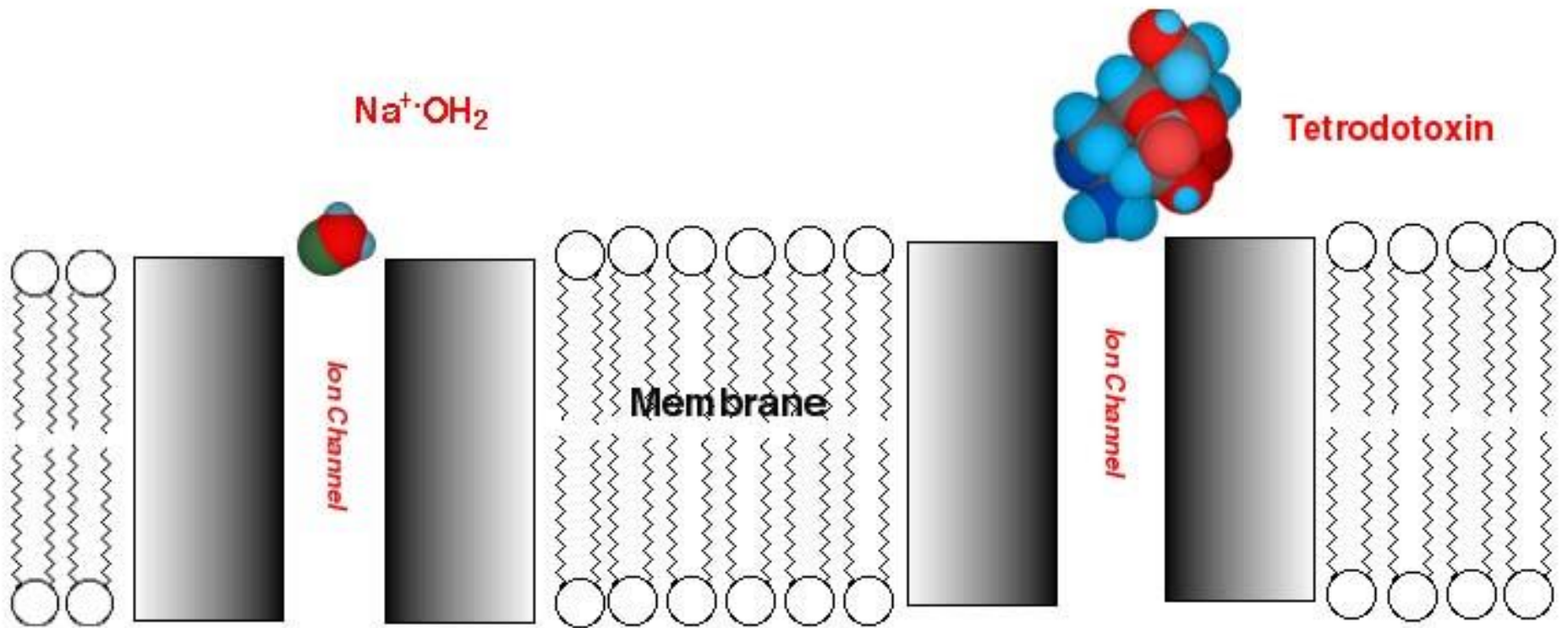
# Tetrodotoxin TTX

- Potentní a rychle účinkující
- *Tetraodontiformes*
  - tetraodon pufferfish
  - ovaria, játra, střeva největší obsah
  - kůže jen stopy
  - Japonsko 646 případů mezi 1974 a 1983 (179 smrtelných), současnost 30-100 ročně
- Některé žáby, chobotnice, plži
- Neobvyklá tricyklická struktura
  - guanidinium toxiny
  - aminoperhydrochinazolin
- Specifická blokáda Na kanálů nervových buněk
  - tetrodotoxin-Na vazebné místo extrémně úzké
  - TTX se chová jako hydratovaný  $\text{Na}^+$
  - Vstup do ústí kanálu, vazba na glutamát v peptidu
  - Konformační změny
  - Elektrostatická vazba na otevřený kanál



