

# SUURSIENTEN SIENIMYRKYT JA NIIDEN VAIKUTUKSET

Janne Welling

LuK-tutkielma

Biologian tutkimusohjelma, ekologia

Oulun yliopisto

Heinäkuu 2019

# Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	3
2. Solumyrkyt .....	4
2.1. Amatoksiinit/fallotoksiinit/virotoksiinit.....	4
2.2. Orellaniini.....	7
2.3. Gyromitriini .....	8
3. Hermomyrkyt .....	10
3.1. Psilosybiini / Psilosiiini .....	10
3.2. Muskariini .....	12
3.3. Iboteenihappo / Muskimoli .....	13
4. Muut myrkyt .....	14
4.1. Kopsiini .....	14
4.2. Allergiset reaktiot/hemolyttiset myrkyt .....	15
4.3. Leksiinit.....	15
5. Myrkkyjen merkitys sienten leviämislle.....	16
6. Yhteenveto.....	17
7. Lähdeluettelo .....	17

# 1. Johdanto

Sienilajeja tunnetaan maailmanlaajuisesti noin 100 000 ja uusia lajeja nimetään vuosittain noin 800 (Graeme, 2014). Tunnetuista sienilajeista vain noin 100 on ihmiselle myrkyllisiä, mutta uusia myrkyllisiä lajeja löydetään jatkuvasti ja alun perin syömäkelpoisiksi määritellyjä lajeja uudelleen määritellään myrkyllisiksi (Graeme, 2014).

Sienille, varsinkin niiden itiöemiin, on evoluution myötä kehittynyt erilaisia puolustautumiskeinoja loisia, patogeeneja ja sieniä ravinnoksi käyttäviä eläimiä vastaan (Künzler, 2018). Nämä puolustautumiskeinot voidaan jakaa sen mukaan kasvattavatko ne sienten vastustuskykyä vaurioihin vai toimivatko ne sienten puolustautumisessa eläimiä vastaan (Kempken, 2011).

Sienimyrkytys ihmisellä on lähes aina vahinko, joka on seurausta sienien väärästä lajin määrittämisestä ja syömisestä (Graeme, 2014). Poikkeuksena tähän on psykoaktiivisia aineita sisältävien sienten aiheuttamat myrkytykset, jotka ovat lähes aina tahallisia (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Tämä työ keskittyy käsittelemään suursienten (paljain silmin nähtävät sienet) myrkyllisten yhdisteiden vaikutuksiin ja vaikutusmekanismeihin nisäkkäisiin, lähinnä ihmiseen, sekä sienimyrkytysten hoitoon ihmisellä.

Sienten sekundaarimetaboliatuotteet jaetaan yleensä neljään ryhmään: alkaloidit, ei-ribosomaaliset peptidit, polyketidit sekä terpeenit. Kuten kasvien vastaavanlaiset yhdisteet, sienten sekundaarimetaboliatuotteet voivat toimia kemiallisena suojana sienensyöjiä ja kilpailijoita vastaan (Kempken & Rohlf, 2010). Sienimyrkyt voidaan karkeasti jakaa solumyrkkyihin, hermomyrkkyihin ja muihin myrkkyihin (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Solumyrkyt ovat kudosta vahingoittavia aineita ja ne voidaan jakaa vielä niiden kohde-elimen mukaan maksaa ja munuaisia vahingoittaviin aineisiin (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Sienissä esiintyviä solumyrkkyjä ovat kärpässienten amatoksiinit, seitikkien orellaniini ja korvasienten gyromitriini (Graeme, 2014; Karlson-Stiber &

Persson, 2003). Hermomyrkyt vaikuttavat nimensä mukaisesti hermoston toimintaan ja niistä sienissä esiintyy muskariinia, muskimolia, iboteenihappoa, psilosybiinia ja psilosiinia. Näiden lisäksi sienissä esiintyy myös monia muita yhdisteitä, jotka voivat aiheuttaa myrkytystiloja yksin tai esimerkiksi yhdistettynä alkoholiin (Graeme, 2014).

## 2. Solumyrkyt

### 2.1. Amatoksiinit / fallotoksiinit / virotoksiinit

Kaikki amatoksiineja sisältävät sienet kuuluvat seuraaviin kolmeen sukuun: *Amanita* (kärpässienet), *Lepiota* (pikku-ukonsienet) ja *Galerina* (nääpikät) (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Näistä sienistä *Amanita*-suvun edustajat ovat vastuussa suurimmasta osasta kuolemaan johtaneista sienimyrkytyksistä (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Suomessa amatoksiineja sisältäviä *Amanita*-suvun lajeja ovat pohjoisinta Lappia lukuun ottamatta esiintyvä *A. virosa* (valkokärpässieni) ja harvinaisena Lounais-Suomessa esiintyvä *A. phalloides* (kavalakärpässieni) (Salo, Niemelä, & Salo, 2006). Nämä sienet sisältävät rengasrakenteisia peptidimyrkkyjä, jotka voidaan jakaa kolmeen toisiaan muistuttavaan ryhmään amatoksiinit, fallotoksiinit ja virotoksiinit (Garcia ym., 2015).

