

Gezonde Paddestoelen

Bruikbaarheid van gezondheidsaspecten van in Nederland teelbare paddestoelen voor vermarkting.

Dr. J.J.P. Baars

© 2006 Wageningen, Praktijkonderzoek Plant & Omgeving B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Praktijkonderzoek Plant & Omgeving.

Praktijkonderzoek Plant & Omgeving B.V. is niet aansprakelijk voor eventuele schadelijke gevolgen die kunnen ontstaan bij gebruik van gegevens uit deze uitgave.

PPO Publicatienr. 2006-10.

Praktijkonderzoek Plant & Omgeving B.V.

Sector Paddestoelen

Adres : Peelheideweg 1, 5966 PJ, Horst
: Postbus 6042, 5960 AA, Horst
Tel. : 077 - 464 75 75
Fax : 077 - 464 15 67
E-mail : info.ppo@wur.nl
Internet : www.ppo.wur.nl

Inhoudsopgave

pagina

1	SAMENVATTING.....	5
2	INLEIDING	7
3	ONDER WELKE VOORWAARDEN KUNNEN GEZONDHEIDSCLAIMS GEBRUIKT WORDEN BIJ DE VERMARKTING VAN PADDESTOELEN?	8
3.1	Huidige wet- en regelgeving	8
3.2	Vereisten voor onderbouwing van gezondheidsclaims	9
3.3	Toekomstige wet- en regelgeving	10
4	WAT WETEN WE OVER GEZONDHEIDSASPECTEN VAN EETBARE PADDESTOELSOORTEN?.....	12
4.1	Welk soort onderzoek wordt uitgevoerd naar de gezondheidsbevorderende werking van paddestoelen?.....	12
4.1.1	Onderzoek in celkweken (in vitro onderzoek)	12
4.1.2	Onderzoek in dierproeven.....	12
4.1.3	Onderzoek bij mensen.....	12
4.2	Wat voor soort stoffen zijn verantwoordelijk voor de gezondheidsbevorderende effecten van paddestoelen?.....	14
4.2.1	Algemeen.....	14
4.2.2	Glucanen.....	15
4.2.3	Antioxidanten.....	16
4.2.4	Antibiotica.....	16
4.3	Gezondheidsbevorderende effecten per paddestoelsoort.....	16
4.3.1	Shii take (<i>Lentinula edodes</i>).....	16
4.3.2	Oesterzwammen (<i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>Pleurotus sapidus</i> , <i>Pleurotus citrinopileatus</i>).....	17
4.3.3	Amandelpaddestoel (<i>Agaricus brasiliensis</i> , <i>Agaricus blazei</i> en <i>Agaricus subrufescens</i>).....	19
4.3.4	Pom Pom blanc, Pruikzwam of Apekop (<i>Hericium erinaceum</i>).....	20
4.3.5	Mai take (<i>Grifola frondosa</i>).....	20
4.3.6	Pio pino (<i>Agrocybe aegerita</i>).....	21
4.3.7	Enokitake, Fluweelpootje, Winterpaddestoel (<i>Flammulina velutipes</i>).....	21
5	CONCLUSIE.....	23
6	GEBRUIKTE LITERATUUR.....	25

