

■ Gevaarlijk gezwam

Ruben E. A. Musson

Veel weken geleden hing ik op een vrijdagavond voor de t.v., kansloos zappend totdat het eindelijk tien voor half 11 geworden was. Ik maande de batterijen van mijn afstandsbediening tot een laatste krachtinspanning, waarna ze prompt hun laatste adem uitbliezen. Geen probleem: de t.v. zou voorlopig toch nog wel op Nederland 1 blijven staan, want ER (Emergency Room) was begonnen.

De meningen over deze hectisch overkomende ziekenhuisserie zijn verdeeld. Veel mannen vinden het een doorsnee-vrouwsoap, veel vrouwen vinden het ook een doorsnee-vrouwsoap. Toch ben ik al sinds het begin der tijden volledig verslingerd aan deze serie. Het opduiken van Kellie Martin als Lucy, een paar seizoenen geleden, gaf nog een nieuwe dimensie aan deze verslinderdheid. Daarbij bleef haar gefriemel aan dokter Carters stethoscoop nog zodanig binnen de perken dat ik me niet jaloers hoefde te voelen.

Op een droeve vrijdagavond werd arme Lucy echter neergestoken door een of andere schizofrene lolbroek. Diep geschokt keek ik toe, ook al had ik haar noodlot reeds uit de gids mogen vernemen (onbewust hoop je dan vurig dat het tóch anders loopt, bij iedere herhaling die je ziet). Ze hield het nog twee afleveringen vol, maar kreeg uiteindelijk, na een lange operatie, een longemboolie en ging vervolgens, grofweg gezegd, de serie uit en d'r kistje in.

Na het verscheiden van Lucy ben ik vreemd genoeg toch trouw blijven hangen... Of dat nou komt omdat ik boven alles wil weten of dokter Carter nog vaak aan haar denkt, of omdat ik het gevoel heb dat ik Lucy in de steek laat door niet meer te kijken, is me nog niet geheel duidelijk.

En zo kwam het dat ik veel weken geleden, op een vrijdagavond, voor de t.v. hing, kansloos zappend totdat het eindelijk tien voor half 11 was geworden en ER begon en mijn afstandsbediening ophield.

De bewuste aflevering ging over een jonge vrouw, die met lichte verschijnselen van geelzucht en haar man naar het ziekenhuis was gekacheld. Dokter Greene wist niet goed wat hij met haar aan moest, want haar leverenzymen en haar bilirubine (= afbraakproduct van heem) waren wel wat verhoogd, maar ze voelde zich verder prima. Ze had alleen de dag ervoor nogal hevige diarree en darmkrampen gehad. "Oei", dacht Greene, en informeerde tussen neus en lippen door of ze de afgelopen dagen soms spaghetti alla carbonara bij de FSW had gegeten (je weet maar nooit natuurlijk). Dat bleek niet het geval, maar uiteindelijk bedacht mevrouw zich dat ze een paar dagen terug op wat paddestoeltjes geknabbeld had; ze had daar niets kwaads achter gezocht, aangezien ze 's anderendaags pas ziek werd.

De brave dokter voelde nu de bui al hangen, en kwam na kort onderzoek met de verfrissende mededeling dat mevrouw het, ondanks het feit dat ze zich nu best goed voelde, niet lang meer zou maken. Een levertransplantatie zou haar enige redding zijn...

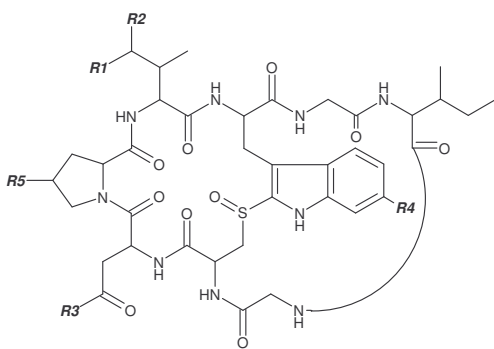
Om de enigszins paradoxale ogende situatie waarin deze mevrouw beland is te kunnen begrijpen, moeten we even een duik nemen in de chemie achter de paddestoel.