Fallotoksiinit ovat alun perin kavalakärpässienestä eristettyjä kaksoisrenkaisia heptapeptideja, joihin kuuluu ainakin seitsemän erilaista yhdistettä (Garcia ym., 2015). Fallotoksiinit kiinnittyvät F-aktiiniin estäen sen depolymerisaation, häiriten solun tukirangan normaalia toimintaa. Fallotoksiinit ovat nisäkkäille myrkyllisiä vain injektoituna, sillä ne eivät imeydy ruuansulatuskanavan kautta. *In-vivo* kokeissa vatsaonteloon injektoitu fallotoksiini vaikuttaa pääasiassa maksaan. Kaikilla fallotoksiineilla on samankaltainen LD<sub>50</sub>-arvo, joka on intaperitoneaalisesti hiirillä 1.5-4.5 mg/kg, poikkeuksena profalliini, jonka LD<sub>50</sub>-arvo on >20 mg/kg (Garcia ym., 2015).

Virotoksiinit ovat yksirenkaisia heptapeptideja, joihin kuuluu ainakin viisi erilaista yhdistettä (Garcia ym., 2015; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Fallotoksiinien tavoin ne reagoivat F-aktiinin kanssa estäen sen depolymerisaation. Niiden vaikutusmekanismi näyttää kuitenkin eroavan fallotoksiineista molekyyllitasolla. Fallotoksiinien tavoin

virotoksiinit eivät vaikuta ruoansulatuskanavan kautta nautittuna ja niiden intraperitoneaalinen LD<sub>50</sub>-arvo hiirillä on 1.0-5.1 mg/kg (Garcia ym., 2015). Virotoksiinien myrkytyksellinen ominaispiirre on vertavuotava maksan nekroosi, joka on seurausta niiden vuorovaikutuksesta maksasolujen ulkopinnan kanssa. Tämän toimintamekanismi on vielä tuntematon (Garcia ym., 2015).

Amatoksiinit ovat kaksirenkaisia oktapeptideja, joihin kuuluu ainakin kymmenen erilaista yhdistettä (Garcia ym., 2015; Graeme, 2014). Amatoksiineilla on korkea lämmönkestävyys, joka yhdistettynä niiden vesiliukoisuuteen tekee niistä poikkeuksellisen myrkyllisiä, sillä ne eivät tuhoudu keitetäessä tai kuivattaessa. Tämän lisäksi entsyymien ja happojen vaikutus amatoksiineihin on vähäistä, joten ne pysyvät aktiivisina ruoansulatuskanavassa (Garcia ym., 2015).

Amatoksiinien intraperitoneaalinen LD<sub>50</sub>-arvo hiirillä on 0.2-0.7 mg/kg (Garcia ym., 2015; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Amatoksiinit vaikuttavat RNA-polymeraasi II -entsyymiin, muodostaen tiukan kompleksin. Tämän seurauksena lähetti-RNA:n pitoisuus solussa laskee progressiivisesti ensimmäisen 24 tunnin aikana, josta seuraava puutteellinen proteiinisynteesi johtaa solukuolemaan (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Vaikutukset näkyvät ensimmäisenä niissä soluissa, jotka toimivat myrkkujen kuljettajina. Myrkkujen ensisijaiset kohde-elimet ovat aikajärjestyksessä suoliston limakalvot, maksasolut sekä munuaisen proksimaaliset tiehyet. Näistä kriittisin vaurio on akuutti maksan vajaatoiminta (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Amatoksiinit imeytyvät helposti ihmisen ruoansulatuskanavasta ja ovat havaittavissa virtsasta 90-120 minuutin päästä nauttimisesta. Ne eivät sitoudu veriplasman proteiineihin vaan poistuvat verenkierrosta ja päätyvät maksaan ja munuaisiin 48 tunnin sisällä. Amatoksiini-myrkytys voidaan jakaa kolmeen erilliseen vaiheeseen: Ruoansulatuskanavan vaihe, piilevä vaihe ja hepatorenaalinen vaihe (Garcia ym., 2015). Amatoksiinit eivät itsessään ole ruoansulatuskanavaa ärsyttäviä, jonka seurauksena myrkytyksen ensioireet ilmenevät vasta 8-24 tunnin päästä sieniatariasta (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Ensimmäiselle vaiheelle ominaisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut sekä verivirtsaisuus. Tämä vaihe kestää 12-36 tuntia ja sen aikana voidaan

havaita kuumetta, takykardiaa ja aineenvaihdunnallisia häiriöitä. Piilevän vaiheen aikana maksan ja munuaisten toiminta heikentyy progressiivisesti ilman näkyviä oireita (Garcia ym., 2015). Hepatorenaalinen vaihe alkaa 36-48 tuntia sieniatariasta ja on havaittavissa maksan transaminaasien pitoisuuksien noususta seerumissa (Garcia ym., 2015; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Potilaiden maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja heille voi ilmaantua oireina keltaisuutta, hypoglykemiaa, vähävirtaisuutta sekä hourailua ja sekaannusta. Tämä vaihe kulminoituu keskushermoston toiminnan nopeaan heikkenemiseen, vakaviin verenvuotoihin sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaan (Garcia ym., 2015). Kuolemaan johtaneissa myrkytyksissä kuolema koittaa yleensä 6-16 päivän sisällä (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Amatoksiinimyrkytykseen ei ole olemassa yleisesti hyväksyttyä vasta-ainetta tai standardisoitua hoitomuotoa (Graeme, 2014). Myrkytyksen hoito painottuu ensisijaisesti elintoimintoja tukevaan toimintaan sekä myrkkujen poistamiseen kehosta (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Suurin osa potilaista hakeutuu hoitoon vasta oireiden ilmaantumisen jälkeen, minkä vuoksi vatsahuuhtelu ei yleensä ole tehokas hoitokeino (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Lääkehiiltä tulisi antaa potilaille aina, alkuannostuksen ollessa aikuisille 50 g ja lapsille 25 g (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Vakavissa tapauksissa MARS-hoito (molecular adsorbent recirculating system) voi parantaa potilaiden terveydentilaa maksasiirtoon saakka (Graeme, 2014). Näiden lisäksi voidaan käyttää silibiniiniä, bentsyylipenisilliiniä sekä N-asetyylikysteiniiniä vähentämään maksavaurioiden laajuutta (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Eläinkokeissa silibiniinin on huomattu vähentävän amatoksiinien imeytymistä maksassa. Sen mahdollisista hyödyistä on myös jonkin verran kliinisiä todisteita; silibiniinin on huomattu vaikuttavan enterohepaattisen kierron kautta tapahtuvaan amatoksiinien toissijaiseen imeytymiseen maksassa (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Bentsyylipenisilliinin on eläinkokeissa huomattu hillitsevän amatoksiinien imeytymistä maksaan, sen käyttö on tosin suositeltavaa vain, kun silibiniiniä ei ole saatavilla (Karlson-Stiber & Persson, 2003). N-asetyylikysteiniinin käyttöä mahdollisena maksaa suojaavana aineena amatoksiinimyrkytystä vastaan on myös tutkittu, sen hyödyistä ei

