

Rhabdomyolyse-Intoxikationen durch *Tricholoma equestre*

Dietmar Winterstein

Key Words: Rhabdomyolyse and *Tricholoma equestre*

Summary: In France seven women and five men were hospitalized between 1992 and 2000 with severe rhabdomyolysis after eating large quantities of the wild mushroom *Tricholoma equestre*. Three of the 12 patients died.

Zusammenfassung: Prof. Dr. R. Agerer, der Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Mykologie, informierte per eMail am 19. September 2001 die mykologischen Arbeitskreise: "Das immer als essbar angesehene *Tricholoma equestre* (Grünling) ist nach einer neuesten Publikation tödlich giftig". Der Pilzgenuss könnte Ursache einer tödlichen Rhabdomyolyse sein. Der Artikel bringt eine auszugsweise Übersetzung aus dem Englischen, erklärt das Syndrom der Rhabdomyolyse mit den letalen Folgen und kommentiert und hinterfragt kritisch die Publikation von BEDRY ET. AL. vom 13. September 2001 in The New England Journal of Medicine: **Wild-Mushroom Intoxication as a cause of Rhabdomyolysis.**

Alle Pilze mit *Dihydroanthracenonen* sind als Vorsichtsmaßnahme zu meiden:

Tricholoma equestre (Grünling), *Tricholoma sulphureum* (Schwefel-Ritterling)☞, *Leukopaxillus tricolor* (Dreifarbiger Krepentrichterling), gelbfleischige *Dermocyben* u.a. *Cortinarius (Dermocybe) croceus* (Gelblättriger Hautkopf), gelbfleischige *Phlegmacien* u.a. *Cortinarius (Phlegmacium) splendens* ☞ (Schöngelber Klumpfuß), *Cortinarius (Phlegmacium) auroturbinatus* (Prächtiger Klumpfuß), *Cortinarius (Phlegmacium) odorifer* (Anis-Klumpfuß), *Cortinarius (Phlegmacium) percomis* (Würziger Schleimkopf) u.a..

Das *Phlegmacium Cortinarius praestans* (Schleiereule), ein Marktpilz in Frankreich, enthält keine derartigen Pigmente und wird als unbedenklich eingestuft.

In Deutschland sind in all den Jahren nie Vergiftungen durch den Grünling publik geworden.

Anlass zur Panik ist nicht gegeben. Der Sachverhalt, welches Gift kam zur Wirkung, welche Pilze wurden letztlich verspeist, muss von Spezialisten wie Systematikern, Chemikern und Toxikologen aufgearbeitet werden. Die Recherche trägt nur einige Puzzle-Bausteine zusammen und will die Mitglieder der *DGfM* lediglich informieren und die Hintergründe beleuchten. Die Pilzfreunde bilden eine recht heterogene Gruppe, deshalb war es mir ein Anliegen, auf die Hintergründe und Probleme dieser Vergiftung klärend einzugehen.

Anschrift des Autors:

Dietmar Winterstein c/o. Römer-Apotheke, 53902 Bad Münstereifel
e-mail: info@apotheke-arloff.de

Tricholoma equestre (LINNÉ: FRIES) KUMMER 1871

= *Trichoma flavovirens* (PERSOON: FRIES) LUNDELL

= *Tricoloma auratum* (FRIES) GILLET

Grünling

„Alle Dinge sind Gift und nichts ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist
PARACELSUS (zitiert in MUTSCHLER 1996)

Teil 1: **Auszugsweise Übersetzung der englischen Publikation** von BEDRY ET. AL. vom 13. September 2001 in The New England Journal of Medicine: Wild-Mushroom Intoxication as a cause of Rhabdomyolysis

Nach Verzehr großer Mengen des essbaren Pilzes *Tricholoma equestre* kamen seit 1992 in Frankreich 12 Fälle einer verzögerten Rhabdomyolyse vor.

The circumstances of these 12 cases clearly implicate T. equestre as the cause.

Aus den Sachverhalten dieser 12 Vergiftungsfälle lässt sich klar folgern, dass *T. equestre* die Ursache ist.

Der Pilz wurde klar identifiziert, und jede andere Ursache, wie Bakterien, Viren, Pilze, Immun-erkrankungen oder Toxine, konnte ausgeschlossen werden.

Drei der 12 Patienten starben. *Three of the twelve patients died.*

Die entsprechenden (*implicated* = in etwas verwickeln) Pilze wurden zwischen Spätherbst und Mit-twinter unter Kiefern der Sandküste im Südwesten Frankreichs geerntet.

T. equestre ist weltweit verbreitet und auch als Synonym bekannt wie *T. flavovirens*. In der Um-gangssprache wird der Pilz folgendermaßen genannt: "*bidaou*" oder "*canari*" in Frankreich, "*riddarmusseron*" in Schweden, "*shimokoshi*" in Japan und "*man on horseback*" oder "*yellow-knight fungus*" in den USA.

BEDRY ET AL. untersuchten die Rhabdomyolyse, die offensichtlich durch die vorausgegangenen Mahl-zeiten von *T. equestre* bei 12 Menschen hervorgerufen wurde, indem Mäusen äquivalente Dosen des Pilzextraktes zugeführt wurden.

Krankenbericht

Sieben Frauen (im Alter zwischen 22 und 60 Jahren) und fünf Männer (im Alter von 24 bis 61 Jah-ren) wurden zwischen 1992 und 2000 mit schwerer Rhabdomyolyse ins Krankenhaus eingeliefert, un-gefähr eine Woche nach dem Verzehr wildwachsender Pilze. Alle 12 Patienten hatten wenigstens drei aufeinander folgende Mahlzeiten verzehrt, die aus *T. equestre* bestanden. Bei allen Patienten konnten andere Ursachen klar ausgeschlossen werden, die die Rhabdomyolyse erklären könnten. Zusätzliche Untersuchungen auf Parasiten, Hepatitis B und C, Immunschwäche als auch systemische Erkrankun-gen waren negativ.

Alle Patienten berichteten über Müdigkeit (*fatigue*), Muskelschwäche (*muscle weakness*), begleitet von Muskelschmerzen (*myalgia*), die besonders in den oberen Teilen der Beine 24 bis 72 Stunden nach der letzten Pilzmahlzeit auftraten. Die Schwäche verschlimmerte sich über einen Zeitraum von drei bis vier Tagen und führte zur Steifigkeit der Beine (*stiffness of legs*) und zur Produktion von dunklem Urin (*dark urine*).

Diese Symptome wurden begleitet von Gesichtsröte (*facial erythema*), schwacher Übelkeit (*mild nausea*) ohne Erbrechen (*without vomiting*) und übermäßigem Schwitzen (*profuse sweating*) bei acht der Patienten. Kein Fieber wurde festgestellt, und fünf Patienten hatten vertiefte Atmung (*hyperpnea*-Hyperphoe).

Einleitende Vorteste brachten den Beweis einer Rhabdomyolyse mit einer mittleren maximalen Se-rum-Creatin-Kinase-Aktivität von 226.067 U/L bei den Frauen und 38.786 U/L bei den Männern. Die γ -Glutamyltransferase Aktivität lag 5 bis 24 U/L im normalen Bereich.

Die Aktivitäten von Aspartataminotransferase (AST, SGOT) und Alaninaminotransferase (ALT, SGPT) lagen 8104 bzw. 1292 U/L bei Frauen und 1173 bzw. 325 U/L bei Männern (siehe Kommen-tar).

Ein Leberschaden war nicht erkennbar (*No hepatic injury was evident*). Trotz des klinischen Syn-droms einer Rhabdomyolyse, waren die Elektrolyt-Werte einschließlich Kalium normal, und kein Nierenversagen war ersichtlich

⇒ Die Blutgerinnungswerte waren ebenfalls normal.