..... **Amatoxines**

De zieke geesten die in de veronderstelling verkeren dat *amatoxines* een bepaald excreet van onze onvolprezen ama's zijn, moet ik helaas teleurstellen. De amatoxines vormen een familie van bicyclische octapeptiden, die ernstige leverschade veroorzaken en je in de meeste gevallen op een enkeltje naar de eeuwige jachtvelden trakteren. Ze vallen de celkern binnen, vernietigen de nucleolus en immobiliseren RNA polymerase II (pol II) en in mindere mate RNA polymerase III, die



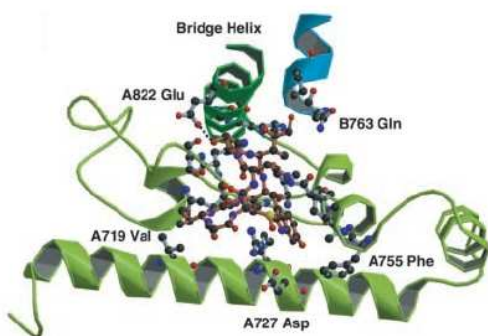
Amanita phalloides



α -amanitine: R1 = CH₂OH; R2 = OH; R3 = NH₂; R4 = OH; R5 = OH

Met name Hypro-2 en Ile-6 zijn van belang voor de binding van α -amanitine aan pol II. De hydroxylgroep van het hydroxyprolineresidu heeft H-bruginteractie met Glu-A822; het isoleucineresidu past precies in een hydrofobe pocket in het enzym. Binding van amatoxines aan pol II verhindert de translocatie van DNA en RNA die nodig is om de active site weer vrij te maken na iedere aangeregen bouwsteen. De voordeur van het enzym, waardoor nucleotiden de active site kunnen bereiken, blijft gewoon wagenwijd openstaan, en ook de affiniteit van het enzym voor zijn substraat blijft gehandhaafd.

ref.: DA Bushnell, P Cramer, RD Kornberg, *PNAS* 2002, 99, 1218-1222



verantwoordelijk zijn voor de synthese van messenger-RNA, hetgeen resulteert in ophoping van koolhydraten en vetten in de levercellen. Deze cellen sterven vervolgens massaal af. Naast de lever worden ook andere organen waarin grote hoeveelheden eiwitten gefabriceerd worden aangedaan, met name de hersenen, de nieren en de alvleesklier.

Amatoxines, met als meest notoire voorbeeld *alfa-amanitine*, komen voor in o.a. *Amanita phalloides* (de groene knolzwam), *Amanita virosa*, *Amanita verna* (de voorjaarsknolzwam) en *Galerina autumnalis*. Karakteristiek voor deze toxines is de lange periode (6-48 uur) waarin de patiënt symptoomvrij is. Het eerste stadium van de vergiftiging dient zich aan in de vorm van plotselinge aanvallen van koliekachtige buikpijn, braken, waterige diarree, polydipsie (= extreme dorst) en achterblijvende urineproductie. Daarnaast komen koorts, hypotensie (= te lage bloeddruk) en hyperglycemie (= te hoge bloedsuikerspiegel) voor. Vervolgens lijkt herstel op te treden, maar na gemiddeld anderhalve dag krijgt de patiënt te maken met het tweede stadium: ernstig krachtverlies en pijn in het hele lichaam. Ondertussen vinden ernstige verstoringen plaats in het functioneren van lever en nieren, hetgeen zich uit in verhoogde serumniveaus van de leverenzymen (e.g. transaminases), vanwege het feit dat deze uit de kapotte levercellen de bloedstroom in lekken. Na nog eens twee tot drie dagen treedt het derde stadium in; er ontstaan geelzuchtverschijnselen, delirium, cyanose, coagulopathie (= stoornis in de bloedstolling) en hepatische encefalopathie (= toestand waarbij de hersenen als het ware stikken in hun eigen afvalstoffen, omdat de lever niet meer bij machte is om deze af te breken). Meestal krijgt het slachtoffer ademhalingsmoeilijkheden, raakt in coma en bezwijkt uiteindelijk aan gebroederlijk hart-, nier- en leverfalen.

Écht goede behandelingsmethoden zijn er niet voor amatoxines. Toedienen van geactiveerde kool, het leegpompen van de maag en hemodialyse zijn alleen nuttig kort na het binnenkrijgen van het gif. Bij dieren zijn penicilline G (verhindert de binding van amatoxines aan het serumeiwit albumine, waardoor de nieren het kunnen uitscheiden), silibinine (voorkomt vermoedelijk de opname van amanitine in hepatocyten), cytochroom c en alfa-lipoïnezuur (een coënzym en antioxidant, toegepast bij diverse metabole aandoeningen) redelijk effectief, maar bij mensen valt dit behoorlijk tegen en is het klinische nut nog niet bewezen. Een vrij actueel kunstje is behandeling met silymarine succinaat, maar het mechanisme hiervan is nog niet begrepen; wellicht wordt RNA polymerase hierdoor gestimuleerd. Verder vermag alleen intensieve toediening van grote hoeveelheden vocht soms nog wat uithalen.