tosin ole lopullista näyttöä. Viiteitä tähän suuntaan on havaittu kipulääke parasetamolien aiheuttamissa vakavissa maksan vajaatoiminnoissa, missä N-asetyylikysteiniin on huomattu vähentävän sairaallosuutta ja kuolleisuutta (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

## 2.2. Orellaniini

Orellaniini on *Cortinarius*-suvun (seitikit) sienissä esiintyvä nefrotoksinen sienimyrkky, jonka pitoisuus on suurimmillaan lajeissa *C. orellanus* (lehtomyrkkysseitikki) ja *C. rubellus* (suippumyrkkysseitikki) (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Orellaniinimyrkytys on yleensä seurausta näiden sienien virheellisestä tunnistuksesta syömäkelpoiseksi sieneksi, kuten *Cantharellus cibarius* (keltavahvero) ja *Cantharellus tubaeformis* (suppilovahvero) tai hallusinogeeniseksi *Psilocybe*-suvun sieniksi (Graeme, 2014). Näistä myrkyllisistä seitikkilajeista *C. rubellus* esiintyy yleisenä koko Suomessa (Salo ym., 2006).

Orellaniinin vaikutusmekanismia ei ymmärretä vielä täysin (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Sen tiedetään konsentroituvan munuaisiin, missä se häiritsee RNA-polymeraasi B:n toimintaa ja estää alkalisin fosfataasin toiminnan proksimaalisissa munuaistiehyissä, jonka seurauksena ATP:n tuotanto soluissa häiriintyy (Graeme, 2014). Orellaniinin hapettuminen munuaiskudoksessa saattaa johtaa kinoniyhdisteiden muodostumiseen, jotka sitoutuessaan biologisiin rakenteisiin aiheuttavat soluvaurioita (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Hapettunut orellaniini voi myös tuottaa vapaita happiradikaaleja, jonka seurauksena glutationi- ja natriumaskorbaattitasot laskevat, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa syntyviin soluvaurioihin (Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Pakastaminen, kuivaaminen tai keittäminen eivät vaikuta orellaniinin myrkyllisyyteen (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Orellaniinimyrkytykselle on tyypillistä nefrotoksisten oireiden ilmaantuminen 2-21 päivän viiveellä (Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Tämän piilevän vaiheen aikana potilailla saattaa esiintyä pahoinvointia, oksentelua, ripulia, mahakipuja ja ummetusta (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Nämä varhaisimmat oireet ovat

yleensä vähäisiä ja epä johdonmukaisia, jonka seurauksena ne saatetaan jättää huomiotta. Tämän takia suurin osa potilaista hakeutuukin hoitoon vasta useita päiviä sienten nauttimisesta munuaisvaurion oireiden ilmaantuessa (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Näitä munuaisvauriosta kertovia oireita ovat polttava tunne suussa, jano, väsymys, päänsärky, lihas-, vatsa- ja selkävut, sekä runsasvirtsaus, jota seuraa vähävirtsaus (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Orellaniinimyrkytykseen ei ole olemassa erityistä hoitokeinoa, amatoksiinimyrkytyksen tapaan lääkehiilen antamista potilaalle suositellaan (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Hemoperfuusion ja hemodialyysin käyttöä myrkyä eliminoimiseen on tutkittu, mutta kliinisiä todisteita näiden hoitokeinojen tehokkuudesta ei ole. Mikäli potilas hakeutuu hoitoon tuntien sisällä sienien syömisestä, voidaan hänelle suorittaa vatsahuuhtelu. Vakavat myrkytykset vaativat yleensä munuaisensiirtoa (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Orellaniinimyrkytyksestä aiheutuva kuolleisuus on modernin lääketieteen takia alhainen (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Akuuttia munuaisvauriota esiintyy 30-75 %:lla potilaista. Aikaista dialyysihoidon vaativista potilaista jopa puolelle kehittyy krooninen munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoiminta elpyy täysin vain 30 %:lla myrkytysuhreista (Graeme, 2014). Kliiniset havainnot ja kokeelliset tiedot viittaavat, että yksilöiden välillä on huomattavaa eroavaisuutta herkkyydessä myrkykseen. Syy tähän on tuntematon (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Eläinkokeissa naaraiden on havaittu olevan vastustuskykyisempiä myrkyille verrattuna koiraisiin (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