Given the absence of evidence of deliberate intoxication, the analyse focused on the hypothesis that mushroom intoxication caused the rhabdomyolysis.

Da der Beweis einer beabsichtigten Vergiftung nicht erbracht werden konnte, verdichteten sich die Vermutungen, dass eine Pilzvergiftung die Rhabdomyolyse verursachte. Während der nächsten 15 Tage normalisierten sich allmählich die Serumwerte bei allen Patienten, außer bei drei Patienten, welche starben. Die Muskelschwäche dauerte aber mehrere Wochen an.

Bei den drei Patienten, welche starben, war eine verstärkte *Dyspnoe* schließlich das erste Symptom einer weiteren Verschlechterung, sodass eine Intensivbehandlung notwendig wurde.

Alle drei Patienten zeigten Anzeichen einer akuten *Myopathie*, hatten *Hyperthermie* (42°C), Zeichen akuter *Myokarditis*, einschließlich *kardialer Arrhythmien*, *kardiovaskulärem Kollaps* und *erweitertem QRS* (Kammerkomplex im EKG, Erregungsausbreitung in den Herzkammern) ohne schwere Azidose. Der Befund sprach für eine *renale Dysfunktion* mit erhöhten Blutserum-Werten von Harnstoff [10,7 - 18,7 mmol/L], Kreatinin [126 - 224 µmol/L], Hyperkaliämie [6,0 - 7,2 mmol/L] und Hypocalciämie [1,4 - 2,07 mmol/L].

Die drei Patienten hatten CK-Werte von 632.000, 138.900 und 295.700 U/L.

Die Normalwerte für CK liegen bei <55 U/L (PSCHYREMBEL 1994).

Die Autopsie ergab: Läsionen des Myokards, der Muskeln und der Nieren, *keine Leberschädigung*.

Methoden

Zusätzliche Studien waren notwendig, um zu zeigen, dass *T. equestre* Ursache der Rhabdomyolyse bei 12 Personen war. Deshalb wurde ein Versuch an Mäusen gestartet, wobei präparierte Extrakte von *T. equestre* Mäusen durch gastrische Intubation eingeflößt wurden. Die verabreichte Dosis war derjenigen äquivalent, die die Patienten eingenommen hatten.

Zwei Protokolle wurden angefertigt: eine Dosis-entsprechende Studie mit *T. equestre* und eine, bei der Mäusen die Extrakte entweder von *T. equestre* oder dem ungiftigen *Pleurotus ostreatus* (Austernseitling) verabreicht wurden.

Pilz-Extrakte

Die gesammelten Arten wurden in Südwest-Frankreich gesammelt, wo sie von erfahrenen Mykologen determiniert wurden. Die gefrorenen Pilze wurden mit reinem Wasser vermischt und lyophilisiert. Extrahiert wurde auch mit Chloroform-Methanol.

Experimentelle randomisierte Intoxikation

Adulte männliche Mäuse wurden willkürlich in mehrere Gruppen eingeteilt. In jeder Gruppe wurde jedem Tier entweder *T. equestre*-Puder, *T. equestre*, *P. ostreatus*-Extrakt oder Lösungsmittel in standardisierter Form allein verabreicht.

24 oder 48 Stunden nach der letzten Dosis wurden die Mäuse mit Ether betäubt und das Serum untersucht.

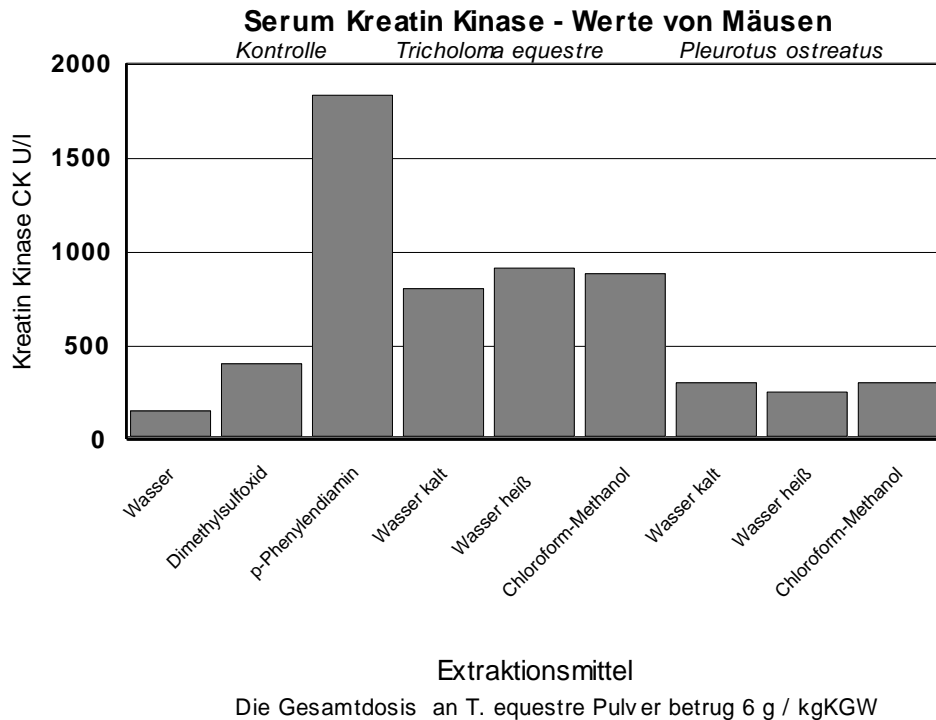
Tabelle 1. **Serum-Kreatin-Kinase-Werte bei Mäusen**, denen eine Suspension von *Tricholoma equestre*-Puder durch eine Magensonde täglich über drei Tage gegeben wurde

Gesamtdosis	Kreatinin Kinase U/Liter
2 g gepulvertes <i>T. equestre</i> / kg	210 ± 90
4 g gepulvertes <i>T. equestre</i> / kg	345 ± 120
6 g gepulvertes <i>T. equestre</i> / kg	380 ± 25
Kontrolle: Wasser	145 ± 40

Ergebnisse

Mäuse, die mit *T. equestre*-Puder behandelt wurden zeigten einen Konzentration-abhängigen Anstieg der Serum-Kreatinin-Kinase. Die Grafik zeigt, wie unterschiedlich extrahierte Pilze einen signifikanten Anstieg der Serum-Kreatinin-Kinase-Aktivität hervorriefen.

Alle behandelten Mäuse hatten *Tachypnoe* (schnelle Atmung), reduzierte motorische Aktivität und gelegentlich *Diarrhoe* (Durchfall). Die Lichtmikroskopie der Muskelfasern zeigte eine sichtliche Auflösung (*evident disorganisation*). Zwei Mäuse starben 72 Stunden nach der letzten Dosis.



Grafik 1: Serum Kreatin Kinase Werte von Mäusen, die mittels gastrischer Intubation mit Extrakten von *Tricholoma equestre* und *Pleurotus ostreatus* täglich drei Tage lang behandelt wurden. Die Gesamtdosis von *T. equestre* Pulver betrug 6 g / kg KGW.

Diskussion

Bei den Patienten konnte jegliche Muskelerkrankung vor der Pilzingerstion ausgeschlossen werden. Eine bewusste Vergiftung (*deliberate intoxication*) durch Medikamente oder Xenobiotika, die eine Rhabdomyolyse auslösen können, wurde ausgeschlossen.

