Nachstehend die Angaben über die Fundstelle in Landwüst:

14. und 22. 7. 1973 Landwüst; nahe der Kirche gegenüber vom Pfarramt, etwa 30 Fruchtkörper. Höhenlage 650 m ü. M. Leg. Schulze, det. F. Dölling, Belege: Herbar F. Dölling.

Dieser gefährliche Giftpilz ist im Vogtland bisher nur im thüringischen Teil bei Greiz, Waldhaus, Abt. 25, einwandfrei nachgewiesen (H. Dörfelt 12. 6. 1963, 385 m ü. M.). Jener Fundort stellte bisher (nach Kreisel) das höchstgelegene Vorkommen in der DDR dar. Der neue Fundort liegt mit 650 m ü. M. wesentlich höher.

Literatur:

Dörfelt, H. (1969): Besonderheiten der Pilzflora an der Kalkgrube bei Waldhaus. Heimatbote, Kulturspiegel für den Krs. Greiz. Jahrgang *15*, Heft 9, 10 und 11.

Kreisel, H. (1968): Höchstgelegene Fundorte einiger Pilzarten in der Deutschen Demokratischen Republik. Myk. Mitt. *12*: 73–80, 1968.

F. Dölling, 9655 Schöneck/Vogtl., Sonnenwirbel Nr. 1

Neue Gesichtspunkte zur Therapie von Vergiftungen durch den Grünen Knollenblätterpilz (Amanita phalloides)

Jürgen Langner

Seit fast 10 Jahren ist der Baseler Pharmakologe Professor Floersheim auf der Suche nach Medikamenten, die gegen die Vergiftungserscheinungen nach Verzehr des Grünen Knollenblätterpilzes wirksam sind. Die ersten Publikationen (1–5) aus den Jahren 1966–1971 berichteten über Versuche an Mäusen, die Giftwirkungen von α-Amanitin, Phalloidin und Gesamtextrakten aus *A. phalloides* durch Medikamente günstig zu beeinflussen. Eine eigentliche Therapie von Vergiftungserscheinungen konnte mit den seinerzeit eingesetzten Substanzen (Tetrachlorkohlenstoff, Na-Cinchophen, Thioacetamid, Promethazin, Phenylbutazon, Rifampicin, Aminopyrin, Penicillin, Chloramphenicol, Trimethoprim und verschiedene Sulfonamide) nicht erzielt werden; denn sie erhöhten die Überlebenschancen nur, wenn sie *vor* der Giftzufuhr gegeben wurden. Immerhin aber wurde erreicht, daß selbst Giftdosen vom 10- bis 50-fachen Der LD_{50}[1]) an Phalloidin noch überlebt wurden. Damit konnte aus

[1]) LD_{50} (letale Dosis) ist die Dosis eines Giftsstoffes, die 50 % der vergifteten Tiere tötet; entsprechendes gilt für Angaben einer LD_{95} oder LD_{100}, wobei in jedem Falle 1 kg Körpergewicht zugrunde gelegt wird.

diesen Versuchen für die Aufklärung der Giftwirkung des Phalloidins ein weiterer Tatbestand erschlossen werden: die Stoffe, welche die Mäuse selbst vor hohen Dosen von Phalloidin schützen, sind solche Medikamente, von denen man seit langem weiß, daß sie die in der Leber als „drogenmetabolisierende Enzyme“ bekannten Stoffwechselkatalysatoren hemmen. Wenn nach der Gabe solcher Enzymhemmstoffe Phalloidin keine Giftwirkung mehr entfalten kann, so unterstützt das die schon auch von anderen Bearbeitern geäußerte Vermutung, daß der eigentliche Giftstoff nicht das Phalloidin selbst ist, sondern ein in der Leber aus dem Phalloidin unter Mitwirkung dieser Enzyme erst gebildetes Umwandlungsprodukt (vgl. auch 6). So wurde auch verständlich, daß mit diesen Medikamenten nur prophylaktische Dosen wirksam sind; nur wenn die drogenmetabolisierenden Enzyme *vor* der Gabe der Gifte schon gehemmt sind, kann ihre Umwandlung in die wirksamen Giftstoffe verhindert werden.