### 2.3. Gyromitriini

*Gyromitra*-suvun sienet ovat haluttua saalista sienestäjien keskuudessa johtuen niiden herkullisesta mausta (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Osa suvun lajeista on myrkyttömiä, kun taas toiset sisältävät gyromitriini-nimistä sienimyrkyä. Pieni osa



gyromitriinimyrkytyksistä onkin seurausta myrkyllisten ja myrkyttömien lajien sekoittamisesta keskenään, mutta yleisimpänä syynä myrkytykseen on sienten puutteellinen käsittely (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Gyromitriini on vesiliukoinen ja helposti haihtuva, minkä seurauksena huolellinen keittäminen (2-3 x 5 minuuttia vaihtaen keitinnettä välillä) tai pitkä kuivaaminen mahdollistavat myrkyä sisältävien sienien nauttimisen ilman myrkytysvaaraa (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Koko Suomessa hiekkapohjaisissa havumetsissä yleisenä esiintyvä *G. esculenta* (korvasieni) sisältää gyromitriiniä (Graeme, 2014; Salo ym., 2006). Sienen nauttimisen jälkeen gyromitriini hydrolysoituu nopeasti vatsassa muodostaen helposti imeytyviä hydratsiineja (metyyliformyylihydratsiini ja monometyylihydratsiini) (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Hydratsiinit ovat itsessään solumyrkkyjä, mutta paljon heikompia kuin amatoksiinit tai orellaniini (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Monometyylihydratsiini toimii keskushermostossa pyridoksaalifosfaatin (B6-vitamiini) inhibiittorina, jonka seurauksena pyridoksaaliriippuvaisissa reaktioissa, kuten gamma-aminovoihapon muodostumisessa glutamaatista, ilmenee häiriöitä (Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Amatoksiinien ja orellaniinin tapaan gyromitriinimyrkytyksen oireet alkavat viiveellä (Berger & Guss, 2005). Ensioireet alkavat yleensä 4-12 tuntia sienten nauttimisesta ja niitä ovat oksentelu, vetinen ripuli sekä muut suolistovaivat (Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Ensioireita seuraavat neurologiset oireet, joihin kuuluvat huimaus, ataksia, silmävärve, päänsärky, uupumus, vapina, hikoilu, sekä vakavissa tapauksissa hourailu, kooma ja kohtaukset (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Myrkytykseen voi myös liittyä maksan nekroosia, methemoglobiiniverisyyttä, hemolyysiä, rabdomyolyysiä sekä hyperglykemiaa, jota seuraa hypoglykemia (Graeme, 2014; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Hoitoa saaneilla potilailla kuolleisuus on 10 % luokkaa, johtuen yleensä maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta, tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä (Berger & Guss, 2005; Karlson-Stiber & Persson, 2003). Gyromitriinin fysikaalisten ominaisuuksien, lähinnä haihtuvuuden takia se voi aiheuttaa myrkytystilan myös hengitettynä, esimerkiksi keittämisen tai kuivaamisen aikana (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

Gyromitriinimyrkytyksen hoito on elintoimintoja tukevaa, jonka tarkoituksena on parantaa kehon neste-, elektrolyytti- ja sokeritilannetta (Graeme, 2014). Monometyylihydratsiinin aiheuttamat oireet muistuttavat isoniatsidi yliannostuksen oireita, minkä vuoksi pyridoksiinia on käytetty neurologisten oireiden hoitoon. Pyridoksiinin annostus vakavien neurologisten oireiden hoidossa on 25 mg/kg suonensisäisesti, maksimiannoksen ollessa 15-20 g/vrk (Berger & Guss, 2005). Mikäli pyridoksiini ei riitä parantamaan kohtauksia, tulisi potilaalle antaa diatsepaamia (Karlson-Stiber & Persson, 2003). Asetyylikysteiniin ja foliinihapon käyttöä gyromitriinimyrkytyksen hoidossa on pohdittu teoreettisella tasolla, mutta niiden mahdollisista hyödyistä ei ole vielä kliinistä näyttöä (Karlson-Stiber & Persson, 2003).

### 3. Hermomyrkyt

#### 3.1. Psilosybiini / Psilosiini

Psykoaktiivisia kasveja ja sieniä on käytetty uskonnollisissa rituaaleissa ympäri maailmaa tuhansien vuosien ajan (Berger & Guss, 2005; Stebelska, 2013). Hallusinogeeniset sienet sisältävät psilosybiiniä, joka on joidenkin *Agrocybe*- (piennarsienet), *Conocybe*- (kuupikat), *Panaeolus*- (kirjoheltat), *Pluteus*- (lahorusokkaat) ja *Psilocybe*- (madonlakit) sukujen lajeissa esiintyvä sekundaarimetaboliatuote (Ohenoja ym. 1987; Stebelska, 2013). Suurin osa tunnetuista psykoaktiivisista sienistä kuuluvat sukuun *Psilocybe* (Stebelska, 2013). Suomessa suvun lajeista *P. semilanceata* (suippumadonlakki) kasvaa yleisenä piholla, puistoissa ja muilla nurmialueilla (Salo ym., 2006).

Psilosybiini hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa nopeasti. Defosforylaatio vatsan happamassa ympäristössä tai alkalisen fosfaatin vaikutuksen alaisena suolistossa johtaa huumausaineen aktiivisen muodon psilosiinin muodostumiseen (Stebelska, 2013). Tämän takia psilosybiiniä pitäisi pitää aihiolääkkeenä. Toisin kuin psilosybiini, psilosiini imeytyy helposti ruoansulatuskanavasta verenkiertoon (Stebelska, 2013). Psilosybiinin oraalisen nauttimisen jälkeen psilosiinin plasmakonsentraatio kasvaa

nopeasti, saavuttaen huipun 50-100 minuutin kuluttua, jonka jälkeen se laskee hitaasti seuraavien 5-6 tunnin aikana (Stebelska, 2013).