TETRODOTOXIN



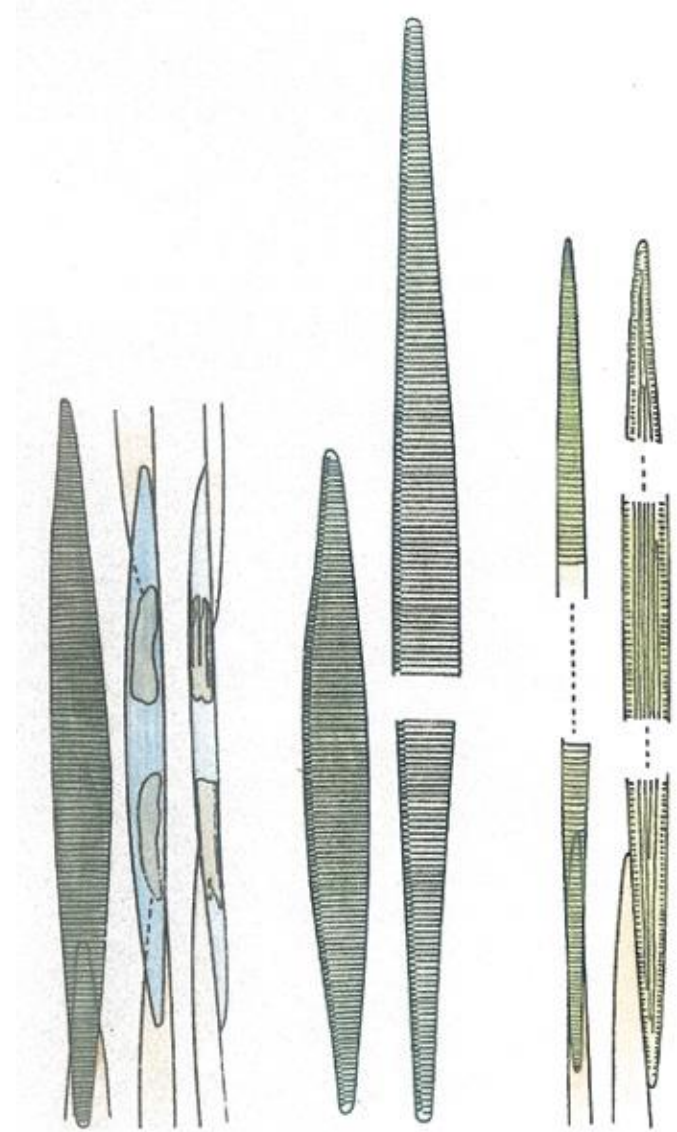


- Extrémní toxicita TTX
  - Minimum p.o. je 30 µg/kg
    - Rozklad v kyselém prostředí žaludku
  - Teplotně stabilní, rozklad v kyselině a zásadách
- Příznaky otravy
  - V minutách až hodinách
  - Chvění a znecitlivění jazyka, rtů a konečků prstů
  - Bolest hlavy, nauzea, zvracení průjem
  - Druhý stupeň
    - Pokračující parestézie
    - Paralýza
    - Neschopnost pohybu
    - Křeče, arytmie, duševní vyšinutost
  - Smrt zástavou dechu do 8 hodin
    - Někdy plně při vědomí těsně před smrtí

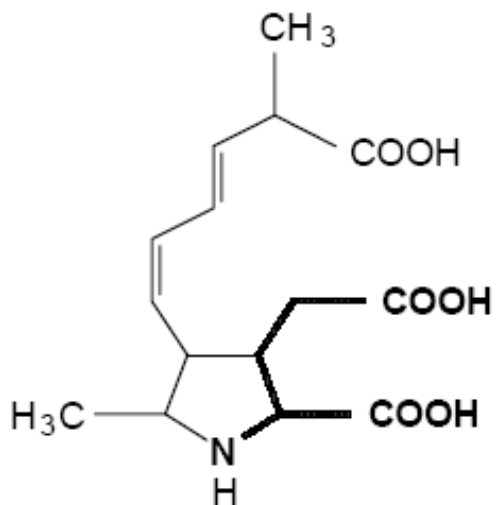


# Domoová kyselina

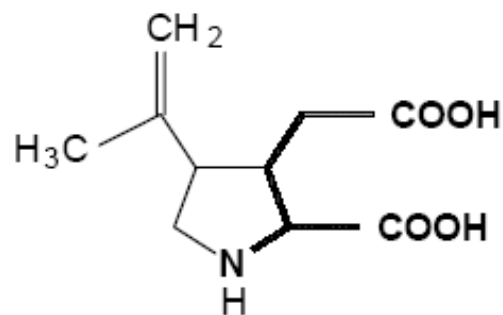
- *Nitzchia pungens*
- Amnestic shellfish poisoning (ASP)
  - Otrava doprovázená neurologickými poruchami
    - halucinace časoprostorová dezorientace
    - zhoršení krátkodobé paměti
- Příznaky intoxikace
  - Zvracení, žaludeční křeče, průjem, bolesti hlavy
  - ASP
- Kumulace jedu v hepatopankreatu, žlábrách, tzv sifonu mlžů
- Mlži odolní, maso se stává toxickým
- Nový Zéland, pobřeží Kanady, Mexiko
- Red tide (červený příliv)
- Trikarboxylová kyselina
- Derivát prolinu
- Strukturní podobnost s excitačními AMK (kainát, glutamát)
- Mechanismus účinku:
  - Excitační AMK
  - 100krát účinnější než glutamát
    - Rigidita kruhu
  - Vazba na NMDA receptor
    - Ovlivnění Ca kanálů, vstup vápníku do buňky
      - » Stimulace procesů → zničení neuronu
    - Zprostředkování ztráty paměti



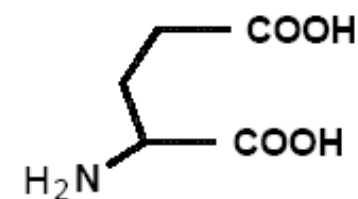
[http://www.regione.emilia-romagna.it/laguna/immagine\\_dettaglio.asp?id\\_img=1002](http://www.regione.emilia-romagna.it/laguna/immagine_dettaglio.asp?id_img=1002)



kyselina domoová



kyselina kainová



kyselina glutamová

*Obr. 1: Strukturální podobnost neurotoxinů ze skupiny excitačních aminokyselin (domoové a kainové) s kyselinou glutamovou, přirozeným agonistou NMDA-glutamátových receptorů.*

#### KYSELINA DOMOOVÁ, NEBEZPEČNÝ NEUROTOXIN

Plk. v zál. prof. MUDr. Vratislav HRDINA, CSc.,<sup>1,2</sup>prof. RNDr. Jiří PATOČKA, DrSc.,  
plk. v zál. doc. RNDr. Vladimír MĚRKA, CSc.,<sup>3</sup>doc. MUDr. Radomír HRDINA, CSc.