Es fand sich in diesen Versuchen jedoch auch eine Erhöhung der Überlebenschancen für mit reinem α-Amanitin vergiftete Mäuse. Vom Amanitin aber weiß man sicher, daß es ohne weitere Veränderung direkt mit der RNS-Polymerase in den Leberzellkernen reagiert (vgl. 6). Ein Zufallsbefund lenkte die Überlegungen zur Klärung der beobachteten Effekte in eine ganze andere Richtung. Italienische Wissenschaftler hatten bei dem Versuch, gegen Amanitin Antikörper zu erzeugen, Mäusen einen Amanitin-Albumin-Komplex injiziert. Dieser Komplex bleibt in der Blutbahn offenbar lange bestehen und das Amanitin wird in der Niere nicht in die Harnkanälchen abfiltriert. Man beobachtete bei den Mäusen folglich *keine* Schädigungen der Harnkanälchen, aber eine auf das Zehnfache vermehrte Lebertoxizität des Amanitin-Komplexes (berechnet auf den Amanitingehalt).

Unter den Stoffen, die F l o e r s h e i m als Schutzstoffe gegen Amanitin fand, sind mehrere, die an Serumalbumin gebundene Drogen aus dieser Verbindung verdrängen, weil sie selbst eine hohe Affinität zu den Bindungsorten an diesem Serumprotein besitzen. Wenn die Gabe solcher Stoffe Tiere vor der Giftwirkung des Amanitins schützt, so könnte das vielleicht darauf beruhen, daß das Amanitin nach der Resorption aus dem Darm eine Bindung mit dem Serumalbumin eingehen kann; sind jedoch die Bindungsorte am Serumalbumin schon besetzt, so wird das Gift rascher ausgeschieden.

Diese Hypothese und die o. g. Vorstellungen bezüglich der Phalloidingiftigkeit zeichneten nun die Richtungen vor, auf denen systematisch nach neuen, auch *nach* der Giftzufuhr noch schützend wir-

kenden Medikamenten gesucht werden konnte. Erfolgversprechende Ergebnisse Floersheims sind in drei neuen Publikationen enthalten (7—9). In diesen neueren Untersuchungen wurde vorwiegend α-Amanitin als Giftstoff eingesetzt, wohl mit der Begründung, daß α-Amanitin der für die letalen Folgen nach Knollenblätterpilzverzehr verantwortliche Bestandteil ist; bei Vergiftungen, die zu klinischer Behandlung kommen, ist die aufgenommene Phalloidinmenge zumeist nicht so groß, daß sie die Leber schädigt, sondern „nur" die leichter therapeutisch beherrschbare gastrointestinale, frühe Vergiftungsphase herbeiführt, die ja immer noch eine Latenzzeit von wenigstens 8 Stunden hat.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Als wirksam erwiesen sich sowohl allein als auch mit noch günstigeren Effekten in verschiedenen Kombinationen miteinander die folgenden Stoffe bzw. Stoffgruppen: Penicillin, Sulphamethoxazol, Trimethoprium, Phenylbutazon, Chloramphenicol. Sowohl 1/2 als auch 8 Stunden nach der Giftgabe verabfolgt, ließen sich deutliche therapeutische Effekte erreichen, sehr günstig war die Kombination von Penicillin + Chloramphenicol + Sulphamethoxazol, mit der immerhin 30—40 % der untersuchten Mäuse eine LD_{95} (0,6 mg/kg Maus) α-Amanitin überlebten.

Auch durch intraperitoneale Injektion des Enzyms Cytochrom c ließen sich gute therapeutische Wirkungen erzielen: 30—40 % der Mäuse überlebten 0,8 mg/kg α-Amanitin (= LD_{100}), wenn sie 1/2 oder 8 Stunden später 50—150 mg Cytochrom c erhielten. Zusatz von Penicillin G (1000 mg/kg Maus) zum Cytochrom c verbesserte den therapeutischen Effekt auf 62 % selbst bei Gabe der Medikamente 8 Stunden nach dem α-Amanitin.