Psilosiini muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan serotoniinia, mikä mahdollistaa sen kiinnittymisen serotoniinireseptoreihin (Stebelska, 2013).

Psilosybiini/psilosiinimyrkytyksen fysiologiset ja psyykkiset vaikutukset ovat molemmat seurausta psilosiinin antagonistisesta vaikutuksesta näitä keskus- ja ääreishermoston 5-hydroksi-tryptamiini(5-HT) -reseptoreita kohtaan (Stebelska, 2013).

Psilosybiinin/psilosiinin aikaansaamien vaikutusten uskotaan välittyvän pääasiassa 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorien aktivoitumisen seurauksena. Ihmisillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet ketanseriinin, 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorin antagonistin, estävän suurimman osan psyykkisistä oireista, jotka seuraavat psilosybiinin/psilosiinin nauttimisesta (Stebelska, 2013). Psilosybiinin/psilosiinin vaikutukset keskushermostoon ovat samantapaiset kuin lysergihapon dietyyliamidilla (LSD); psilosybiinin/psilosiinin voimakkuus on tosin 200 kertaa pienempi ja vaikutusaika lyhyempi (Berger & Guss, 2005).

Psilosybiinimyrkytyksen voimakkuus riippuu sen annostuksesta (Stebelska, 2013). Vaikutukset alkavat 15-30 minuuttia sienten syömisestä ja kestävät keskimäärin 6-8 tuntia, harvinaisissa tapauksissa jopa 12 tuntia (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014). vaikutukset autonomisen hermoston toimintaan ovat suurimmillaan 1-2 tuntia sienten nauttimisesta (Stebelska, 2013).

8-10 mg annos psilosybiiniä (0,1-0,2 mg/kg, suun kautta) saa aikaan vain fysiologisia oireita, joita voivat olla mydriaasi, lievästi kohonnut verenpaine ja sydämen lyöntitiheys, parestesia, sekä harvoissa tapauksissa hypotoniseen reaktioon liittyvää pahoinvointia ja oksentelua (Stebelska, 2013). Alhaisiin annoskokoihin liittyvä pupillien laajentuminen lisää pelkästään valoherkkyyttä, eikä sitä pidä tulkita psykoottiseksi aistimuutokseksi (Stebelska, 2013).

Korkeammilla annostuksilla (10-20 mg/70 kg, suun kautta) psilosiinin plasmakonsentraatio saavuttaa 5-12 ng/ml arvon, mikä on tarpeeksi aiheuttamaan psykoottisen oireyhtymän (Stebelska, 2013). Psykoottista oireyhtymää kutsutaan myös skitsofreeniseksi vaiheeksi ja se alkaa kehittyä psilosiinin plasmakonsentraation saavuttaessa 4-6 mg/ml arvon (Stebelska, 2013). Psykoottisiin oireisiin kuuluvat mm.

muuttunut ajan ja paikan käsitys, visuaaliset ja auditiiviset harhat, synestesia, depersonalisaatio, derealisaatio, euforia, ahdistuneisuus, heikentynyt mieliala ja dysforia (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014; Stebelska, 2013).

Vaikka myrkytykseen liittyvät aistiharhat koetaan useimmiten miellyttävinä eivätkä ne vaadi hoitotoimenpiteitä, voi osalle potilaista kehittyä vakavia pelkotiloja ja pakokauhua (Berger & Guss, 2005; Stebelska, 2013). Alhainen ikä ja herkkätunteisuus lisäävät riskiä näihin negatiivisiin oireisiin (Stebelska, 2013). Negatiivisista oireista kärsivää potilasta tulisi rauhoitella ja laittaa hänet pimeään hiljaiseen huoneeseen aistiärsykkeiden vähentämiseksi (Berger & Guss, 2005). Ahdistuneisuutta voidaan hoitaa bentsodiatsepiineilla (Berger & Guss, 2005).

Psilosybiinin myrkyllisyys on hyvin alhainen, sen LD<sub>50</sub>-arvon ollessa hiirillä 280 mg/kg (Stebelska, 2013). Korkeatkaan annostukset ihmisillä (n. 30 mg/70 kg) eivät vaikuta sykkeeseen ja verenpaineeseen kuin vähän ja ohimenevästi, ilman huomattavia vaikutuksia sydämen toimintaan (Stebelska, 2013). Psilosybiinin mahdolliset terapeuttiset sovellukset ovat olleet tieteellisen mielenkiinnon kohteena 1960-luvulta saakka (Stebelska, 2013). Psilosybiiniä sisältävien sienten nauttimisen haitallisuus yksilön ja yhteiskunnan kannalta arvioitiin vastikään hyvin alhaiseksi (Stebelska, 2013). Psilosiinin ja muiden vastaavien serotonergisten psykedeelien mahdollisesta käytöstä masennuksen hoitokeinona on saatu lupaavia tuloksia (Ly ym., 2018). Lupaavia tuloksia on saatu myös psilosybiinin käytöstä Hortonin syndrooman, eli sarjoittaisen päänsäryn hoidossa (Stebelska, 2013).