Galerina autumnalis

Vervelend genoeg zijn deze toxines uit *Amanita phalloides* ongevoelig voor pestacties als koken; daarnaast blijven ze ook aanwezig in gedroogde specimina. De fatale dosis is minder dan 0,1 mg per kilo lichaamsgewicht. Gezien het gegeven dat 200 gram van deze paddestoel moeiteloos 40 – 80 mg toxine kan bevatten, is deze grens dramatisch snel bereikt.

Een levertransplantatie wordt overwogen bij voortdurende stoornissen in de handhaving van de bloedsuikerspiegel, een continu te hoge bilirubineconcentratie of een gevaarlijk lange prothrombinetijd (= bloedstollingstijd). Vaak is het, zelfs na een levertransplantatie, nodig om de rest van je leven medicijnen te blijven slikken.

Amatoxines kunnen aangetoond worden door middel van Melzer's reagens: een oplossing van KI, I₂ en chloraalhydraat (2,2,2-trichloorethaan-1,1-diol) in water.

Phallotoxines

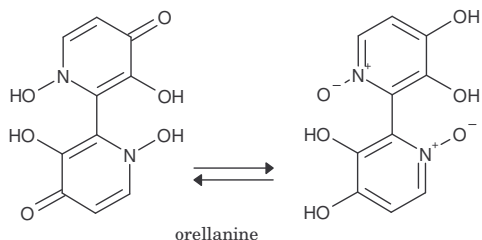
Naast amatoxines bevatten de meeste *Amanita* – met daarnaast enkele *Galerina*'s en *Lepiota*'s – ook *phallotoxines*, een zootje peptiden met een structuur die vergelijkbaar is met die van de amatoxines, maar dan met een aminozuurtje minder. De pater familias van deze groep stoffen is *phalloïdine*. Eenmaal opgenomen in de cel stort phalloïdine zich gretig op actinefilamenten: dynamische polymeren die geassembleerd en gedeassembleerd worden in het cytoplasma en verantwoordelijk zijn voor vormveranderingen en bewegingsprocessen, met als bekendste voorbeeld spiercontractie. Als phalloïdine zichzelf op een actinepolymeer parkeert, maakt het depolymerisatie onmogelijk, doordat het de hiervoor benodigde ATP-ase-activiteit onderdrukt. Het evenwicht tussen los G-actine en gepolymeriseerd F-actine verschuift daardoor wel heel eng naar de kant van F-actine.

Dit alles heeft vervelende gevolgen: doordat de laag actine aan de binnenkant van het celmembraan niet meer van vorm kan veranderen, gaat hij scheuren; op deze plaatsen raakt het membraan ernstig verzwakt, of beter gezegd: zo lek als een mandje. Er ontstaan vacuoles, het osmotisch evenwicht raakt de kluts kwijt omdat calcium- en kaliumionen naar buiten sijpelen, en de cel legt het loodje.

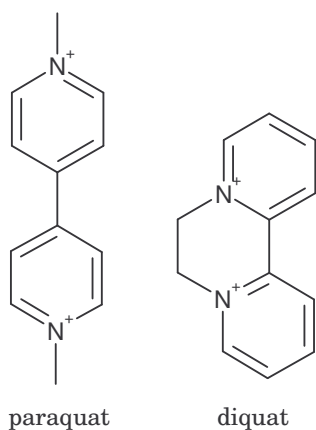
Mensen met een grondige phallotoxinevergiftiging zijn doorgaans in het niet al te benijdenswaardige bezit van een gezwollen lever die er uitziet als één grote, onsmakelijke bloeduitstorting. Daarnaast wordt de galafgifte bij deze mensen ernstig belemmerd. Gelukkig wordt phalloïdine vrij slecht geabsorbeerd door het menselijk darmkanaal, waardoor de vergiftigingsverschijnselen snel in hevigheid afnemen. Een fatale afloop van phalloïdinevergiftiging komt zodoende weinig voor.



Amanita caesarea
Eetbaar!