1 Samenvatting

De samenvatting van dit rapport is zo geschreven dat deze toegankelijk is voor de gemiddelde teler. Het rapport bevat een overzicht van de belangrijkste gezondheidsbevorderende aspecten van bijzondere paddestoelen (d.i. andere paddestoelsoorten dan de champignon). Voor het opstellen van het overzicht is gebruik gemaakt van een medische database met artikelen uit meer dan 3500 biomedische tijdschriften. Het staat buiten kijf dat paddestoelen allerlei stoffen bevatten met een therapeutische werking. Volgens de huidige Nederlandse wet mag echter niet met medische claims worden gewerkt om een product te vermarkten. Claims als "Dit product werkt tegen kanker" zijn niet toegestaan. Gezondheidsclaims zijn onder voorwaarden wel toegestaan. Voorbeelden zijn: "Dit product helpt U gezond te blijven" of "Dit product past in een gezond voedingspatroon". Het precieze verschil tussen gezondheidsclaims en medische claims is niet altijd helder. Veel hangt af van de precieze formulering. Wel is duidelijk dat gezondheidsclaims alleen zijn toegestaan als ze gebaseerd zijn op feiten. Een consument mag door onjuiste claims niet misleid worden. De voor de hand liggende vraag is natuurlijk: "Wanneer is iets zodanig bewezen dat het als gezondheidsclaim op het product gezet mag worden"? Als hulpmiddel om dat te kunnen beoordelen is een *Gedragscode* opgesteld. Deze is opgesteld door het Voedingscentrum. Dit is een onafhankelijke stichting die wordt gefinancierd door de Nederlandse overheid (ministeries van LNV en VWS) om consumenten wetenschappelijk verantwoorde, eerlijke informatie te geven over gezonde en veilige voeding en voedselkwaliteit (www.voedingscentrum.nl). Toetsing vindt plaats aan de hand van de volgende criteria:

- Kwaliteit van de wetenschappelijke onderbouwing;
 - Het effect moet zijn aangetoond in proeven die op een wetenschappelijk verantwoorde wijze zijn uitgevoerd op mensen.
 - Het onderzoek moet gedaan zijn op het hele product of een productgroep. Alleen een onderbouwing voor de werking van een bestanddeel van een product (zoals een extract of een uit het product gezuiverd bestanddeel) is onvoldoende.
 - De werking moet herhaalde malen zijn aangetoond.
- Relevantie voor de doelgroep;
 - De geclaimde effecten moeten gelden voor normaal gebruik, d.w.z. normaal geconsumeerde hoeveelheid door de beoogde doelgroep en het product moet voor die doelgroep een relevant gezondheidsvoordeel opleveren.
- Niet strijdig met gezonde voeding;
 - Het gezondheidseffect mag niet strijdig zijn met de voorlichtingsboodschap over gezonde voeding zoals vastgelegd in de rapporten van de Voedingsraad, de Gezondheidsraad en vergelijkbare internationale documenten.

De literatuur is vooral bekeken op criteria die gelden voor wetenschappelijke onderbouwing. Deze onderbouwing is belangrijk omdat de wetgeving binnenkort zal veranderen.

Nog maar kort geleden (16 mei 2006) heeft de EU een nieuwe stap gezet in de richting van een Europese regeling inzake voedings- en gezondheidsclaims. Deze regeling zal waarschijnlijk in het najaar van 2006 van kracht worden. Voor elke claim die betrekking heeft op reductie van een ziekte zal toestemming moeten worden gevraagd. Hiervoor moet eerst een wetenschappelijk dossier bij de EFSA (European Food Safety Authority) worden ingediend. Op basis van dit dossier beoordeelt de EFSA of de claim gebruikt mag worden. De toekomstige Europese regels zijn daarmee aanzienlijk strenger dan de huidige nationale wetgeving in Nederland.

Na bestudering van de wetenschappelijke literatuur m.b.t. gezondheidsbevorderende effecten door paddestoelen hebben we het volgende gevonden:

- Het overgrote deel van de literatuur beschrijft onderzoek dat gedaan is met componenten die uit paddestoelen zijn geïsoleerd. Dus niet met het hele product, maar een onderdeel van het product).
- De effecten zijn gemeten in celkweken of bepaald in dierproeven (dus bijna nooit uit experimenten bij mensen).