### 3.2. Muskariini

Muskariini oli ensimmäinen tunnistettu sienimyrkky (Berger & Guss, 2005). Sen aiheuttamat myrkytykset ovat useimmiten seurausta *Inocybe*- (risakkaat) tai *Clitocybe*- (malikat) sukuun kuuluvan sienen nauttimisesta (Berger & Guss, 2005). Muskariini on parasympaattisen hermoston toimintaa jäljittelevä yhdiste, joka vaikuttaa asetyylikoliinin tavoin; se ei kuitenkaan hajoa koliiniesteraasin vaikutuksesta, jonka seurauksena sen vaikutusaika on pidempi (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014).

Muskariini aktivoi asetyylikoliinireseptoreita sydämessä, apokriinirauhasissa sekä sileässä lihaskudoksessa. Se ei kuitenkaan läpäise veriaivoestettä, eikä se aktivoi asetyylikoliinireseptoreita luustolihaksissa tai autonomisessa hermostossa (Berger & Guss, 2005). Nimestään huolimatta *A. muscaria* (punakärpässieni) sisältää vain vähäisiä määriä muskariinia, eikä näin ollen ole yleensä muskariinimyrkytyksen aiheuttaja (Graeme, 2014).

Muskariinimyrkytyksen oireet ilmestyvät yleensä minuuttien sisällä sienten syömisestä (Berger & Guss, 2005). Yleisiä oireita ovat punastuminen, hikoilu, kynelehtiminen, pupillien supistuminen, sumea näkö, lisääntynyt syljeneritys, keuhkoputkikouristukset, alahengitysteiden liman erityys, oksentelu, ripuli, vatsakivut, vapina sekä levottomuus (Graeme, 2014). Sydämen rytmihäiriöt (bradykardia ja takykardia), kohonnut verenpaine, alentunut verenpaine, pyörtyminen ja hallusinaatiot ovat myös mahdollisia oireita. Myrkytystila loppuu yleensä 12 tunnin sisällä sienten nauttimisesta (Graeme, 2014).

Myrkytystä hoidetaan ensisijaisesti oireidenmukaisella hoidolla. Mikäli potilas ei oksenna, voidaan hänelle antaa lääkehiiltä (Berger & Guss, 2005). Atropiinia on käytetty sydämen harvallyöntisyyden ja alahengitysteiden liman erityksen hoitoon (Graeme, 2014).

### 3.3. Iboteenihappo / Muskimoli

Koko suomessa yleisenä kasvavan *Amanita muscaria* (punakärpässieni), sekä Etelä- ja Keski-Suomessa esiintyvän *A. pantherinan* (pantterikärpässieni) myrkyllisyys on seurausta niiden sisältämästä iboteenihaposta ja muskimolista (Graeme, 2014; Salo ym., 2006). Myrkytykselle on ominaista keskushermoston toimintahäiriöt (Michelot & Melendez-Howell, 2003).

Iboteenihappo on glutamaatin johdannainen, kun taas muskimoli on gamma-aminovoihapon (GABA) johdannainen (Michelot & Melendez-Howell, 2003). Tämän seurauksena ne toimivatkin aivojen välittäjäaineiden tavoin; iboteenihappo aktivoi

glutamaattireseptoreita ja muskimoli aktivoi GABA-reseptoreita (Graeme, 2014). Iboteenihappo ja muskimoli kykenevät läpäisemään veriaivoesteen, toisin kuin glutamaatti ja GABA (Michelot & Melendez-Howell, 2003). Molemmat aineet poistuvat elimistöstä muuttumattomina virtsan mukana (Berger & Guss, 2005).

Myrkytyksen oireet alkavat 30-180 minuuttia sienten nauttimisesta, saavuttavat huipun yleensä 2-3 tunnin kohdalla ja häviävät 6-9 tunnin sisällä (Graeme, 2014; Michelot & Melendez-Howell, 2003). Mahdollisia oireita ovat sekavuus, huimaus, väsymys, visuaalinen ja auditiivinen aistiyliherkkyys, tilan vääristymät sekä muutokset ajantajussa. Myrkytystila päättyy syvään uneen ja useimmissa tapauksissa toipuminen tapahtuu 24 tunnin sisällä ilman huomattavia jälkivaikutuksia (Michelot & Melendez-Howell, 2003).

## 4. Muut myrkyt

### 4.1. Kopriini

Jotkin sienet voivat olla herkullisia ruokasieniä nautittuna yksinään, mutta yhdistettynä alkoholiin voivat aiheuttaa antabuksen kaltaisia reaktioita (Berger & Guss, 2005; Graeme, 2014). Paras esimerkki tällaisesta alkoholi-intoleranssin aiheuttavasta sienestä on *Coprinopsis atramentaria* (harmaamustesieni), joka sisältää kopriinia. Kopriini estää aldehydidehydrogenaasi-nimisen entsyymin toimintaa (Graeme, 2014). Toinen yleinen sieni, joka voi aiheuttaa antabuksen kaltaisen reaktion yhdistettynä alkoholiin on *Clitocybe clavipes* (nuijamalikka) (Berger & Guss, 2005).

Jos alkoholia nautitaan 72 tunnin sisällä kopriinia sisältävien sienten syömisestä, asetaldehydin pitoisuudet kehossa nousevat, aiheuttaen tyypillisen antabusreaktion (Berger & Guss, 2005). Oireet alkavat usein minuuttien sisällä alkoholin nauttimisesta. Oireita ovat päänsärky, punastuminen, käsien ja jalkojen parestesia, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, sydämen tykytykset, hengenahdistus sekä huimaus. Oireet päättyvät yleensä 6 tunnin sisällä alkoholin nauttimisesta, mutta voivat uusiutua, mikäli alkoholia nautitaan lisää (Graeme, 2014).