Cortinarius orellanus



Orellanine

Doorgaans komen in paddestoelen ook nog legio andere gifstoffen voor. *Orellanine* (3,3',4,4'-tetrahydroxy-2,2'-bipyridine-*N,N*'-dioxide) is er één van. Deze stof wordt geproduceerd door de *Cortinarius orellanus*, de *Cortinarius rubellus* en een paar van hun broertjes. Van vergiftiging door orellanine merk je wrang genoeg de eerste 3 tot 14 dagen feitelijk niets. De eerste symptomen kondigen zich in volle glorie aan in de vorm van een onstilbaar dorstgevoel, een branderig gevoel in je keel en polyurie (= stevig doorpissen), na enige tijd overgaand in oligurie (= nauwelijks urineproductie). Tevens komen constipatie, hoofdpijn, misselijkheid, hevige spierpijn, rillingen, stuiptrekkingen en zelfs bewustzijnsverlies voor. Ondertussen worden je nieren zo'n beetje weggevreten: omdat orellanine in de proximale tubulicellen het enzym alkalische fosfatase platlegt, daalt de productie van ATP en wordt het celmetabolisme ernstig verstoord. Ernstige necrose van de niertubuli, interstitiële nephritis, oedeem, nierfalen, orgaanontstekingen en heel af en toe leverdegeneratie behoren tot de portfolio van orellanines vergiftigingsverschijnselen. Hij heeft het er maar druk mee.

Het gifarsenaal van de *Cortinarius* strekt zich overigens nog wat verder uit: de paddestoel schijnt – voor de volledigheid: hier zijn de meningen over verdeeld – ook een handjevol nefrotoxische cyclische peptides te bevatten, die luisteren naar de buitengewoon snoezige naam *cortinarines*. Vergeleken met orellanine zijn deze peptides echter kleine jongens.

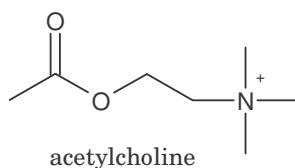
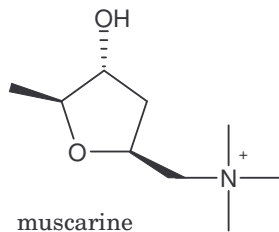
Net als bij de amatoxines valt er weinig te doen tegen de gifstoffen van de *Cortinarius*. Geactiveerde kool kan het toxine adsorberen en zo opname voorkomen; door middel van hemodialyse kan het gif verwijderd worden uit de bloedstroom – mits deze klus binnen 20 uur na het nuttigen van de gewraakte paddestoel plaatsvindt –, en tegen de neurologische verschijnselen kunnen eventueel benzodiazepines gegeven worden. Daarmee houden de behandelmogelijkheden wel zo ongeveer op; voorkomen van vergiftiging blijft dus absoluut hoofdzaak. De aanwezigheid van orellanine in een paddestoel kan worden aangetoond met behulp van een zure FeCl_3 -oplossing, waarin het een grijs-blauw complex vormt. Tevens laten toxische *Cortinarius*-exemplaren een sterk blauwpaarse fluorescentie zien onder UV-licht.

In zowel chemisch als toxicologisch opzicht doet orellanine denken aan de herbiciden paraquat en diquat, twee collega-bipyridines. Van orellanine is de ortho-semiquinon anion radicaalvorm aangetoond en deze is stabiel gebleken. Mogelijk speelt orellanine dus ook een rol bij het ontstaan van allerhande oxidatieve schade. De N^+-O^- grensstructuur van

orellanine is in staat om aluminiumionen te complexeren en dus in feite te “ontgiften”. Dit zou kunnen verklaren waarom de *Cortinarius rubellus* voorkomt in sterk vervuilde bossen, met name in het noorden van Scandinavië, waar massa’s aluminiumionen in het grondwater rondzwemmen.

Muscarine

Zoals u reeds in een eerder verhaaltje hebt kunnen lezen, bestaat ons autonome zenuwstelsel uit het sympathische en het parasympathische systeem. Beide systemen maken tot de zogenaamde “ganglia” (= een soort knopen waar de uitloper of axon van de zenuwcel die in het centrale zenuwstelsel zijn oorsprong vindt, contact maakt met de zenuwcel waarvan de axon in een effector-orgaan uitkomt) gebruik van de neurotransmitter acetylcholine, die kan binden aan nicotinereceptoren. Daarna echter gaat de prikkeloverdracht bij het sympathische systeem plaatsvinden door norepinephrine, en bij het parasympathische systeem door *muscarine* (2-methyl-5-(trimethylammoniomethyl)-tetrahydrofuran-3-ol).