Hinterfragt wurden: Cocain, Amphetamine, Alkohol, Theophyllin, Phenothiazin, p-Phenylendiamin, Antihistaminika und Lipidsenker. Medikamente kamen ebenfalls nicht in Betracht, die eine Dermatomyositis, eine Autoimmunerkrankung der Haut und der Muskeln verursachen könnten. Es sind Penicillamin, Phenytoin, Levodopa und Chinidin. Auch andere Erkrankungen (z.B. McArdle-Krankheit: Typ V der Glykogenosen) wurden ausgeschlossen.

Toxische Rhabdomyolyse wurde beschrieben nach dem Verzehr von Vögeln, die vom *Conium maculatum* (Schierling) - *water hemlock* - gefressen hatten. Der Schierling ist ein direktes Muskeltoxin (Anderes Krankheitsbild - siehe Teil 2).

⇒ Obwohl nicht bekannt ist, dass Pilzvergiftungen Rhabdomyolyse hervorrufen, sind die Serien von Erkrankungsfällen der Ingestion von *T. equestre* zuzuordnen.

Since 75 percent of the patients with large increases in creatinine kinase survived, a genetic muscular susceptibility may be unmasked by the direct muscle toxicant contained in T. equestre when the amount of mushrooms ingested exceeds a certain threshold.

Weil 75% der Patienten mit hohen Kreatin-Kinase-Werten überlebten, könnte eine genetisch bedingte muskuläre Empfänglichkeit durch Muskel-Toxine in *T. equestre* demaskiert werden, wenn die Menge verzehrter Pilze eine gewisse Schwelle überschreitet. Deshalb sollten Ärzte die Möglichkeit einer ernsthaften Rhabdomyolyse nach wiederholtem Verzehr dieses Ritterlings in Betracht ziehen.

Zur Zeit ist die Behandlung unterstützend, und der *Krankenhausaufenthalt* wird Patienten empfohlen, wenn Atemnot, Anzeichen einer Myokarditis oder sogar ein schwaches Nierenversagen diagnostiziert wird.

Das Tierexperiment der Autoren bestätigt, dass *T. equestre* in die Ätiologie der Rhabdomyolyse involviert ist. Das gelbe Pigment von *T. equestre* - 7,7' Biphyscion wurde identifiziert. (Dieses ist ein Artefakt, welches nicht im Pilz vorkommt! - siehe Teil 2).

Ende der Übersetzung aus dem Englischen

Teil 2: **Der Grünling und das Syndrom der Rhabdomyolyse** – eigene Recherchen und kritische Stellungnahmen

Enzymdiagnostik

Bei der Auswertung der Serum-Enzyme sollten die Ärzte eine Leberschädigung von einer Rhabdomyolyse abgrenzen. Hohe CK- und normale GGT-Werte sind diagnostisch einer Rhabdomyolyse zuzuordnen (PERTUSI ET AL. 2001).

Die Serum-Enzym-Werte wurden mit Frau DR. COROLA SEIDEL von der Informationszentrale gegen Vergiftungen an der Universität Bonn diskutiert. Frau DR. SEIDEL erkundigte sich auch im Klinikum Bonn, so dass wir die Werte wie folgt interpretieren können:

Den Medizinern am Bonner Klinikum sind CK-Werte von 10.000 bis 30.000 bekannt; auch kann die CK, die eine große Spannweite hat, initial bis auf 100.000 klettern.

Die mittlere maximale Serum-Creatin-Kinase-Aktivität betrug 226.067 U/L bei den Frauen und 38.786 U/L bei den Männern. Der große „Ausreißer“ (letaler Ausgang) lag bei **632.000** U/L.

Die γ -Glutamyltransferase Aktivität lag 5 bis 24 U/L im normalen Bereich.

Die Aktivitäten von Aspartataminotransferase (AST, SGOT) und Alaninaminotransferase (ALT, SGPT) lagen **8104** bzw. 1292 U/L bei Frauen und 1173 bzw. 325 U/L bei Männern. Bei dem maximalen Mittel-Wert der ALT von 8104 U/L „steckt doch ein „Ausreißer darin“, der die ganze Statistik verzerren kann! Doch in welchem Bereich lag dieser „Ausreißer“?

Kritisch ist zu bemerken: Man kann all diese Werte nicht in einen Topf werfen und dann einen Mittelwert errechnen! Auch ist eine retrospektive Auswertung immer unbefriedigend, mit Mängeln behaftet und riskant.

Die Alaninaminotransferase (ALT, SGPT) kommt v.a. in der Leber vor, erhöhte Werte finden sich bei Lebererkrankungen. Die Aspartataminotransferase (AST, SGOT) kommt in der Leber, im Herzmuskel und in der Skelettmuskulatur vor. Bei Muskelzerstörung kann der Normalwert der AST auf das 100-fache erhöht sein.

Der Grünling - ein Marktpilz

Tricholoma equestre (Grünling) darf laut Verordnung auf Märkten und in Ladengeschäften angeboten werden (ROTH ET AL. 1990).

Alle Autoren loben den Grünling als ausgezeichneten Speisepilz:

„ottimo“ (vorzüglich) (GALLI 1999)

essbar - „bekannter Speise- und Marktpilz“ (GERHARDT 1997)

„man-on-horseback: popular edible mushroom“ (MCKNIGHT 1987)

„canary trich: this is one of the last good edibles available during the season“ (LINCOFF 1981)

„guter Speisepilz (Vorsicht vor Verwechslung mit ähnlich gefärbten Knollenblätterpilzen)“ (BON, M. & T.R. LOHMEYER 1988)

Die Literatur warnt übereinstimmend immer nur davor, dass der als sehr guter Speisepilz bekannte Grünling mit dem Knollenblätterpilz verwechselt werden könnte (BRESINSKY & BESL 1985), (FLAMMER 1980), (FLAMMER & HORAK 1983), (KELL 1991).

Kein Phalloides-Syndrom

Eine Verwechslung von *T. equestre* mit *Amanita phalloides* kann ausgeschlossen werden:

⇒ Bei einer Intoxikation mit *A. phalloides* wären die *Quickwerte erhöht*.

„Wenn sich die Gerinnung zwischen dem dritten und vierten Tag nicht deutlich bessert, also *Quickwerte zwischen 10 und 15% zu beobachten sind, oder wenn sich zusätzlich ein*

unverminderter Anstieg des Bilirubins zeigt und die harnpflichtigen Substanzen ansteigen, dann gehören diese Patienten eindeutig in ein Transplantationszentrum” (ZILKER 1993)

Das *Tricholoma flavovirens* (Grünling) ist, wie BRESINSKY & BESL (1985) berichten, ein ausgezeichneter Speisepilz, der auch als Marktpilz zugelassen ist. Mit Alkohol genossen ist er unverträglich (HERRMANN 1966).

„Derartige Fälle bei ansonsten häufig verzehrten Pilzen dürften wohl am ehesten einer individuellen Unverträglichkeit oder auch anderen Ursachen zuzuschreiben sein. So ist auch daran zu denken, dass der Alkohol schädliche Substanzen der Pilze in Lösung bringt und diese dann in erhöhtem Maße vom Organismus resorbiert werden können” (BRESINSKY & BESL 1985).

Conium maculatum (Gefleckter Schierling)

Im Altertum wurde der Schierling oft vermischt mit Opium als Tötungsmittel verwendet. Als klassisches Beispiel sei die Hinrichtung des Sokrates genannt.- Indirekte Intoxikationen sollen durch Verzehr von Singvögeln, die Schierlingsfrüchte gefressen hatten, möglich sein und wurden in Italien beobachtet. Da die beschriebenen Symptome kaum einer Conium-Vergiftung durch Piperidin-Alkaloide entsprachen (Hauptsymptome waren Rhabdomyolyse und Nierenversagen) erscheint es zweifelhaft, dass es sich um eine Vergiftung mit *Conium maculatum* handelte (TEUSCHER & LINDEQUIST 1994). Die Alkaloide des *Schierlings* beeinflussen nämlich das zentrale, periphere und autonome Nervensystem; das typische Vergiftungsbild zeigt eine aufsteigende Lähmung, die an den Beinen beginnt und sich über Rumpf, Arme und Gesichtsmuskulatur fortsetzt.