– Dávky:

- 0,9-1,9 mg/kg GIT potíže
- 1,9-4,2 mg/kg neurotoxické až smrtící

– Klinické příznaky:

- dominují neurotoxické symptomy
  - bolest hlavy, závratě, zmatenost, poruchy časové a prostorové orientace,
  - poruchy motorické koordinace, halucinace a ztrátu krátkodobé paměti.
- gastrointestinální potíže
- nadměrná sekrece hlenu do dýchacích cest
- tachykardie, periferní vazodilatace a hypotenze
- srdeční dysrytmie a kóma.
- Otravu může ukončit náhlá smrt v průběhu 12 až 14 hodin v důsledku paralýzy dýchání.

– Terapie:

- Antagonisté NMDA
- Profylaktické podání melatoninu

# Toxin *Bacillus anthracis*

- *Bacillus anthracis*
  - Gram pozitivní tyčinky
  - *In vivo* v krátkých řetízcích
  - Enkapsulace pouzdem
  - Tvorba resistantních spór
    - autoklávování





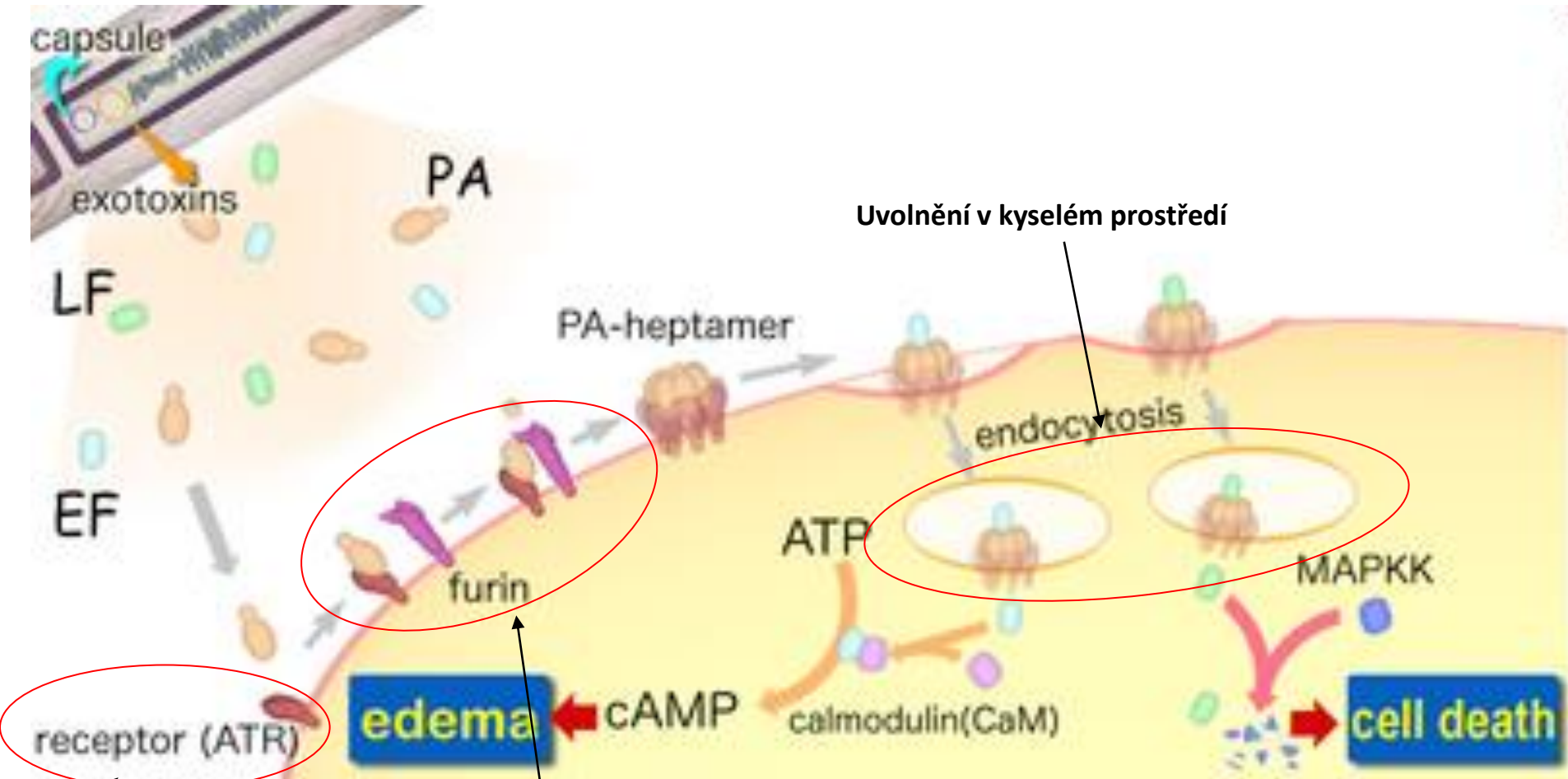
# *Bacillus anthracis*

- **Do 30. let celosvětově**
  - Dnes Afrika, střední Asie, jižní Amerika
  - Pastevectví × industriální forma anthraxu
- **Pokles výskytu, hrozba útoku**
  - Očkování, sterilizace surovin, hygiena
  - Ames, Vollum, Sterne
- **Plná virulence**
  - Pouzdro + toxin
- **Onemocnění – anthrax – sněť slezinná**
  - Po infekci **lokální nekrózy**
  - **Průnik přes lymfatický systém do krevního systému**
  - Lokalizace přímo v kapilárách
  - **Toxin zvyšuje permeabilitu kapilár**
    - "zahuštění" krve
    - únik tekutin do tkání
  - **Septikémie**
    - **Náhlá smrt vlivem kardiopulmonálního selhání**
  - Infikovaný jedinec dále rozšiřuje původce všemi exkremty i nesraženou tmavou krví vytékající z přirozených tělních otvorů.
  - **Kožní**
    - Hemoragická nekróza s puchýřky a edémem, tzv. pustula maligna - uhlák