Veel paddestoelen uit de familie *Inocybe* of *Clitocybe* bevatten een flinke hoeveelheid van deze verbinding. Bij mensen leidt de inname van muscarine binnen 15-25 minuten tot de specifieke verschijnselen van stimulering van de postganglionaire cholinerge receptoren: overvloedig zweten, overmatige speekselafscheiding en traanproductie, en vernauwing van de pupillen. Bij hoge doses kunnen ook maag- en darmstoornissen, vertraging van het hartritme, ademhalingsmoeilijkheden en vertroebeld zicht voorkomen. Na een paar uur zijn deze verschijnselen vaak weer grotendeels weggetrokken. In ernstige gevallen wordt wel atropine (= een parasympathicolyticum) als tegengif gegeven. Bij gevaarlijke vernauwing van de luchtpijp kunnen een paar pufjes Ventolin (= albuterolsulfaat, stimuleert β -adrenerge receptoren) soelaas bieden.

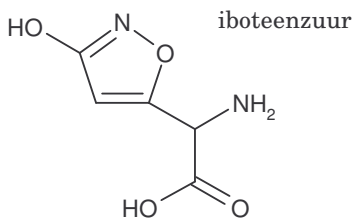
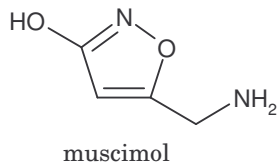
Aangezien muscarine geladen is, kan het de bloed-hersenbarrière niet zonder loods passeren, waardoor het geen effect heeft op het centrale zenuwstelsel. Wel blijft het tamelijk lang in je lichaam aanwezig, aangezien acetylcholinesterase – het enzym dat acetylcholine in tweeën splitst – muscarine niet kan afbreken. In tegenstelling tot organofosfaatverbindingen (zenuwgassen, pesticiden) werkt muscarine niet aanvullend op nicotinereceptoren.



Amanita muscaria

Muscimol en andere isoxazoolderivaten

Als je een verhaaltje leest waarin kabouters opduiken, kun je er vergif op innemen dat de auteur vroeg of laat ook een vliegezwam (*Amanita muscaria*) zal laten aanrukken. Deze



beroemde paddestoel dankt zijn naam aan een oud gebruik, waarbij boeren de felgekleurde, fraaie zwammen enige tijd in zoete melk lieten trekken, waarna hele zwermen geile vliegen op de paddestoelen afstormden. Het feit dat deze paddestoel stijf staat van de giftige stoffen was echter fnuikend voor de gesteldheid van deze vliegjes: als ze te dicht in de buurt van de zwam kwamen, stortten ze levenloos ter aarde.

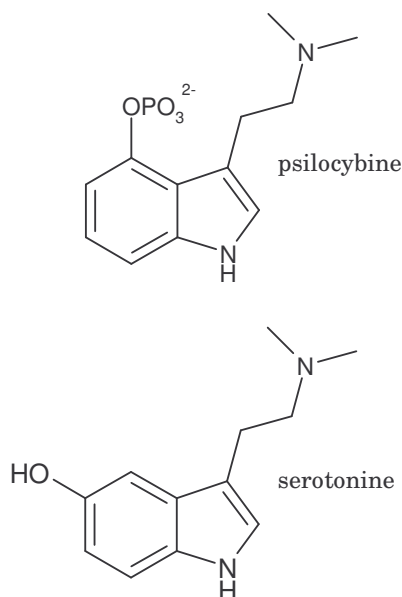
De stofjes die zo'n verpletterend effect op gevliegde hebben zijn *iboteenzuur* en *muscimol*. Muscimol (5-(aminomethyl)-3-isoxazolol) is de meest actieve substantie; iboteenzuur (α -amino-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)ethaanzuur) wordt in het lichaam deels gedecarboxyleerd tot muscimol.