Was ist eine Rhabdomyolyse?

Rhabdomyolyse (gr.: ραβδοζ, rabdos = Stab - μυζ, mus = Muskel) ist die Myolyse (Muskelauflösung), Muskelzelluntergang infolge Degeneration, Nekrose, Zertrümmerung der quergestreiften Muskulatur PSCHYREMBEL.

Diagnose Erhöhung der Serumenzyme CK (CPK), AST (GOT), ALT (GPT), LDH, HBDH, sowie Kreatinin und Myoglobin im Serum, Hyperkaliämie.

Die größten Komplikationen der Rhabdomyolyse sind *Nierenversagen*, *Atemnot* und *Herz-Arrhythmien*, verursacht durch *Entgleisen des Elektrolythaushaltes* (SCHUCHARDT 2000).

Die Rhabdomyolyse mit *Myoglobinurie* (Ausscheidung des roten Muskelfarbstoffes ins Blut) ist eine mögliche Ursache des akuten Nierenversagens PSCHYREMBEL, (HOLT & MOORE 2001), (SMOLLE ET AL. 2001).

Kreatin (gr. κρεαζ, kreas = Fleisch) ist ein Zwischenprodukt des intermediären Stoffwechsels, das in nahezu konstanter Menge in der Leber verstoffwechselt wird. Wird im Muskel abgelagert, wo es - in reversibler Reaktion mit ATP - als Energieempfänger (Akzeptor) für den Aufbau des energiereichen Kreatinphosphats wirkt bzw. als Energiespender (Donator) für die Regenerierung der verbrauchten ATP dient. Das im Muskel aufgebaute Kreatin verstärkt die hypoglykämische Insulinwirkung, da es die Aufnahmefähigkeit des Muskels für Zucker steigert. Der Abbau von Kreatin erfolgt über das Anhydrid Kreatinin, welches über den Harn ausgeschieden wird.

Die **Kreatin(phospho)kinase** - CPK, CK - ist ein intrazelluläres Enzym, das die Reaktion



reversibel katalysiert, wobei das Gleichgewicht zugunsten der ATP-Bildung verschoben ist (rasche Resynthese von ATP als Energiequelle z.B. für die Muskelkontraktion. Die CK ist ein dimeres Enzym, welches aus 2 Untereinheiten besteht; es existieren drei Isoenzyme mit unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese, die sich aus den Untereinheiten M (engl.: muscle = Muskel) und B (engl.: brain = Gehirn) zusammensetzen:

1. CK-BB (CK-I) kommt v.a. im Gehirn vor und ist erhöht bei Apoplexie
2. CK-MB (CK-II) kommt v.a. im Herzmuskel vor und ist erhöht bei Herzinfarkt
3. CK-MM (CK-III) kommt v.a. im Skelettmuskel vor und ist erhöht bei Muskelerkrankungen und Muskelschädigungen.

Referenzbereich für Kreatininkinase <55 U/L; Referenzbereich für Kreatinin 50 - 110 mmol/L oder 0,57 - 1,24 (PINDUR, U. 2001), (PSCHYREMBEL 1994).

Was kann eine Rhabdomyolyse verursachen?

Periodisch wiederkehrende Rhabdomyolyse kann verursacht werden durch: extreme physische Überanstrengung, toxische Substanzen, Suchtmittel wie Alkohol, Kokain und andere Drogen, Hitzschlag, Hyperthermie, Infektionen (*Mycoplasma*) und in seltenen Fällen auch Erbkrankheiten (SMOLLE ET AL. 2001), (DEIGHAN ET AL. 1999).

Carnitin Palmityltransferase-Mangel

Carnitin (Vitamin B_T) kommt v.a. in der quergestreiften Muskulatur vor. Als Trimethylbetain ist es an Fettsäuretransport und mitochondrialer Fettsäureoxidation beteiligt und wirkt gewichtssteigernd. Symptome von *Carnitin Palmityltransferase-Mangel* werden bei jüngeren Patienten zwischen 10 und 20 Jahren verzeichnet. Dieser äußert sich in Form von *Myalgien, Krämpfen, Muskelsteife* oder *Muskelschwäche* (SMOLLE ET AL. 2001). Schwere Attacken *hypoketotischer Hypoglykämie* begleitend von Herzerstörung sind verantwortlich für plötzlichen Tod von Säuglingen vor dem 1 Lebensjahr (BONNEFONT ET AL. 1999).

Suchtmittel wie Alkohol, Cocain, Heroin (DEIGHAN ET AL. 1999).

Colchicin ist ein Antimitotikum aus *Colchicum autumnale* (Herbstzeitlose), welches pharmazeutisch bei Gicht-Anfällen verabreicht wird ARZNEISTOFFPROFILE, (CHATTOPADHYAY ET AL. 2001).

Doxylaminsuccinat ist ein Antihistaminikum, welches als Schlafmittel oder in Grippesäften enthalten ist (LEYBISHKIS ET AL. 2001).

Norfloxacin, ein Antibiotikum der Klasse der Gyrasehemmer (GUIS ET AL. 2001),

Purinderivate wie das Asthmamittel Theophyllin TEWELEIT ET AL. (2001) und Coffein, im Übermaß im Oolong-Tee zugeführt KAMIJO ET AL. (1999).

Cholesterolsenkende Arzneistoffe

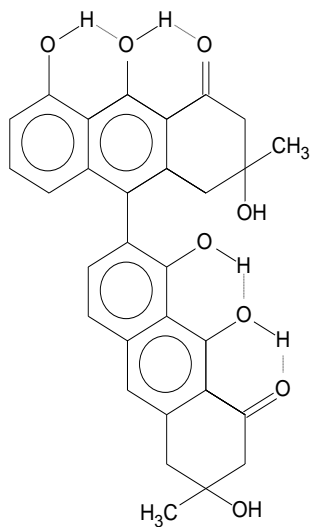
Cholesterolsenkende Arzneistoffe wie die Cholesterolsynthese-Enzymhemmer (CSE-Hemmer), die bekannten „Statine“, unterscheiden sich nicht in ihrem pharmakodynamischen Aktionsmechanismus, Unterschiede bestehen aber sowohl in der Affinität zu Ziel-Enzymen als auch in den pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Inzidenz der Myopathie ist normalerweise gering. In Kombination mit anderen Arzneistoffen, die den Cytochrom P450-abhängigen Metabolismus der Statine in der Leber verhindern (Itraconazol, Erythromycin), können Myopathien und Rhabdomyolyse häufiger auftreten (Boger 2001). Gleichzeitige Gabe von Statinen und Lipidsenkern vom Fibrat-Typ (Gemfibrozil), Nicotinsäure, Ciclosporin kann ein erhöhtes Risiko einer Myopathie nach sich ziehen (ARZNEISTOFFPROFILE).

Nicotinsäure ist versuchsweise indiziert bei diätetisch nicht beherrschbaren Hyperlipoproteinämien, doch sind Flush, Wärmegefühl, Exantheme, Verschlechterung der Glukosetoleranz und besonders die kardialen Nebenwirkungen u.a Vorhof-Flimmern nicht zu unterschätzen. In Verbindung des als harmlos eingestuften Lovastatin kann jedoch die Kombination mit Niacin eine Myopathie auslösen (HILL & BILBAO 1999).