Über den Wirkungsmechanismus des Cytochroms c, das ein Bestandteil der die „innere Atmung" bewerkstelligenden Stoffwechselkette ist, besteht völlige Unklarheit. Möglicherweise deutet der Antagonismus von Cytochrom c gegen α-Amanitin darauf hin, daß dieses Gift neben der RNS-Polymerase noch weitere, bisher unbekannte Angriffspunkte besitzt.

Floersheim resümiert seine Ergebnisse mit dem Satz:

> „Die beschriebenen, noch nach 8 Std. auftretenden Schutzeffekte berechtigen wohl zu der vorsichtigen Hoffnung, nun auch bei der klinischen Knollenblätterpilzvergiftung Stoffe mit einer Potenz zur Reduktion der Amanitinwirkung in der Hand zu haben."

Klinische Erprobungen beim Menschen stehen aber offenbar noch aus.

Eine neueste Mitteilung von Siegers und Strubelt (10) läßt die von Floersheim geäußerte Hoffnung allerdings doch wieder in weitere Ferne rücken. Diese Autoren prüften die Ergebnisse Floersheims bezüglich der Schutz- und Heilwirkung des Cytochroms c nach, benutzten aber nicht reines α-Amanitin als Gift, sondern in Analogie zur Vergiftungsweise eines Menschen ein Gesamtpilzlyophilisat, das sie Mäusen intraperitoneal injizierten. In keinem Falle konnte mit den angewendeten Cytochrom-c-Mengen ein kurativer Effekt nach Vergiftung durch Gesamtpilz erreicht werden, so daß die Autoren es für sehr fraglich halten, ob die Anwendung von Cytochrom c bei der menschlichen Knollenblätterpilzvergiftung Erfolg verspricht. (Die Antidotwirkung von Cytochrom c gegen α-Amanitinvergiftung aber konnte bestätigt werden.)

Literatur:

(1) Floersheim, G. L.: Protektion gegen Amanitatoxine. Helv. Physiol. Acta *24*, 219—228 (1966)

(2) Floersheim, G. L.: Schutzwirkung hepatotoxischer Stoffe gegen letale Dosen eines Toxins aus Amanita phalloides (Phalloidin). Biochem. Pharmacol. *15*, 1589—1593 (1966)

(3) Floersheim, G, L. u. Szeszak, J. J.: Poly-I-Poly-C and endotoxins share immunosuppressive properties and increase the toxicity of-amanitin and hexobarbital. Agents and Actions *2*, 150 (1971)

(4) Floersheim, G. L., Schneeberger, J. and Bucher, K.: Curative potencies of penicillin in experimental Amanita phalloides poisoning. Agents and Actions *2*, 138—141 (1971)

(5) Floersheim, G. L.: Antagonistic effects to phalloidin, α-amanitin and extracts of Amanita phalloides. Agents and Actions *2*, 142—149 (1971)

(6) Langner, J.: Zum Wirkungsmechanismus der Gifte von Amanita phalloides. Mykol. Mitteilungsbl. *16*, 5—10 (1972)

(7) Floersheim, G. L.: Neue Gesichtspunkte zur Therapie von Vergiftungen durch den Grünen Knollenblätterpilz (Amanita phalloides). Schweiz. med. Wschr. *102*, 901—909 (1972)

(8) Floersheim, G. L.: Antidotes to experimental α-amanitin poisoning. Nature New Biology *236*, 115—117 (1972)

(9) Floersheim, G. L.: Curative potencies against α-amanitin poisoning by cytochrome c. Science *177*, 808—809 (1972)

(10) Siegers, C.-P. u. Strubelt, O.: Fehlender Einfluß von Cytochrom c auf die experimentelle Knollenblätterpilzvergiftung. Dtsch. med. Wschr. *98*, 1779—1780 (1973).

Dr. med. J. Langner,
Physiologisch-Chemisches Institut
d. Martin-Luther-Universität, 402 Halle/S.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mykologisches Mitteilungsblatt

Jahr/Year: 1974

Band/Volume: 18

Autor(en)/Author(s): Langner Jürgen

Artikel/Article: Neue Gesichtspunkte zur Therapie von Vergiftungen durch den Grünen Knollenblätterpilz (Amanita phalloides) 28-31