Sommige popi-jopi websites over paddestoelen gooien alle stofjes die met "musc" beginnen vrolijk bij elkaar op een hoop, en verwarren zodoende jammerlijk muscimol met muscarine. Juist, die kunnen dus wel inpakken. Waar muscimol een bedreven psychoactieve stof is, is muscarine dat namelijk absoluut niet. Muscimol komt in de vliegezwam alsook in de panteramaniet (*Amanita pantherina*) voor en werkt als GABA-A agonist. Iboteenzuur lijkt op glutaminezuur en werkt daardoor stimulerend op het CZS. Deze verstoring van de normale regulering van de neurotransmissie uit zich gedurende enkele uren in afwisselende periodes van enerzijds verdovingsverschijnselen, sufheid, duizeligheid en ataxie (= coördinatieproblemen) en anderzijds milde hallucinaties, opwinding en hyperactiviteit. Het ene moment sukkelde de patiënt in slaap, het volgende moment rent hij hysterisch rond. Meestal houdt de patiënt een formidabele hoofdpijn aan zijn vergiftigingsuitstapje over. De effecten worden wel vergeleken met die van ethanolvergiftiging. Behandeling met anxiolytica en barbituraten als fenobarbital wil in extreme gevallen wel wat uithalen.

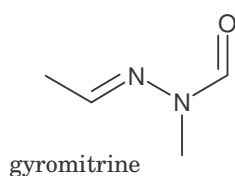
Muscimol wordt voor ongeveer 30% onveranderd uitgescheiden, voor 30% geconjugeerd, en voor de rest geoxideerd. Iboteenzuur gaat er in, en als het niet gedecarboxyleerd wordt, komt er weer net zo uit.

Psilocybine en andere indoolderivaten

Bepaalde indianenstammen in Midden-Amerika maakten in voorbije eeuwen al gebruik van paddestoelen voor hun religieuze rituelen en ceremoniën en zelfs voor dubieuze geneespraktijken, vanwege de psychedelische roes die bepaalde exemplaren veroorzaken. Tot deze psychoactieve exemplaren behoren niet alleen muscimolbevattende paddestoelen, maar ook leden van o.a. de genera *Psilocybe*, *Conocybe* en *Gymnopilus*; meestal kleine, bruine, smoezelig ogende dingen. Deze groepen paddestoelen bevatten *psilocine* (4-hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamine) en *psilocybine* (4-phosphoryloxy-*N,N*-



Morchella esculenta



dimethyltryptamine), twee structuuranalogen van de neurotransmitter serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Deze verbindingen kunnen gevoelens van euforie en hallucinaties teweegbrengen door aan serotoninereceptoren (5-HT_{2A}) te binden. Eén van de meest bekende en tevens meest brute serotonine-agonisten is LSD (= lyserginezuurdiethylamide), dat evenwel tevens sympathicomimetische effecten heeft (angst, agitatie, psychoses) en daardoor zeer sterk werkt.

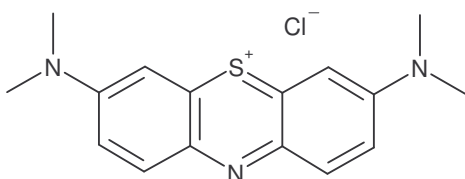
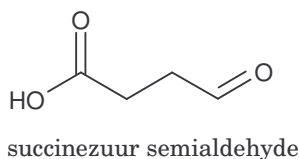
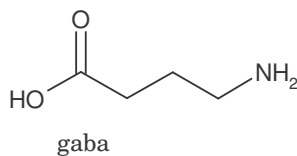
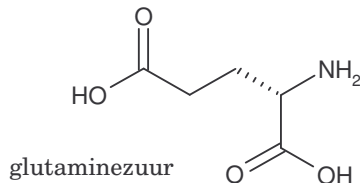
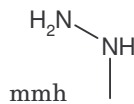
Voor volwassenen zijn deze paddestoelen betrekkelijk ongevaarlijk; de psychische verschijnselen kunnen soms weliswaar vier tot zes uur aanhouden, maar de ongelukken die naar aanleiding van het gebruik ervan zijn opgetreden zijn doorgaans eerder te wijten aan onbezonnen gedrag tijdens de soms intense hallucinaties dan aan de toxiciteit op zich. Voor kinderen kunnen deze paddestoelen echter een nare nasmaak krijgen in de vorm van koorts en epileptische aanvallen.

Laat ik uw geest nog even verruimen met wat synthetische details: psilocine en psilocybine kunnen gesynthetiseerd worden uitgaande van 4-benzyloxyindool. Door reactie met oxalylchloride en dimethylamine en vervolgens reductie met LiAlH₄ wordt de -CH₂CH₂NMe₂-staart op de 3-positie ingevoerd. Hydrogenering over Pd/C sloop de benzyloxyfunctie en levert psilocine op. Vervolgens kan de vrije hydroxylgroep geacetylerd worden (je krijgt dan een prodrug van psilocine; ref.: DE Nichols, S Frescas, *Synthesis* **1999**, 6, 935-938) maar ook verblijd worden met een fosfaatgroep, resulterend in psilocybine. Als fosforyleringsreagens wordt TBPP (tetra-*O*-benzylpyrofosfaat) gebruikt, in aanwezigheid van *n*-BuLi als base. In water blijkt één van de benzyloxygroepen er als een haas vandoor te gaan; de andere wordt eraf gehydrogeneerd (ref.: A Speeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6209).

