

## Zur biologischen Wirkung der Polyporsäure. Toxikologische und biochemische Bearbeitung von zwei Vergiftungsgeschehen mit dem Zimtfarbenen Weichporling (*Hapalopilus rutilans*)

J. LANGNER

Institut für Medizinische Immunologie, Fachbereich Medizin der Martin-Luther-Universität Halle

S. BAUER

Institut für Industrietoxikologie, Fachbereich Medizin der Martin-Luther-Universität Halle

J. MIERSCH

Sektion Biowissenschaften, Wissenschaftsbereich Biochemie,  
Pflanzenbiochemische Abteilung, Martin-Luther-Universität Halle

F.-W. RATH

Institut für Pathologie, Fachbereich Medizin der Martin-Luther-Universität Halle

Eingegangen am 28.4.1992

Langner, J., S. Bauer, J. Miersch & F.-W. Rath (1992) – On biological influence of polyporic acid. Toxicological and biochemical investigations of two intoxications due to ingestion of the mushroom *Hapalopilus rutilans*. Z. Mykol. 59 (2): 173–184.

Key Words: Dihydroorotat-Dehydrogenase, mushroom poisoning, polyporic acid, *Hapalopilus rutilans*.

Summary: In 1986 and 1987 three people suffered from an intoxication by the wood-growing mushroom *Hapalopilus rutilans*. The patients showed dysregulation of central nervous functions as well as kidney dysfunction. The mushroom is known for its high content of a dihydroxy quinone, polyporic acid, which is an inhibitor of plant dihydroorotate dehydrogenase. We could show in rats after feeding polyporic acid ulcerations of the stomach, nephrotic lesions in kidney tubules, increase in serum concentrations of urea and creatinine as well as sensoric and motoric dysregulations. For the first time could be shown an inhibition of rat liver mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase by  $10^{-4}$ – $10^{-6}$  M polyporic acid, thus polyporic acid poisoning will be followed by impairment of de novo synthesis of pyrimidines.

It is concluded that the intoxication seen after ingestion of the mushroom *Hapalopilus rutilans* is due to its high content of polyporic acid, which by inhibiting dihydroorotate dehydrogenase followed by inhibition of RNA synthesis might well be responsible for the clinical symptoms.

Zusammenfassung: Ausgehend von zwei Vergiftungsgeschehen mit dem Zimtfarbenen Weichporling, *Hapalopilus rutilans*, ist die toxikologische und biochemische Wirkung der Polyporsäure, die zu ca. 20 % des Trockengewichtes in diesem Pilz vorkommt, untersucht worden. Durch Verabfolgung von Polyporsäure an Ratten wurden Symptome erzielt, die mit denen der Pilzvergiftungen weitgehend identisch waren: zentralnervöse Störungen und Nierenversagen. Die bei den Ratten aufgetretenen Magenerkrankungen sind bei den Patienten nicht beobachtet worden. Autoptische, histologische und klinisch-chemische Ergebnisse der mit Polyporsäure behandelten Tiere machen das Nierenversagen als Todesursache der verendeten Tiere wahrscheinlich. Die LD<sub>50</sub> lag bei 640 mg/kg Körpergewicht. Bei mit Mitochondrien angereicherten Präparationen aus Rattenlebern wurde eine starke Hemmung der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase gemessen (bei  $10^{-6}$  bis  $10^{-4}$  M Polyporsäurekonzentration), während die mitochondriale Atmung durch  $10^{-4}$  M Polyporsäure unbeeinflusst blieb.

Die Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, daß die durch Polyporsäure verursachte Enzymhemmung über die Beeinträchtigung der de-novo-Pyrimidinsynthese mit ihrer Auswirkung auf die RNS-Synthese für die beobachteten Vergiftungserscheinungen nach Verzehr des zimtfarbenen Weichporlings verantwortlich gemacht werden kann.

## Danksagung

Frau Mila Herrmann (Halle) danken wir für die Überlassung von Pilzmaterial und weiterführende Anregungen zu dieser Arbeit.

## Einleitung

Polyporsäure ist als Inhaltsstoff des zimtfarbenen Weichporlings (*Hapalopilus rutilans* (Pers.: Fr.) Karst. = *Hapalopilus nidulans* (Fr.) Karst.) seit über 100 Jahren bekannt. Sie ist in diesem Pilz als sekundärer Metabolit zu mehr als 20 % der Trockenmasse enthalten. 1926 wurde ihre Struktur von KÖGL (1926) als 2,5-Dihydroxy-3,6-Diphenylbenzophenon aufgeklärt (siehe Abbildung 1). Auch in anderen holzbewohnenden Pilzarten [*Lopharia papyracea*, *Phanerochaete filamentosa* (GILL et al. 1987)] und der Flechte *Stricta coronata* Mull Arg. (CAIN 1961) ist Polyporsäure (PS) enthalten. CAIN (1961, 1963, 1964, 1966) hat die tumorhemmende Wirkung der Polyporsäure und einer größeren Anzahl von Derivaten untersucht, ohne daß aus diesen Untersuchungen eindeutige Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus abgeleitet oder medizinisch anwendbare Resultate erhoben werden konnten.

Eine Hemmwirkung der Polyporsäure für mitochondriale Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) aus Kartoffelknollen ist von MIERSCH (1986) beschrieben worden und stellte den Ausgangspunkt für unsere Überlegungen und Experimente zur Aufklärung der Giftwirkung bei den beobachteten Pilzvergiftungen von 1986 und 1987 (BAUER et al. 1989, HERRMANN et al. 1989) dar.

Der zimtfarbene Weichporling (ZWp) ist ein holzbewohnender Pilz (bevorzugt an Eiche, Birke, Erle, Hasel u. a.). Er besitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Leberpilz, auch Ochsenzunge (*Fistulina hepatica*) genannt, ist aber zäh und nicht schmackhaft. Außer den bereits erwähnten Vergiftungen sind in der Literatur bisher keine Vergiftungsgeschehen mit diesem Pilz beschrieben worden. Das klinische Bild der beiden beobachteten Vergiftungsgeschehen zeigte in erster Linie eine Störung der Nierenfunktion, aber auch eine deutliche zentralnervöse Symptomatik (vergl. HERRMANN et al. 1989).

Über toxikologische Untersuchungen an Ratten und biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus soll hier berichtet werden. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß die Giftwirkung des ZWp offenbar durch den Gehalt an Polyporsäure bewirkt wird und über deren Hemmwirkung auf die DHO-DH vermittelt sein könnte.

## Material und Methoden

Untersuchungen zur Ermittlung der oralen Toxizität der PS und zur Wirkungssymptomatik an der Ratte.

### Tiermaterial und Haltungsbedingungen

Für den Versuch standen konventionell gehaltene männliche Wistarratten eines Koloniezuchtstammes (Institut für Industrietoxikologie der MLU Halle) zur Verfügung. Das Gewicht der Tiere lag zu Versuchsbeginn (60. Lebensstag) bei  $248,5 \pm 2,0$  g. Die Tiere wurden entsprechend der Gruppeneinteilung in Käfigen (PVC-Schalen der Größe III, Oberteil