  - **Plicní**
    - Pneumonie a těžké postižení mediastina
      - Zanesení bacilů do lymfatické tkáně prostřednictvím makrofágů
      - 92% → 45% mortalita
  - **Gastrointestinální**

# Toxin *Bacillus anthracis*

- Tři složky
  - Protektivní antigen (PA nebo také faktor II)
    - vazba na specifický receptor na eukaryotické buňce
    - tvorba sekundárních receptorů pro další dva proteiny
  - Edemogenní faktor (EF, faktor I)
    - adenylátcykláza závislá na kalmodulinu
    - spolu s protektivním antigenem snižují aktivitu neutrofilů
  - Letální faktor (LF, faktor III )
- Napadení zejména makrofágů
  - Po internalizaci přesup do cytosolu
  - Porušení buněčných signálních cest
  - Porušení migrace buněk
  - Lýza buněk
  - Poškození imunitních funkcí

# Účinek anthraxového toxinu



Uvolnění v kyselém prostředí

endocytosis

edema

Blokování kalmodulinu pro další pochody

cell death

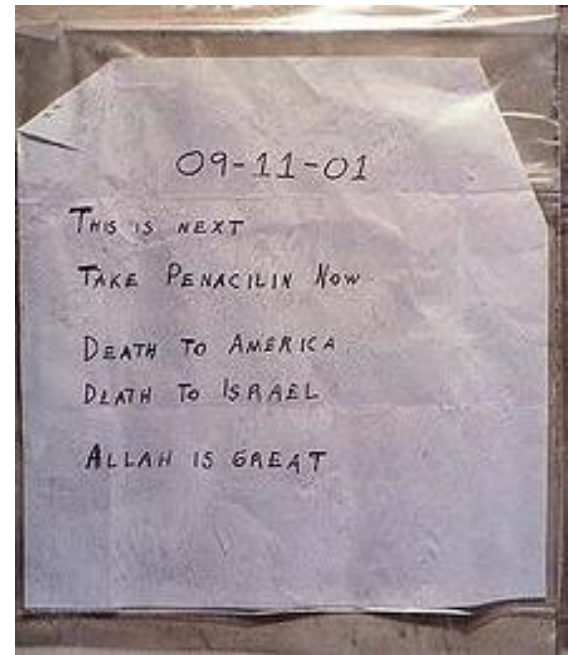
Anthraxový receptor

Štěpení endoproteázou z rodiny furinů

LF- endoproteázová aktivita na mitogen-activated protein kinase kinases  
Indukce apoptózy



Gruinard Island



09-11-01

THIS IS NEXT

TAKE PENACILIN NOW

DEATH TO AMERICA

DEATH TO ISRAEL

ALLAH IS GREAT



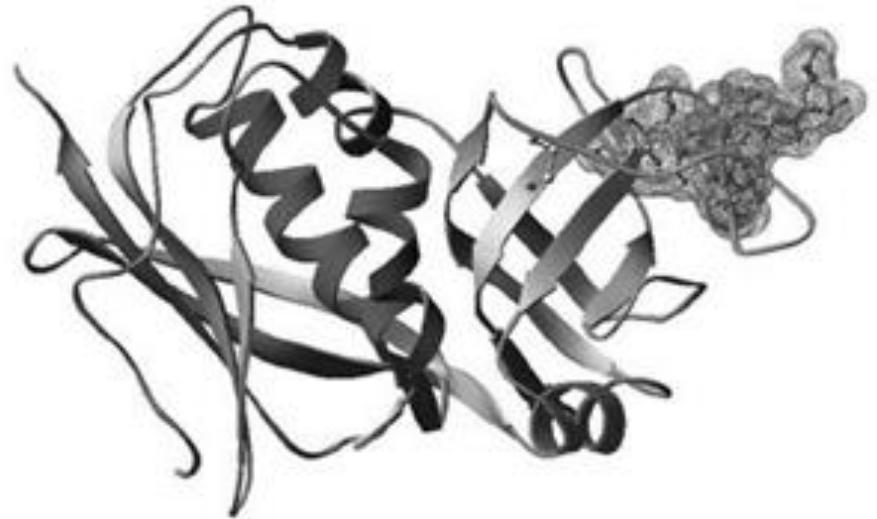
4TH GRADE  
GREENDALE SCHOOL  
FRANKLIN PARK NJ 08852

SENATOR DASCHLE  
509 HART SENATE OFFICE  
BUILDING  
WASHINGTON, DC 20534

# Toxiny kmenů *Staphylococcus aureus*

## Enterotoxin B

- 10 antigeních odlišností A-E G-K
- U nás hlavně A a D
- Protein 28,5 kDa, žádné cukry a lipidy
- Termostabilní
- Pyrogenní toxin
- Alimentární otravy
  - Majonéza, vejce, zmrzlina, saláty, cukrovinky atd.
- Stafylokoková enterotoxikóza