Gyromitrine

Gyromitrine is een hydrazinederivaat dat voorkomt in de zogenaamde “valse morel” (*Gyromitra esculenta* of voorjaarskluijfszwam, *Gyromitra ambigua* etc.), paddestoelen die vaak verward worden met de *Morchella esculenta* (de “echte morel”).

In de maag dondert gyromitrine meteen uit elkaar tot ethanal en *N*-methyl-*N*-formylhydrazine. Deze laatste verbinding ondergaat vervolgens op zijn gemakje zure hydrolyse tot monomethylhydrazine (MMH), een giftige, carcinogene, vluchtige verbinding die we kennen als brandstof uit de ruimtevaart. Vanwege hun vluchtigheid kunnen hydrazinederivaten door koken uit de paddestoelen verwijderd worden. Je moet dan natuurlijk niet met je grote neus in de



methyleenblauw (3,7-bis-dimethylamino-phenothiazin-5-ylumchloride)

pan gaan hangen, want dan ben je door inademing van het toxine alsnog de sigaar.

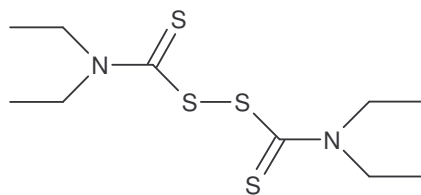
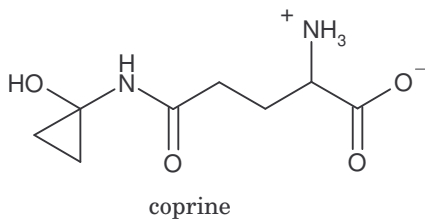
MMH is een inhibitor van het enzym pyridoxine kinase. Dit enzym is verantwoordelijk voor de fosforylering van pyridoxine (vitamine B₆) tot pyridoxal fosfaat, een belangrijke cofactor voor veel andere enzymen. Zonder pyridoxal fosfaat kan de omzetting van glutamaat in GABA (gamma-aminoboterzuur) door glutaminezuur decarboxylase (GAD) niet plaatsvinden. Omdat glutamaat een neurotransmitter met stimulerende werking is, en GABA daarentegen een verdovende werking heeft, zijn hoofdpijn, duizeligheid, coördinatieverlies, spierspasmen en epileptische aanvallen vaak het gevolg (doorgaans pas na 6-8 uur na consumptie). Toediening van pyridoxine geeft in combinatie met diazepam of lorazepam doorgaans snel verlichting. De rol van benzodiazepines is hier opvallend; meestal worden ze gebruikt vanwege hun angstonderdrukkende en verdovende werking, maar daarnaast blijken ze ook effectief bij het bestrijden van convulsies. Ze bevorderen de binding van GABA aan de GABA-A receptor, hetgeen resulteert in de opening van een chloridekanaal. Een ander bekend middel tegen epileptische aanvallen is valproïnezuur; dit stofje verhoogt de GABA-concentratie in de synaps door het enzym GABA-transaminase, dat GABA omzet in succinezuur semialdehyde – de schakel tussen GABA en de Krebs-cyclus –, te blokkeren.

Naast neurotoxiciteit vertoont MMH ook duidelijke tekenen van hemotoxiciteit. Het veroorzaakt methemoglobinemie (= toestand waarbij het ijzerion in heem zich in de 3+-staat bevindt en daardoor geen zuurstof kan vervoeren) en hemolyse (= afbraak van rode bloedcellen, waarbij het hemoglobine uittreedt). Snelle ademhaling en tachycardie (= versnelde hartslag) zijn het gevolg. Door de uitscheiding van grote hoeveelheden hemoglobine en afbraakproducten kan nierfalen optreden. Ernstige methemoglobinemie kan bestreden worden door toedienen van methyleenblauw, om het geoxideerde ijzerion in het heemmolecuul weer terug in de 2+-staat te krijgen.