Myrkytyksen diagnosointi voi olla vaikeaa johtuen kopriinin pitkäaikaisesta vaikutuksesta ja oireiden ilmaantumisesta vasta alkoholin nauttimisen jälkeen. Kopriinimyrkytystä hoidetaan samaan tapaan kuin disulfiraamireaktioita, painopisteen ollessa oireiden helpottamisessa. Mikäli sienten syömisestä on alle 6 tuntia eikä potilas oksenna voidaan hänelle antaa lääkehiiltä (Berger & Guss, 2005).

#### 4.2. Allergiset reaktiot / hemolyttiset myrkyt

Pulkkosienen (*Paxillus involutus*) toistuva nauttiminen voi johtaa hemolyttiseen anemiaan. Kehon tuottamat vasta-aineet sientä vastaan aiheuttavat punasolujen hajoamista (Graeme, 2014). Oireet alkavat yleensä 6 tunnin sisällä sienten syömisestä ja vahvistuvat syöntikertojen mukaan (Graeme, 2014; Salo ym., 2006). Oireita ovat gastroenteriitti (mahan ja ohutsuolen tulehdus) sekä shokki. Interstitiaalinen munuaistulehdus sekä hepatorenaalinen oireyhtymä ovat myös mahdollisia seurauksia ja myrkytys voi vaatia hemodialyysihoidoa (Graeme, 2014).

#### 4.3. Lektiinit

Sienillä on sekundaarimetaboliatuotteiden lisäksi muitakin puolustautumiskeinoja haitallisia eläimiä vastaan (Kempken, 2011). Yksi tällaisista puolustautumiskeinoista on itiöemien lektiinit, joita sienet tuottavat vasteena sienensyöjien saalistukseen (Bleuler-Martínez ym., 2011). Lektiinit ovat ei-immuunisoivaa alkuperää olevia proteiineja, jotka sitoutuvat spesifisesti hiilihydraatteihin (Bleuler-Martínez ym., 2011). Itiöemien lektiineille on ominaista niiden esiintyminen solulimassa sekä niiden määrän kasvu (upregulation) sienten lisääntymisen aikana (Bleuler-Martínez ym., 2011). Itiöemien lektiinien sijainti solulimassa on ihanteellinen selkärangattomia sienensyöjiä vastaan puolustautumisessa (Bleuler-Martínez ym., 2011).

Sienet muistuttavat kasveja liikkumattoman luonteensa puolesta, minkä perusteella niiden voidaan olettaa kehittäneen samankaltaisia puolustautumismekanismeja

saalistajia ja loisia vastaan (Bleuler-Martínez ym., 2011). Kasvien lektiineitä on tutkittu paljon ja niiden tiedetään toimivan hyönteis- ja sienimyrkkyinä ollen myös samalla myrkyllisiä selkärangkaisille (Bleuler-Martínez ym., 2011). Tämän vuoksi sienten lektiineillä voi olla myös jonkinlainen rooli selkärangkaisia vastaan puolustautumisessa.

## 5. Merkitys sienten leviämiseen

Sienimyrkyt ovat kehittyneet (ja/tai kadonneet) useaan kertaan sienten evoluutiohistorian aikana (Sherratt, Wilkinson, & Bain, 2005). Yhtenä mahdollisuutena on, että sienimyrkyt ovat kehittyneet sienten normaalin aineenvaihdunnan sivutuotteina. Kenties todennäköisempi vaihtoehto on kuitenkin se, että sienimyrkyt ovat kehittyneet valinnan seurauksena joillekin lajeille estämään itiöemien syöntiä ennen itiöiden levitystä (Sherratt ym., 2005). Mikäli sienet sisältävät myrkyjä petojen vastaisena sopeutumana, niiden voisi myös olettaa viestittävän tästä jollain tapaa (Sherratt ym., 2005).

Sienet pystyvät ilmoittamaan epäedullisuudestaan monin eri tavoin. Silmiinpistävyden (yleensä väri) ja puolustautumisen yhdistämistä kutsutaan aposematismiksi ja sitä esiintyy monilla erilaisilla eläimillä. Sienien ja kasvien tapauksessa hajuaistiin perustuva aposematismi voi olla tärkein tapa millä ne viestivät epäedullisuudestaan (Sherratt ym., 2005). Opossumeilla tehdyssä kokeessa eläinten huomattiin oppivan välttämään muskimolipitoista ravintoa sen aiheuttaman myrkytystilan seurauksena (Camazine, 1983). Opossumien huomattiin myöskin käyttävän sienistä haihtuvia yhdisteitä apuna päättäessään ravinnon syömäkelpoisuudesta (Camazine, 1985).

Kasvien ja kasvinsyöjien välisiä vuorovaikutuksia on tutkittu pitkään ja niistä on löydetty kolme pääasiallista tapaa, millä nämä eliöt vaikuttavat toisiinsa. Ensinnäkin kasvinsyöjät muokkaavat kasviyhteisön rakennetta laidunnuksen muodossa, valintapaineen kohdistuessa maukkaimpiin lajeihin. Toiseksi, laidunnettuihin lajeihin kohdistuu valintapaine mekaanisten tai kemiallisten suojausmekanismien kehittämiseksi



kasvinsyöjiä vastaan. Kolmanneksi, kasvinsyöjät toimivat siementen levittäjinä joko hedelmien syömisen tai siementen eläimeen kiinnittymisen seurauksena (Shaw, 1992).