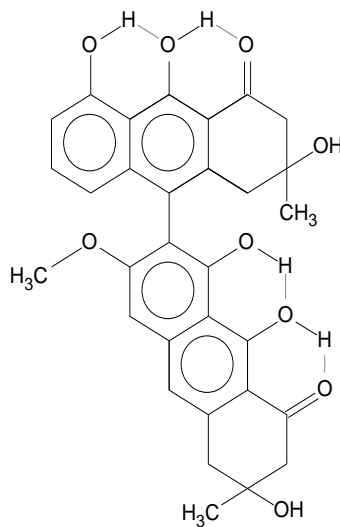
Isoniazid (Isonicotinsäurehydrazid- INH), ein Tuberkulostatikum PANGANIBAN (2001).

Inhaltsstoffe der Ritterlinge

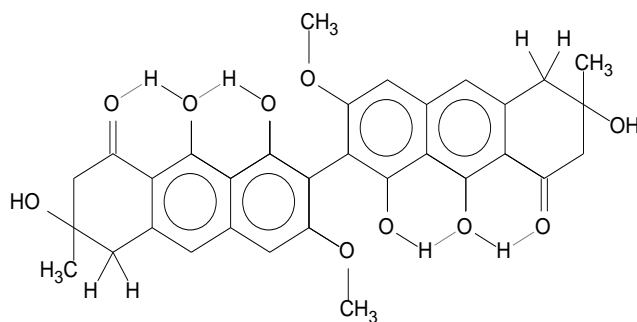
Aus verschiedenen Ritterlingen wurden Triterpene, Sterole, Indole und Azetylenverbindungen isoliert; über ihre Muskel-Toxizität ist nichts bekannt (TEUSCHER & LINDEQUIST 1994).



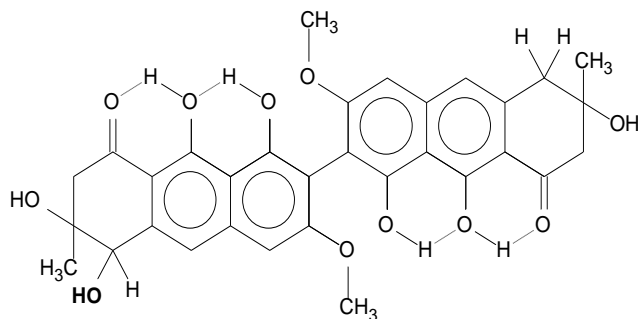
Karwinskia-Toxin T-514



Phlegmacin



**Flavomannin-6,6'-dimethylether (FDM)
ein Dihydroanthracenon in *Tricholoma equestre***



**trans-4-Hydroxy-FDM
ein Dihydroanthracenon in *Cortinarius splendens***

Chemische Formeln einiger dimerer Prä-Anthrachinone

Anthracen-Derivate in den Agaricales

Dimere Präanthrachinone vom Typ der *Flavomannin*-Derivate und *Phlegmacin*-Derivate in den Agaricales findet man bei der Gattung *Tricholoma* in der Sektion *Genuina*:

T. flavobrunneum, in der Sektion *Tricholoma*: *T. equestre*, in der Sektion *Sericeocutis*: *T. sulphureum* und bei der Gattung *Cortinarius* in der Untergattung *Phlegmacium*: *C. odorifer*, *C. auroturbinatus*, *C. vitellinus*, *C. percomis* u.a. und in der Untergattung *Dermocybe*: *C. croceus*, *C. semisanguineus* (BESL & BRESINSKY 1977), GLUCHOFF-FIASSON (1979), (OERTEL 1984), (Steglich & Oertel 1984).

Es ist denkbar, dass toxische Wirkungen von giftigen Farbstoffen in *T. equestre* ausgehen können, wie sie OERTEL (1984) isolierte und identifizierte, wenn große Mengen an Grünlingen wiederholt verspeist

wurden. Vielleicht wurde zum köstlichen Pilzgericht noch ein Glas guten Bordeaux-Weines getrunken, welcher die Resorption potentieller Toxine noch erhöhte...

OERTEL (1984) extrahierte Frischpilze mit polaren Lösungsmitteln wie Aceton/verdünnte Salzsäure oder Methanol/verdünnte Salzsäure, um die Pigmente von *T. equestre* zu isolieren.

Der Rohextrakt entsprach durchaus physiologischen Bedingungen, wie wir sie beim Garen und Verzehren von Pilzen vorfinden. Methanol und Aceton sind polare Elutionsmittel, die durchaus mit Wasser vergleichbar sind.

Wir wissen aber nichts darüber, welche Toxine zur Wirkung kommen. Toxikologen und Pharmakologen sind aufgerufen, offenen Fragen nachzugehen!

Im frischen Pilz kommt **7,7'-Biphyscion** nicht vor, es ist ein *Artefakt*, welches während der Isolierung von *Vorläufern* des **Flavomannin**-Typs herleitet (GILL & STEGLICH 1987).

The isolation of 7,7'-biphyscion in racemic form from powdered, dried sporophores of Tricholoma auratum suggested that this compound is an artefact formed during the isolation procedure from flavomannin type precursors; a similar origin seems likely for the 7,7'-biphyscion which has been detected chromatographically in many Cortinarius and Dermocybe species (GILL & STEGLICH 1987).

Dimere Prä-Anthrachinone

1.0. Flavomannin-Gruppe - 7,7'-Dimere (STEGLICH & OERTEL 1984)

1.1. Flavomannin-6,6'-di-O-methylether (FDM) (GILL & STEGLICH 1987)

Typ A+B:	<i>Tricholoma equestre</i>	[7x10 ⁻³ %]
Typ A:	<i>Cortinarius (Dermocybe) croceus</i>	[5x10 ⁻² %]
Typ B:	<i>Tricholoma sulphureum</i>	[1x10 ⁻¹ %]

FDM, ein Oktoketid, welches als Sekundärstoffwechselprodukt kurz vor der Stufe des Anthrachinons stehen geblieben ist, ist das häufigste Pigment: in *Tricholoma equestre* kommt eine Mischung der Diastereoisomeren vor. Die Mengen dieses Pigmentes [7 mg%] sind aber im Gegensatz zu *T. sulphureum* sehr gering (OERTEL 1984), (GILL & STEGLICH 1987).

1.2. *trans*-4-Hydroxy-Flavomannin-6,6'-di-O-methylether (GILL & STEGLICH 1987)

Typ A	<i>Cortinarius (Phlegmacium) splendens</i>	[0,3 %]! OERTEL
	<i>Cortinarius (Phlegmacium) vitellinus</i>	[0,12 %]
	<i>Tricholoma sulphureum</i>	[1x10 ⁻² %]

Tierversuch an der Maus

⇒ Eine toxikologische Prüfung von **trans-4-Hydroxy-FDM** an Mäusen ergab einen Wert für die LD₅₀ (intraperitoneal) von 10 mg/kg/Tag (OERTEL 1984).

⇒ Dieser Hauptfarbstoff in *C. splendens*, der in beträchtlichen Mengen im Pilz vorkommt, hat sich im Tierversuch als Toxin mit latenter und kumulativer Wirkung erwiesen (OERTEL 1984).

⇒ **Erwähnenswert ist der hohe Gehalt von 0,3 % des Hauptfarbstoffes im Frischpilz; dies entspricht ungefähr 3 % in der Trockenmasse** (OERTEL 1984).

Die Toxizität wurde bei oraler Gabe nicht geprüft, so dass zur Zeit noch keine endgültigen Aussagen zur Toxikologie des *Splendens*-Farbstoffes gemacht werden können (OERTEL 1984).