Tot slot is MMH ook giftig voor je gastrointestinale stelsel. Het ligt daar het enzym diamine oxidase dwars en dat vindt je darmslijmvlies niet erg gaaf: misselijkheid, kramp en diarree, olé. Daarbij kun je het gevoel krijgen dat je zó vol zit, dat je zowat ontploft.

Ook bij dit gif is de zogenaamde “supportive treatment” van groot belang, met name het voorkomen van uitdroging (door diarree, braken e.d.) en het handhaven van de elektrolytenbalans.

Coprine



disulfiram (*tetraethylthiuram disulfide*)



Coprinus atramentarius

Het lot van alcohol in ons lichaam is goed bekend. Ethanol wordt normaliter in de lever door het enzym ADH (alcohol dehydrogenase) omgebouwd tot acetaldehyde. Deze verbinding wordt vervolgens door ALDH (aldehyde dehydrogenase) geoxideerd tot acetaat, dat o.a. in de vorm van acetyl-CoA als bouwsteen de citroenzuurcyclus in sjokt. Niets bijzonders dus eigenlijk.

Nu bestaat er een geneesmiddel, disulfiram (merknaam Antabuse), dat gebruikt wordt om chronisch alcoholisme te bestrijden door stiekemerds die toch niet met hun trillende handen van de fles af kunnen blijven op een forse portie misselijkheid te trakteren. Dit middel is in staat om ALDH irreversibel te blokkeren, doordat het de normale cofactor NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) van het enzym afsleurt en er zelf op gaat zitten. De wachtkamer voor ALDH wordt daardoor langzaam maar zeker voller, en uiteindelijk wordt de acetaldehydeconcentratie in het bloed zodanig hoog, dat je last krijgt van nare lichamelijke verschijnselen.

De *Coprinus atramentarius* (de kale inktzwam) – en daarnaast ook *Clitocybe* families – is normaliter goed eetbaar. Gecombineerd met alcohol geeft dit ventje echter problemen. In de paddestoel komt namelijk een tamelijk exotisch aminozuur voor, *coprine*. Het menselijk lichaam zet dit aminozuur met wat kunstgrepen om in 1-aminocyclopropanol en cyclopropanon hydraat, die op een met disulfiram vergelijkbare manier de afbraak van alcohol verstoren. Als je binnen vijf etmalen na het opsmikkelen van deze paddestoel een paar glazen wijn naar binnen klokt, ben je dus even een uurtje strontziek (hoofdpijn, opvliegers, misselijkheid en braken, soms lichte hartritmestoornissen). Alcohol die je gelijktijdig met de paddestoel binnenkrijgt, kan echter vaak geen kwaad: coprine is zelf inactief en het duurt wel een halfuurtje voordat het gemetaboliseerd is.

Het beste medicijn tegen deze verschijnselen is onthouding. Bij ernstige hartritmestoornissen – in tegenstelling tot disulfiram lijken coprinemetabolieten het enzym dopamine bèta-hydroxylase, dat dopamine omzet in norepinephrine, niet te blokkeren – kunnen bètablokkers verlichting geven.

En verder...

Veel paddestoelen bevatten nog een weelde aan andere giftige verbindingen, e.g. atropine, scopolamine, bufotenine en muscazon. Deze verbindingen komen echter in zulke kleine hoeveelheden voor, dat het hoogst onwaarschijnlijk is dat ze effect hebben op de gezondheid.

De meeste paddestoelen zijn niet giftig, maar vele kunnen wel stoffen bevatten die je spijsvertering aardig overhoop kunnen gooien (cf. de *Chlorophyllum molybdites* en diverse *Agarici* en

Russulae). De spijsverteringsklachten die deze zogenaamde “gastrointestinal irritants” veroorzaken, zijn vergelijkbaar met die van de amatoxines, doch deze treden veel sneller in. Meestal blijft het slachtoffer wel enkele dagen last houden van allerhande maag- en darmherrie, om vervolgens volledig te herstellen.

Daarnaast vormen veel paddestoelen een ideale fokruimte voor allerhande bacteriën (Stafylokokken, Enterokokken en Clostridium). Oppassen dus!

Afgelopen vrijdag (13 juni) was de laatste aflevering van ER in dit seizoen. Dokter Carter heeft inmiddels zo ongeveer bijna een nieuwe vriendin. En waarschijnlijk ook de pokken, maar daar geeft het Center for Disease Control pas volgend jaar uitsluitsel over. Inderdaad, wat een pokkestreek.

n