- Zdroj nákazy
  - Člověk nosič (až 40 % populace v nosohltanu)
  - Jedinec s hnisavým onemocněním
- Brány vstupu
  - Perorálně nebo inhalačně
  - Rozdílné projevy intoxikace
    - Inhalace
      - 3-12 hod.
      - Prudká horečka 39-40°C
      - Třesavka
      - Bolest hlavy a svalů
      - Dušnost, neproduktivní kašel, sternální bolest
    - Perorální vstup
      - Reakce s parasympatickými ganglii žaludku
        - » Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem
      - Inkubační doba 1-6 hod
- Komplikace
  - Hypotenze, septický šok, smrt

- Toxicita
  - ED<sub>50</sub> 27 µg/kg pro opice
  - I řádově nižší dávka zneschopní
    - Potenciální biologická zbraň
    - Kontaminace vody nebo potravin
    - Teplo zabíjí stafylokoky, ale toxin zůstává
- Mechanismus účinku
  - Interakce s imunitním systémem
    - Vazba na MHC, stimulace proliferace T-lymfocytů
    - Bakteriální superantigen
      - Sekrece cytokinů
        - » Interferon, interleukin 1 a 2
- Terapie onemocnění
  - Podpůrná
    - Snížení teploty
    - Perorální rehydratace
    - Doplnění elektrolytů
- Prevence
  - Hygienické návyky
  - Omezení rizikových jídel