„Im Hinblick auf die Giftigkeit der *Karwinskia-Dihydroanthracenone* sind bis zur endgültigen Klärung alle Pilze mit *Dihydroanthracenonen* als Vorsichtsmaßnahme zu meiden, lediglich *Grünlinge* enthalten so geringe Mengen von z.T. schwerlöslichen Dihydroanthracenonen, als dass dieser Marktpilz weiterhin als unbedenklich einzustufen ist „ (OERTEL 1984). Sind bei den aktuellen Intoxikationen doch größere Mengen an *Dihydroanthracenonen* resorbiert worden?

Typ B: *Tricholoma sulphureum* [1,7x10⁻² %]

Das *Tricholoma sulphureum* (Schwefelritterling) wird von KELL (1991) als schwach giftig bewertet; seine Giftwirkungen sind gastrointestinal.

1.3. Flavomannin-6,6'8-tri-*O*-methylether (FTM) (GILL & STEGLICH 1987)

Typ A:	<i>Tricholoma equestre</i>	[1,5x10 ⁻³ %]
	<i>Tricholoma sulphureum</i>	[2x10 ⁻⁴ %]
Typ B:	<i>Cortinarius (Phlegmacium) elegantior</i>	[7,6x10 ⁻² %]
	<i>Tricholoma equestre</i>	[1,5x10 ⁻³ %]

2.0. Phlegmacin-Gruppe - 7,10'-Dimere (STEGLICH & OERTEL 1984)

2.1. Antracenderivate in - *Karwinskia humboldtiana* (H.B. et K.) Zucc. (Tullidora)

Tullidora (Rhamnaceae, Kreuzdorngewächse) - in unserer Heimat durch den Kreuzdorn und den Faulbaum vertreten, deren Antrachinon-Glykoside als Laxans Verwendung finden - ist ein kleiner Baum, der in den Wüstenregionen im Süden der USA und im angrenzenden Mexiko wächst. In seinen neurotoxischen Samen sind neben monomeren Anthracenderivaten Dimere aus zwei Anthracen-Derivaten oder einem Anthracen-Derivat und einem Naphtalen-Derivat enthalten. Die Toxine aus *Tullidora* greifen an Neuronen und Gliazellen an und führen zu einer peripheren Neuropathie, ähnlich der Poliomyelitis, die durch segmentale Demyelinisation (Entmarkung) und axonale Degeneration charakterisiert ist. Im Vordergrund stehen progressive motorische Vergiftungssymptome, die etwa 3-5 Wochen nach Toxingabe beginnen (schwankender Gang, zunehmende Paralyse. An extraneuronalen Symptomen wurden im Tierversuch nach Gabe unreifer Früchte Schwäche, Haarausfall, Ptosis, Gewichtsverlust und Dyspnoe beobachtet. Vergiftungen des Menschen werden vor allem durch die unreifen Früchte ausgelöst und sind in Amerika auch in epidemischen Ausmaß bekannt geworden (TEUSCHER & LINDQUIST 1994), (Hager 1976), (BERMUDEZ-DE ROCHA ET AL. 1995).

Das Vergiftungssyndrom wird in einem aktuelleren Bericht mit dem **Guillan-Barré-Syndrom** verglichen, dessen klinisches Bild in einer symmetrisch angeordneten schlaffen Lähmung der Beine mit Parästhesien (Kribbeln, Taubheit), Reflexabschwächung bis zur Tetraplegie zeigt (MARTINEZ ET AL. 1998).

Tierversuch an der Katze

MUNOZ-MARTINEZ et al. (1994) injizierten einer Katze Tullidinol, ein extrahiertes Neurotoxin aus *Karwinskia humboldtiana*, welches in Erdnussöl gelöst war. Einige Tage nach der Injektion humpelte die Katze, und der Achillessehnen-Reflex an dem geschädigten Bein fehlte. Der Transport von Proteinen, die mit radioaktivem [3H]Leucin markiert waren, nahm in dem geschädigten Bein ab. Zusätzlich erzeugte das Gift Demyelinisation und axonale Degeneration. Im anderen, unbehandelten Bein war keine Veränderung im Nerv festzustellen. Sowohl Schwann-Zellen als auch Axone des geschädigten Beines zeigten globuläre Einschlüsse, wahrscheinlich Öltröpfchen, die das Gift enthielten. Die Autoren folgern aus dem Versuch an dem Katzen-Bein, dass Schwann-Zellen und Axone Ziele des Giftes sind.

T-514 inhibiert die Topoisomerase II. Diese Inhibition induziert Apoptose (Zelltod) in menschlichen Leukämie-Zellen (HL-60 und HL-60/MX2) (LANSIAUX ET AL. 2001)

2. Plegmacin

Typ B ₁ :	<i>Cortinarius (Phlegmacium) auroturbinatus</i>	[3,3x10 ⁻²] (OERTEL 1984)
Typ B ₁ (+A ₁):	<i>Cortinarius (Phlegmacium) odorifer</i>	[5x10 ⁻²] (OERTEL 1984)
	<i>Cortinarius (Phlegmacium) prasinus</i>	[3,3x10 ⁻²]

Die Phlegmacin-Pigmente zeigen ein ganz ähnliche strukturelle Ähnlichkeit wie das *Karwinskia-Toxin* -T-514. Peroxisomicin T-514 und Phlegmacin-B₁ sind *cis/trans*-Isomere, die sich am C6-Atom durch die Stellung der Methyl- und der Hydroxy-Gruppe unterscheiden. Phlegmacin hat am C9'-Atom zusätzlich noch eine Methylether-Gruppe (OERTEL 1984), (GILL & STEGLICH 1987).

⇒ Phlegmacin ist von vergleichbarer Toxizität und verursacht ähnliche toxische Wirkungen wie die *Karwinskia-Toxine* (WAKSMAN DE TORRIS, N. - persönliche Mitteilung in GILL & STEGLICH 1984).

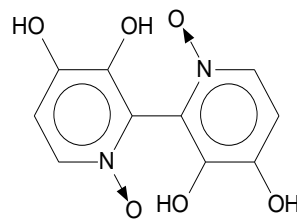
Aufgrund der Ähnlichkeit des Phlegmacins mit den Toxinen aus *Karwinskia humboltiana* (T-514, T-544 u.a.) könnten Rückschlüsse auf die pharmakologische und toxikologische Wirkung der Phlegmacine geschlossen werden (siehe chemische Formeln).

FLAMMER & HORAK (1983) kommentieren, dass bei *Cortinarien* mit orange, gelben und roten Farben bzw. Farbkomponenten in den Fruchtkörpern Vorsicht geboten ist und Vergiftungen noch abzuklären seien.

Nierenschädigung durch das **Orellanus-Syndrom**

Das *Orellanus-Syndrom* wird, analog zum *Phalloides-Syndrom* oder zum *Gyromitra-Syndrom*, durch Zellgifte mit parenchymatischer Wirkung verursacht. Als Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der Nukleinsäure- und Proteinsynthese angenommen (SEEGER 1995). Die Latenz-Zeit ist extrem lang. Erst nach mehreren Tagen wird eine Nierenschädigung manifest. Frühphase: manchmal gastrointestinale Symptome, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, starker Durst! Polyurie! Erbrechen, Durchfall Schmerzen in der Nierengegend, Schüttelfrost, Kältegefühl ohne erhöhte Temperatur, Oligurie bis Anurie. Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut. In der Spätphase Nierenschädigung. (FLAMMER 1980), (FLAMMER & HORAK 1983), (BRESINSKY & BESL 1985), (KELL 1991).