Sientensyöjien on huomattu toimivan vastaavanlaisella tavalla sieniyhteisöjen kanssa. Maanalaisia itiöemiä tuottavat lajit, kuten tryffelit, ovatkin riippuvaisia sieniä syövästä eläimestä itiöidensä leviämisessä. Maanpäällisiä itiöemiä tuottavilla lajeilla itiöiden leviäminen ei ole riippuvaista sientensyöjistä (Shaw, 1992), koska itiöt leviävät pääasiallisesti ilmavirtausten mukana. Itiöiden kulkeutumisella sienensyöjän ruoansulatuskanavan läpi on huomattu olevan positiivinen vaikutus itiöiden itämisen kannalta (Piattoni ym. 2012). Sukkession alkuvaiheen sieniyhteisön kannalta itiöiden leviäminen sieniä syövien eläinten välityksellä onkin tärkeä mykorritsasienten monimuotoisuutta lisäävä tekijä (Cazares & Trappe, 1994).

## 6. Yhteenveto

Sienten sisältämät myrkylliset yhdisteet ovat monipuolinen ja mielenkiintoinen aihealue. Vaikka nämä myrkyt tunnetaankin jo varsin hyvin, vaativat ne edelleen lisätutkimuksia. Tällaisia tutkimuksen aiheita ovat mm. myrkytysten täsmähoitojen kehittäminen, sekä myrkyjen mahdolliset lääkinnälliset sovellukset. Sienimyrkytyksiä tulee tapahtumaan vastaisuudessakin, minkä vuoksi ennaltaehkäisyllä ja opetuksella on iso rooli niiden vähentämisessä. Evoluutioekologisen tutkimuksen kannalta sienten myrkyissä on vielä paljon tutkittavaa.

## 7. Lähdeluettelo

- Berger, K. J., & Guss, D. A. (2005). Mycotoxins revisited: Part II. *Journal of Emergency Medicine*, 28(2), 175-183. doi:10.1016/j.jemermed.2004.08.019
- Bleuler-Martínez, S., Butschi, A., Garbani, M., Wîlti, M. A., Wohlschlager, T., Potthoff, E., . . . Künzler, M. (2011). A lectin-mediated resistance of higher fungi against predators and parasites. *Molecular Ecology*, 20(14), 3056-3070. doi:10.1111/j.1365-294X.2011.05093.x
- Camazine, S. (1983). Mushroom chemical defense: Food aversion learning induced by hallucinogenic toxin, muscimol. *Journal of Chemical Ecology*, 9(11), 1473-1481. doi:10.1007/BF00988513
- Camazine, S. (1985). Olfactory aposematism - association of food toxicity with naturally occurring odor. *Journal of Chemical Ecology*, 11(9), 1289-1295. doi:10.1007/BF01024116
- Cazares, E., & Trappe, J. M. (1994). Spore dispersal of ectomycorrhizal fungi on a glacier forefront by mammal mycophagy. *Mycologia*, 86(4), 507-510. doi:10.2307/3760743
- Garcia, J., Costa, V. M., Carvalho, A., Baptista, P., de Pinho, P. G., de Lourdes Bastos, M., & Carvalho, F. (2015). *Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment doi://doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.008
- Graeme, K. A. (2014). Mycetism: A review of the recent literature. *Journal of Medical Toxicology*, 10(2), 173-189. doi:10.1007/s13181-013-0355-2
- Karlson-Stiber, C., & Persson, H. (2003). Cytotoxic fungi - an overview. *Toxicon*, 42(4), 339-349. doi:10.1016/S0041-0101(03)00238-1
- Kempken, F. (2011). Fungal defences against animal antagonists - lectins & more. *Molecular Ecology*, 20(14), 2876-2877. doi:10.1111/j.1365-294X.2011.05125.x

- Kempken, F., & Rohlfs, M. (2010). Fungal secondary metabolite biosynthesis - a chemical defence strategy against antagonistic animals? *Fungal Ecology*, 3(3), 107-114.  
doi:10.1016/j.funeco.2009.08.001
- Künzler, M. (2018). How fungi defend themselves against microbial competitors and animal predators. *PLoS Pathogens*, 14(9) doi:10.1371/journal.ppat.1007184
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., . . . Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170-3182. doi:10.1016/j.celrep.2018.05.022
- Michelot, D., & Melendez-Howell, L. M. (2003). *Amanita muscaria*: Chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycological Research*, 107(2), 131-146.  
doi:10.1017/S0953756203007305
- Ohenoja, E., Jokiranta, J., Mäkinen, T., Kaikkonen, A., & Airaksinen, M. M. (1987). The occurrence of psilocybin and psilocin in Finnish fungi. *Journal of Natural Products*, 50(4), 741-744. doi:10.1021/np50052a030
- Piattoni, F., Ori, F., Morara, M., Iotti, M., & Zambonelli, A. (2012). The role of wild boars in spore dispersal of hypogeous fungi. *Acta Mycologica*, 47(2), 145-153.
- Salo, P., Niemelä, T., & Salo, U. (2006). *Suomen sieniopas WSOY* : Luonnontieteellinen keskusmuseo, kasvimuseo.
- Shaw, P. J. A. (1992). Fungi, fungivores, and fungal food webs. In J. Dighton, & J. White (Eds.), *The fungal community: Its organization and role in the ecosystem* (pp. 295-310)

Sherratt, T. N., Wilkinson, D. M., & Bain, R. S. (2005). Explaining dioscorides' "double difference": Why are some mushrooms poisonous, and do they signal their unprofitability? *American Naturalist*, *166*(6), 767-775. doi:10.1086/497399

Stebelska, K. (2013). Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol: Analytical methods and biologic activities. *Therapeutic Drug Monitoring*, *35*(4), 420-442. doi:10.1097/FTD.0b013e31828741a5