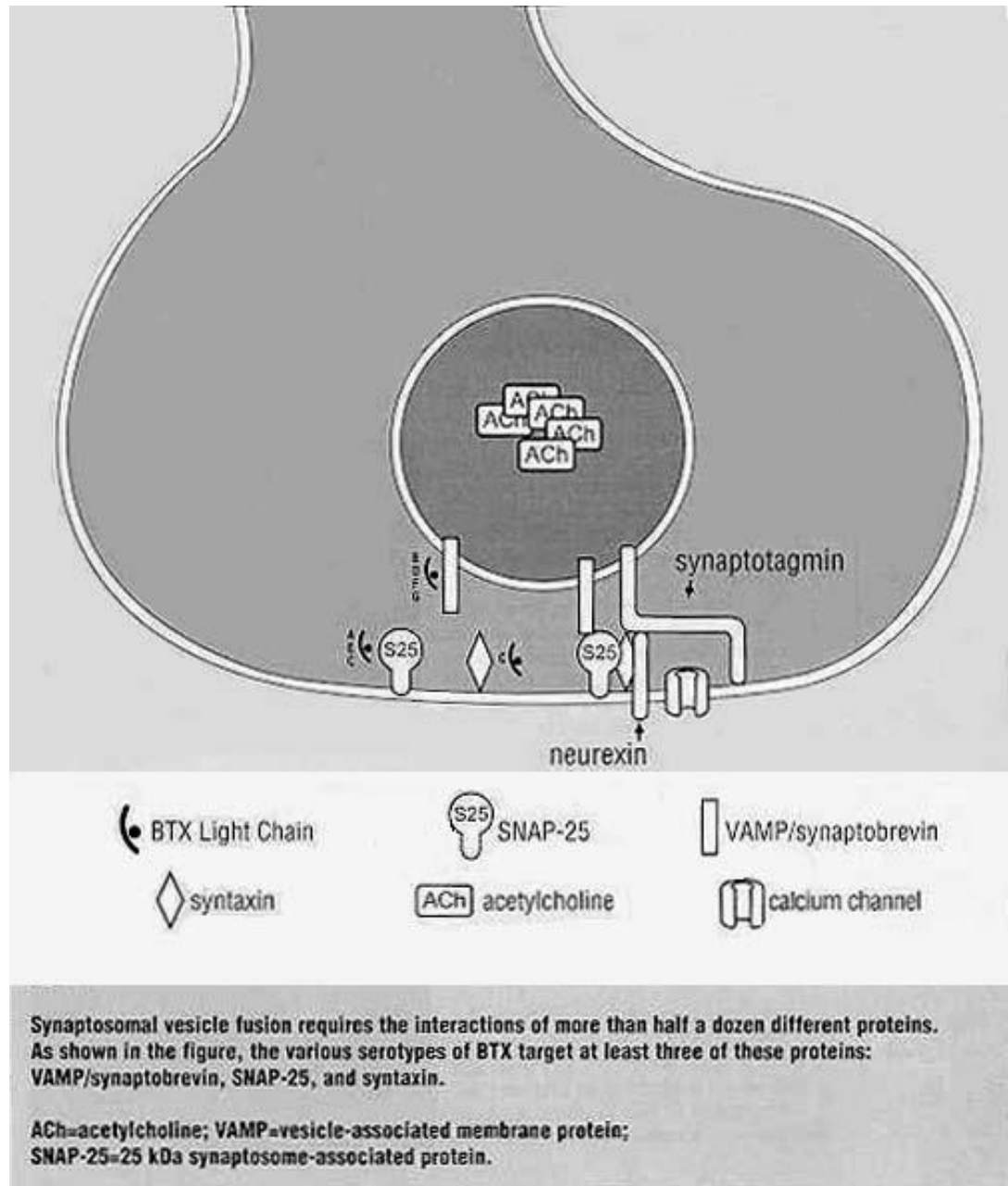
# Botulotoxin

- Skupina sedmi antigenně odlišných neurotoxinů A-G
- Proteiny s molekulovou hmotností 150 kDa
- Těžký (H) a lehký (L) řetězec, disulfidický můstek
- L řetězec toxický, H řetězec vazba na receptory v presynaptické membráně
- Produkt *Clostridium botulinum*
  - Grampozitivní striktně anaerobní tyčka
  - Pohyblivá
  - Běžný výskyt v GIT a v hnojené půdě
  - Spóry snesou několik hodin varu
- Termolabilní toxin
  - Stačí 10 minut
- „Klobásový jed“ (lat. *botulus* = klobása)
  - Nedostatečně sterilované masové a zeleninové konzervy
- Otrava zvaná botulismus
  - U člověka subtypy A, B, E
  - Rozdělení
    - Alimentární
    - Kojenecký
    - Ranný
    - Wound botulismus
    - Inhalační botulismus
    - Iatrogenní botulismus



# Botulotoxin

- **Mechanismus působení**
  - Po absorpci transport krví
  - Periferní nervová zakončení
    - Vazba, inhibice uvolňování acetylcholinu z vezikulí
  - Vážné porušení periferního cholinergního přenosu
- **Inkubační doba 18-36 hodin**, někdy jinak v závislosti na infekční dávce
- **První příznaky**
  - Bulbární svaly
    - Mydriáza, diplopie, porucha akomodace, světloplachost
- **Postupný rozvoj**
  - Závratě (způsobené hypotenzí)
  - Sucho v ústech, svalová slabost až paralýza
  - Nausea, zvracení, bolesti břicha
  - Vědomí zůstává zachováno
  - Smrt paralýzou dýchacího svalstva





# Botulotoxin

- Nejobávanější bojová látka
  - Toxicita 1 ng/kg
  - Inhalace aerosolu
    - Podobné příznaky jako alimentární otrava
    - Paralýza nastupuje později
  - Atentát na Heydricha
  - Válka v Perském zálivu
- Použití:
  - Kosmetika
  - Terapie křečových neuromuskulárních poruch
- Terapie otravy:
  - Zvracení, výplach žaludku
  - Komplikací je zástava dýchání
    - I několik týdnů uměla ventilace
    - Guanidin nebo 3,4-diaminopyridin pro podporu uvolňování acetylcholinu ze zakončení
    - Botulinový antitoxin
      - Heptavalentní koňský

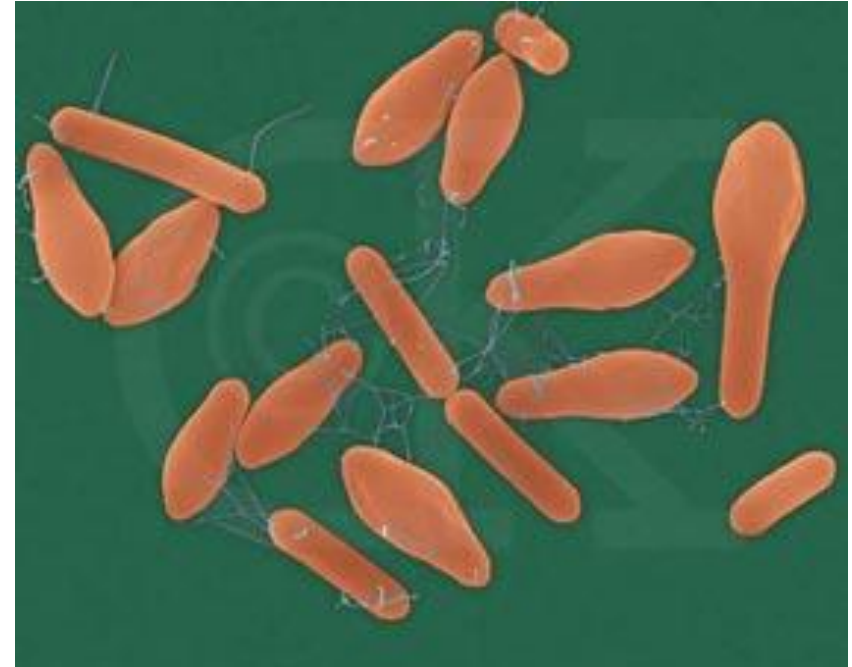
# Tetanospasmin

- Produkční organismus *Clostridium tetani*
- Dvě složky tetanotoxinu:
  - Neurotoxická složka tetanospasmin
    - Onemocnění tetanus
  - Hemolytická složka tetanolysin
    - V etiologii tetanu nehraje roli
- Tetanospasmin
  - Polypeptid 150 kDa
  - Dva řetězce
    - Lehký  $\alpha$ -řetězec
    - Těžký  $\beta$ -řetězec
    - Disulfidický můstek
  - Průnik do buňky
    - Při kyselém pH fragment těžkého řetězce
      - Vazba na receptor, tvorba pórů
    - Lehký řetězec průnik
      - neurotoxicita