Orellanin, der nephrotoxische Giftstoff, ist ein im *UV-Licht fluoreszierendes* Bipyridyl, nämlich 3,3',4,4'-Tetrahydroxy-2,2'-bipyridyl-bis-N-oxid, welches mit den Herbiziden Paraquat und Diquat verwandt ist (ANTKOWIAK & GESSNER 1979, zitiert in SEEGER 1995), (PHARMAZEUTISCHE STOFFLISTE).



Orellanin

Folgende Rauhköpfe (*Leprocybe*) sind in das Orellanus-Syndrom involviert:

An erster Stelle *Cortinarius (Leprocybe) rubellus* (= *C. speciosissimus*, = *C. orellanoides*) (Spitzgebuckelter Rauhkopf) und *Cortinarius (Leprocybe) orellanus* (Orangefuchsiges Rauhkopf).

⇒ *Cortinarius (Leprocybe) gentilis* enthält kein Orellanin!

Tierversuch an Ratten

NIEMINEN (1976) bestätigte anhand von Fütterungsversuchen an Ratten, die enge Verwandtschaft von *C. rubellus* und *C. orellanus*. Doch wurde in *C. gentilis* kein Orellanin nachgewiesen. Auch sind beim Menschen keine Vergiftungen bekannt geworden.

GÉRAULT (1981) berichtet von einem Vergiftungs-Fall im Jahre 1979 in Lyon (Frankreich), wobei eine Verwechslung von *Cortinarius splendens* mit dem Grünling vorgelegen haben soll. 17 Personen waren betroffen. Die Symptome wiesen auf ein Vorliegen des Orellanus-Syndroms hin, wenn auch die Toxizität von *C. splendens* im Vergleich zu *C. orellanus* und *C. speciosissimus* geringer zu sein schien.

Die Aussage musste später revidiert werden! Es stellte sich nämlich heraus, dass die Vergiftung nicht durch *Cortinarius splendens* sondern durch *C. rubellus* verursacht wurde! AZÉMA (1998) erbrachte den Beweis, dass *C. splendens* keine Nierenschädigung verursacht! Vor Zeugen aß er 167 g Frischpilze ohne zu erkranken.

Die Wirkung des Farbstoffes von *Cortinarius splendens* im Tierversuch OERTEL (1984) als auch im Vergiftungsfall, wie ihn GÉRAULT (1981) beschreibt, trat kumulativ und verzögert ein! Dünnschichtchromatographisch wurde auch in *Cortinarius (Phlegmacium) splendens* kein *Orellanin* nachgewiesen (BRESINSKY & BESL 1985), (FLAMMER & HORAK 1983).

Offene Fragen und Ungereimtheiten:

1. Warum wurden die 12 Vergiftungsfälle, die sich zwischen 1992 und 2000 ereigneten, nicht differenzierter beschrieben? Eine retrospektive Auswertung der Serum-Enzyme ist unbefriedigend und mit Fehlern behaftet. Man muss diese Enzym-Werte auch getrennt betrachten.

2. Wurden wirklich ausschließlich Grünlinge gesammelt? Im Nachhinein ist es doch nicht mehr feststellbar, ob wirklich nur ausschließlich diese Pilze verspeist wurden!

Lag eine Verwechslung des Grünlings mit dem giftigen *Cortinarius splendens* (Schöngelber Klumpfuß) vor, der sehr große Mengen an Farbpigmenten enthält.

Das Vorlegen von Pilzbildern und der Augenschein am Sammelort führen in der Regel zu keinen aussagekräftigen Indizien (FLAMMER & HORAK 1983). Auch sind Cortinarien-Kenner unter Pilzkundlern sehr rar!

3. Aus dem Bericht geht nicht hervor, welche Mengen an Grünlingen gegessen und wie sie zubereitet wurden.

4. Wurde zur opulenten Pilzmahlzeit u.a. ein Gläschen guten Bordeaux Weines (Alkohol) getrunken, wie es in Aquitanien Brauch ist?

5. Die Creatin-Kinase-Werte liegen z.T. extrem hoch. Man kann darüber diskutieren, ob es denn überhaupt Sinn macht, diese Werte zu mitteln.

6. Die Aspartataminotransferase (AST, SGOT) und die Alaninaminotransferase (ALT, SGPT) erscheinen mir mit 8104 bzw. 1292 U/L bei Männern und 1173 bzw. 325 bei Frauen im Schnitt doch sehr hoch. Man kann keinen Mittelwert bilden, denn ein „Ausreißer“ verzerrt die Gesamtdaten.

7. Wurden denn Belegexemplare des Tierversuches in einem Fungarium hinterlegt?

Facit: Die *Dgfm* sollte abklären lassen, ob die Teste an Mäusen reproduzierbar sind und ob nicht eventuell *Cortinarius splendens* anstelle von *Tricholoma equestre* als Testsubstanz im toxikologischen Versuch an Mäusen zum Einsatz kam. Welche Pize vor neun Jahren wirklich gegessen wurden, wer will dies feststellen?

Danksagung: Herzlichen Dank sagt der Autor an erster Stelle Frau DR. CAROLA SEIDEL von der Vergiftungszentrale der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, die sich einen ganzen Tag mit der Arbeit von REGIS BEDRY ET AL.(2001) beschäftigt und alle Hebel in Bewegung gesetzt hat, damit die ungewöhnlich hohen und zweifelhaften Laborwerte einigermaßen interpretiert werden konnten. Der Autor dankt auch Herrn DR. BERNHARD OERTEL vom Pilzfloristischen Arbeitskreis Bonn im Naturhistorischen Verein der Rheinlande und Westfalens für wertvolle Hinweise auf die chemische Struktur von Pigmenten in gewissen Agaricales und die Besorgung wichtiger Unterlagen von STEGLICH UND SEINEN MITARBEITERN.

Literatur:

BEDRY R., I. BAUDRIMONT, G. DEFFIEUX, E.E. CREPPY, J.P. POMIES, J.M. RAGNAUD, M. DUPON, D. NEAU, C. GABINSKI, S. DE WITTE, J.C. CHAPALAIN, P. GODEAUJ., J. BEYLOT (2001) – Wild-Mushroom Intoxication as a cause of Rhabdomyolysis. N Engl J Med Sep 13 - 2001; 345 (11): 798-802