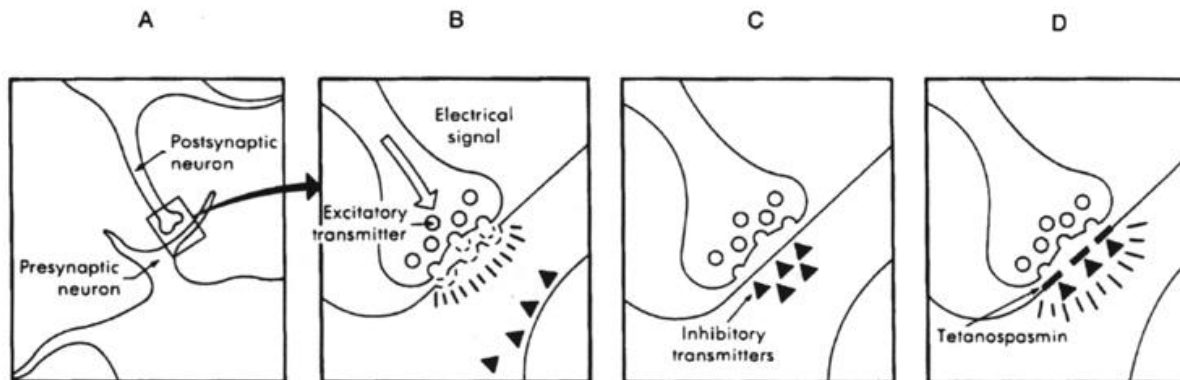
# Tetanospasmin

- Velmi toxický
  - LD50 pro myš 0,002 µg/kg
- Termolabilní
- *C. tetani* sporuluje
  - V půdě přežívá roky
  - Pro usmrcení 4 hodiny varu
- *C. tetani*
  - Saprofyt střeva domácích zvířat
  - Spóry hnojením do půdy
  - Kontaminace rány
- Onemocnění tetanus
  - Ranná infekce s vážnou prognózou
  - Po vakcinaci celkem vymizel
  - Faktory pro vznik tetanu
    - Nekrotická tkáň, hnisavý proces
    - Přítomnost cizího předmětu
  - Snížený oxidoredukční potenciál
    - Klíčení spór
    - Vegetativní forma
    - Produkce toxinu



# Tetanospasmin

- Transport toxinu vegetativními nervy k neuronům míchy
  - 250 mm za den
- Vazba na presynaptické receptory
  - Blokování uvolňování glycinu a GABA
    - Zodpovědný za inhibiční převod k aferentním motorickým nervům
  - Vazba ireversibilní
  - Neomezená svalová kontrakce
- Působení i na sympatikus
  - Pocení, hypertenze až hypotenze, arytmie
- Inkubační doba 1-3 týdny
  - Čím kratší tím horší prognóza
  - Závislost na vzdálenosti rány od míchy a na množství toxinu



# Tetanospasmin

- 4 klinické formy

- Generalizovaný tetanus

- Nejčastější
- I nepatrná ranka
- Začátek
  - Křeče žvýkacích svalů (trismus)
  - Zvýšená podrážděnost, neklid, pocení, porucha polykání
- Progrese
  - Risus sardonius
  - Křeč zádového svalstva do oblouku
  - Zatnuté pěsti
  - Vyvolání křečí světlem a dotykem
  - Při vědomí křeče bolestivé
- Terminální stadium
  - Zlomeniny obratlů a dlouhých kostí
  - Laryngospasmus, zástava dechu
  - Letalita cca 50%

- Lokalizovaný tetanus

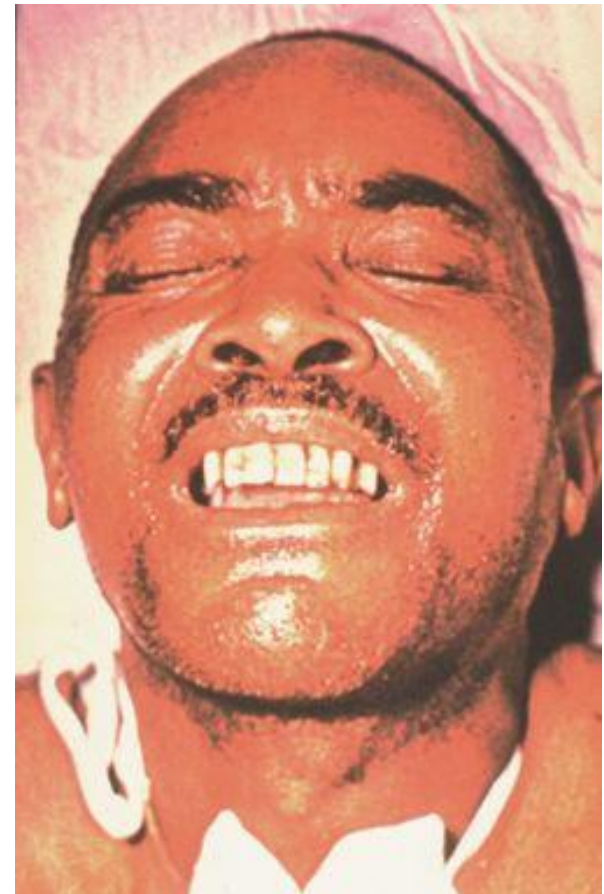
- Pouze okolí rány, dobrá prognóza

- Cefalický tetanus

- Poranění hlavy
- Zavlečení infekce do středního ucha
- Pravděpodobnost přežití minimální

- Tetanus neonatorum

- Rozvojové země
- Špatná hygiena při ošetřování pupeční sňůry
- Úmrtí ročně 0,5 milionu novorozenců



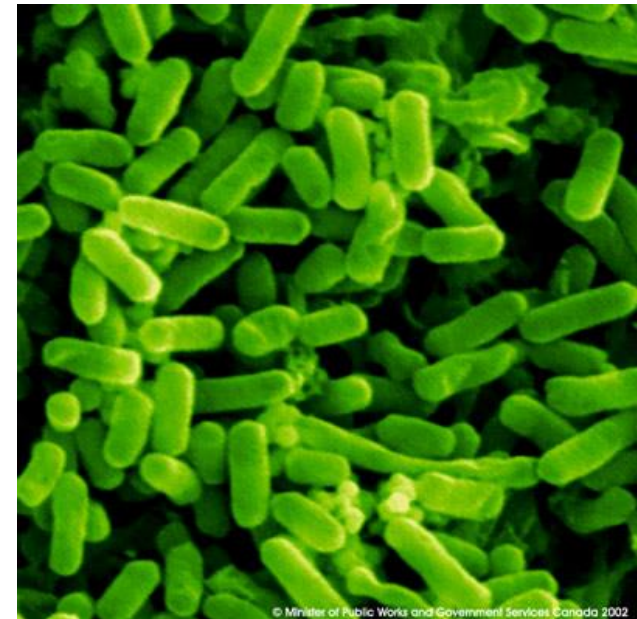
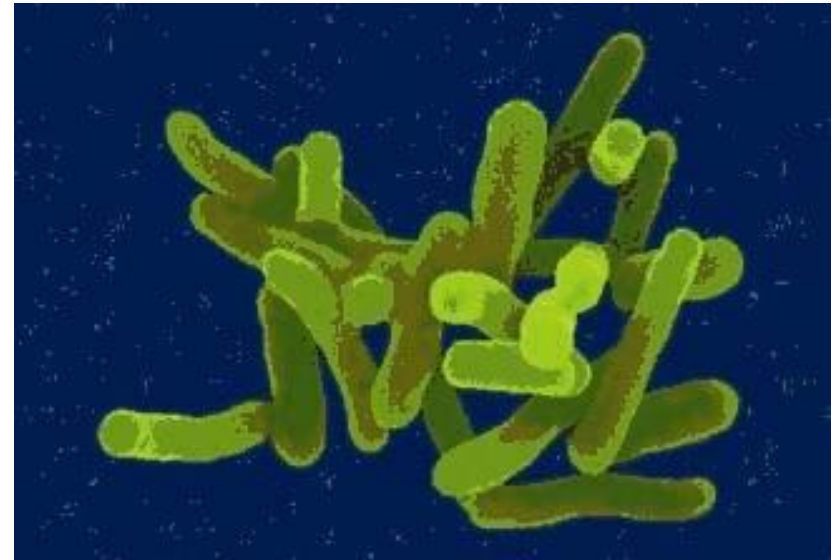
# Tetanospasmin

- Terapie
  - Chirurgické vyčištění rány
    - Neuzavírá se
  - Antitoxin
    - Neutralizace toxinu před vstupem do neuronu
  - Myorelaxancia
  - Řízená ventilace
  - Preventivní očkování
    - 3 dávky po měsících
    - 4. dávka ve 20. měsíci
    - Přeočkování v 5. a 14. roku
    - U dospělých po 10 letech
    - Po poranění booster



# Shigatoxiny

- Produkční organismus *Shigella dysenteriae*
- Toxický bakteriální protein
  - Podobná toxicita jako botulotoxin 0,002 µg/kg
  - Potenciální biologická zbraň
- Podobné toxiny produkuje *E. coli*
  - Verotoxiny
    - Synonyma
      - Verotoxigenní kmeny *E. coli*
      - Shiga-like toxin *E. coli*
      - Shigatoxin produkovaný *E. coli*
    - Verotoxin 1 a verotoxin 2
      - Tvorba podmíněna bakteriofágem
- Shigatoxiny
  - Proteiny koagulující teplem
  - Citlivé k oxidoredukčním činidlům
  - Dva řetězce:
    - A jednotka
      - Enzymaticky aktivní, inhibitor proteosyntézy
    - B jednotka
      - Vazba na povrch buňky
  - Cytotoxické účinky



# Shigatoxiny

- Původci vážného průjmového onemocnění
  - Někdy letální
- Cytotoxický účinek
  - Endotel kapilár střeva
  - Ledvinové glomeruly
  - Endotel mozkových cév
- Vzniklé změny – patologický základ
  - Hemoragická kolitida
    - Abdominální křeče, vodnatý průjem, krev ve stolici
  - Hemolyticko-uremický syndrom
    - Komplikace infekce *E. coli*
    - Průjmy přechází v krvavou stolici
    - Uremie, trombocytopenie, hemolytická anemie, selhání ledvin
    - Letalita 5%
    - Možnost chronického poškození ledvin
- Nákaza
  - Rezervoár domácí zvířata
  - Bakteriofágy kódující přenos genu toxinů jsou v odpadních vodách
  - Alimentární otravy
    - Špatně tepleně upravené maso – hamburgry
    - Orofekální přenos možný u dětí
  - Inkubace 2-7 dní