- ARZNEISTOFFPROFILE - Basisinformation über Arzneiliche Wirkstoffe. Stammlieferung 1982 mit
Ergänzungslieferungen bis 2001, Govi Verlag
- AZEMA, R.C. (1998) - *Cortinarius splendens* n' est pas une espèce mortuelle. Journal des JEC 1998: 35-42
- BERMUDEZ-DE ROCHA M., F.E. LOZANO-MELENDEZ, V. ARMANDO TAMPEZ-RODIGUEZ,
G.D. CUELLO, A. PIÑEYRO-LOPEZ (1995) - Frecuencia de intoxication con *Karwinskia humboldtiana* en
Mexico. Salud Publica de Mexico Vol. 37 (1): 57-62
- BOGER, R.H. (2001) - Drug interactions of the statins and consequences for drug selection.
Int J Clin Pharmacol Ther 39 (9): 369-382
- BON, M. & T.R. LOHMEYER (1988) - Pareys Buch der Pilze
- BONNEFONT J.P. F. DEMAUGRE, C. PRIP-BUUS, J.M. SAUDUBRAY, M. BRIVET, N. ABADI,
L. THUILLIER (1999) - Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. Mol Genet Metab 68 (45): 424-440
- BESL, H. & A. BRESINSKY (1977) - Notizen über Vorkommen und systematische Bewertung von
Pigmenten in Höheren Pilzen. Z Pilzkunde 43 (2): 311-326
- BRESINSKY A. & H. BESL (1985) - Giftpilze. WVG
- CHATTOPADHYAY I., H.G. SHETTY, P.A. ROTLEDGE & J. JEFFERY - Colchicine induced
rhabdomyolysis. Postgrad Med J 77(905): 191-192
- DEIGHAN C.J., K.M. WONG, K.J. MCLAUGHLIN & P. HARDEN (2000) - Rhabdomyolysis and acute
renal failure resulting from alcohol and drug abuse. QJ Med 93: 29-33
- FLAMMER, R. (1980) - Differentialdiagnose der Pilzvergiftungen. G. Fischer
- FLAMMER R. & E. HORAK (1983) - Giftpilze - Pilzgifte. Kosmos Handbuch
- GALLI, R. (1999) - I Tricolomi. Edinatura
- GERAULT A. (1981) - Intoxication collective de type orellien provoquée par *Cortinarius splendens*.
Bull. trim. Soc. Myc France 97:67-72
- GERHARDT, E. (1997) - Der große BLV Pilzfürher
- GILL M. & W. STEGLICH (1987) - Pigments in Fungi (macromycetes). Progress in the Chemistry of
Organic Natural Products 51: 1-284
- GLUCHOFF K., N. ARPIN., M.P. DANGY-CAVE . ET AL. (1972) - Recherches chimiotaxinomiques sur
les champignons: sur le 7,7' bi-physcion, bianthraquinone obtenue à partir de *Tricholoma*
equestre L. per Fr. (basidiomycète, agaricale) C R Acad Sci (D) (Paris); 274: 1739-1742
- GLUCHOFF-FIASSON, K (1979) - Contribution à la Chimiotaxinomie des Hyménomycètes: Pigments
des Tricholomataceae Roze et des Strophariaceae Singer & Smith. Iniversité de Lyon
- GUIS S, J JOUGLARD, G. KOZAK-RIBBENS, D. FIGARELLA-BRANGER, D. VANUXEM, J.F. PELLISSIER
& P.J. COZZONE (2001) - Malignant hyperthermia susceptibility revealed by myalgia and
rhabdomyolysis during fluroquinolone treatment. J Rheumatol 28 (6): 1405-1406
- HAGERS Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (1976). Springer - Verlag
- HERRMANN, M. (1966) - Bemerkenswerte, nicht alltägliche Pilzvergiftungen. Mykol. Mitt.bl. 10:
39-44
- HILL, M.D. & J.M. BILBAO (1999) - Case of the month: February 1999 - 54 year old man with severe
Muscle weakness. Brain Pathol 9 (3): 607-608
- HOLT, S.G. & K.P. MOORE (2001) - Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in
rhabdomyolysis. Intensive Care Med 27 (5): 803-811
- KAMIJO, Y., K. SOMA, Y ASARI & T OHWADA (1999) - Severe rhabdomyolysis following massive
ingestion of oolong tea: caffeine intoxication with coexisting hyponatremia. Vet Hum Toxicol
41 (6): 381-383
- KELL, V. (1991) - Giftpilze und Pilzgifte. Ziemsen Verlag
- LANSIAUX, A. W. LAINE, B. BALDEYROU, C. MAHIEU, N. WATTEZ, H. VEZIN, F.J. MARTINEZ,
A. PINEYRO, C BAILLY (2001) - DNA topoisomerase II inhibition by peroxisomicin A(1) and
its radical metabolite induces apoptotic cell death of HL-60 and HL-60/MX2 human leukemia cells.
Chem Res Toxicol 14(1): 16-24
- LEYBISHKIS B, P. FASSEAS & K.F. RYAN (2001) - Doxylamin overdose as a potential cause of
rhabdomyolysis. Am J Med Sci 322 (1): 48-49
- LINCOFF, G.H. (1981) - Field Guide to North American Mushrooms. National Audubon Society
- MARTINEZ, H.R., M.V. BERMUDEZ, R.A. RANGEL-GUERRA, & L. DE LEON FLORES (1998) – Clinical di-
agnosis in *Karwinskia humboldtiana* polyneuropathy. J Neurol Sci 154 (1): 49-54
- MCKNIGHT H. & B. MCKNIGHT - Mushrooms. Peterson Field Guides
- MUNOZ-MARTINEZ, E.J., L.H. CUELLAR-PEDROZA, C. RUBIO-FRANCHINI, J. JAUREGUI-RINCON,
P. JOSEPH-NATHAN (1994) - Depression of fast axonal transport in axons demyelinated by

intraneural injection of a neurotoxin from *Karwinskia humboldtiana*. *Neurochem Res* 19(11): 1341-1348

- MUTSCHLER, E. & SCHÄFER-KORTING, M. (1996) - Arzneimittelwirkungen. WVG
- NIEMINEN, L. (1976) - The nephrotoxicity of *Cortinarius speciosissimus* gathered in Finland. An experimental study in the rat. Turku
- OERTEL, B. (1984) - Untersuchungen zur Konstitution von Dihydroanthracenonen und Angaben zu Ihrer Verbreitung in Pilzen. Dissertation - Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- PANGANIBAN, L.P. I.R. MAKALINAO & N.P. CORTE-MARAMBA (2001) - Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 39 (2): 143-151
- PERTUSI, R., R.D. DICKERMANN. W.J. MCCONATHY (2001) - Evaluation of aminotransferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: hepatitis or rhabdomyolysis? *J Am Osteopath Assoc* 101(7): 391-394
- PHARMAZEUTISCHE STOFFLISTE (2001)- ABDATA - Pharma-Daten-Service
- PINDUR, U (2001) - Klinische Laborwerte und Diagnostik., in H.J. ROTH Pharmazeutisches Ringtaschenbuch. WVG
- PSCHYREMBEL (1994) - Klinisches Wörterbuch. W de Gruyter
- ROTH - FRANK - KORMANN (1990) - Giftpilze - Pilzgifte. ecomed
- SCHMIDT, R.F. & G. THEWS (Hrsg.) (1995) - Physiologie des Menschen. Springer
- SCHUCHARDT, V. (2000) - Alcohol and the peripheral nervous system. *Ther Umsch* 57(4): 196-199
- SEEGER, R. - Vergiftungen durch höhere Pilze. *Deutsche Apotheker Zeitung* 135 (37): 3347-3380
- SMOLLE; K.H., P. KAUFMANN & R. GASSER (2001) - Recurrent rhabdomyolysis and acute respiratory failure due to carnitine palmityltransferase deficiency. *Intensive Care Med* 27: 1235
- STEGLICH, W. & B. OERTEL (1984) - Untersuchungen zur Konstitution und Verbreitung der Farbstoffe von *Cortinarius*, Untergattung *Phlegmacium* (Agaricales). *Sydowia, Annales Mycologici Ser. II. Vol. XXXVII*: 284-295
- STEGLICH, W. & E. TÖPFER-PETERSEN (1972) - Phlegmacin und Anhydrophlegmacin, neuartige Farbstoffe aus dem Anisklumpfuß, *Cortinarius odorifer*. *Z. Naturforsch.* 27b: 1286-1287
- STEGLICH W., E. TÖPFER., W. REININGER., K. GLUCHOFF., N. ARPIN. (1972) - Isolation of flavomannin-6,6'-dimethyl ether and one of its racemates from higher fungi. *Phytochemistry* 11: 3299-3304
- TEUSCHER & LINDQUIST (1994) - Biogene Gifte. G. Fischer Verlag
- ZILKER, T., J. HOMANN, H. FAUSLTICH, K. HUBRY (1993): Knollenblätterpilz-Vergiftung: Experten erarbeiten aktuelle Therapieempfehlungen. PERIMED-spitta