Dat wil niet zeggen dat de gezondheidsbevorderende effecten er niet zijn bij mensen. Ze zijn alleen nooit daadwerkelijk bij mensen aangetoond. Voor een goede wetenschappelijke onderbouwing van

gezondheidsclaims missen we dus nog gedegen studies bij mensen. We hebben slechts 4 artikelen gevonden die een relatie leggen tussen gezondheid en het eten van paddestoelen door mensen. Deze artikelen beschrijven een grootschalig onderzoek en leggen een verband tussen het eten van paddestoelen en een betere gezondheid (kans op kanker, kans op bereiken van hoge ouderdom). In slechts 2 van deze artikelen worden de paddestoelsoorten waar het om zou gaan genoemd (*Lentinula edodes* (Shiitake), *Flammulina velutipes* (Enokitake), *Hypsizygus marmoreus* (Bunashimeji) en *Pholiota nameko* (Nameko)). In de literatuurstudie is gekeken naar de paddestoelsoorten shiitake (*Lentinula edodes*), oesterzwam (*Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus citrinopileatus*), amandelpaddestoel (*Agaricus blazei*, *A. brasiliensis*, *A. subrufescens*), Pom pom blanc (*Hericium erinaceum*), maitake (*Grifola frondosa*), Pio pino (*Agrocybe aegerita*) en Enokitake (*Flammulina velutipes*). Er zijn meer eetbare paddestoelsoorten met gezondheidsbevorderende eigenschappen, maar dit zijn ruwweg de belangrijkste die geteeld worden. Er blijken grote overeenkomsten in de aard van de gezondheidsbevorderende effecten te zijn. In bijna alle soorten zijn stoffen aangetoond die in celweekjes of dierproeven een kanker-remmende werking hebben. Daarnaast zijn stoffen aangetoond die in dierproeven een cholesterolverlagend effect hebben of die een anti-diabetische werking hebben.

2 Inleiding

In een samenwerking tussen PPO sector Paddestoelen en Knowhouse is een literatuurstudie uitgevoerd naar de gezondheidsaspecten van de consumptie van bijzondere paddestoelen. De gevraagde literatuurstudie vloeit voort uit het Syntenstraject Food & Future voor het opzetten van een samenwerkingsverband gezonde paddestoelen. De bedoeling van de literatuurstudie is om als basis te kunnen dienen voor een marketingconcept voor deze paddestoelen. Het gaat daarbij om paddestoelen (anders dan champignon) die in Nederland geteeld worden of geteeld kunnen worden (d.w.z. er is een teeltbeschrijving bekend). Het rapport is geschreven voor een publiek uit het bedrijfsleven. Er is getracht om zoveel mogelijk in gangbaar Nederlands te schrijven en vaktermen zo veel mogelijk te vermijden. Voor het verzamelen van de wetenschappelijke literatuur is gebruik gemaakt van de artikelen in de Medline Advanced database. Medline is een medische database met literatuurverwijzingen (en samenvattingen) naar artikelen uit meer dan 3500 biomedische tijdschriften. Zij wordt geproduceerd door de National Library of Medicine (NLM) in de USA en is de meest gebruikte medische literatuurdatabase ter wereld. Deze database bevat artikelen die gepubliceerd zijn in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften over de periode 1950 tot heden. Er is dus uitsluitend gebruik gemaakt van zogenaamde "peer reviewed" tijdschriften. Dit zijn wetenschappelijke tijdschriften waarbij de door een wetenschapper ingezonden artikelen voorafgaand aan publicatie worden voorgelegd aan anonieme collega wetenschappers. Zij beoordelen voorafgaand aan publicatie het onderzoek op methodologische deugdelijkheid en of de conclusies de resultaten niet overstijgen.

3 Onder welke voorwaarden kunnen gezondheidsclaims gebruikt worden bij de vermarkting van paddestoelen?

3.1 Huidige wet- en regelgeving

Zoals in het volgende hoofdstuk wordt beschreven bevatten paddestoelen verschillende stoffen die werkzaam zouden kunnen zijn m.b.t. het voorkomen van ziekten en het bevorderen van het behoud van een goede gezondheid. Daarmee kunnen paddestoelen zich mogelijk scharen tussen de andere voedingsmiddelen met een gezondheidsbevorderend effect. Sinds enige tijd brengt het bedrijfsleven een breed scala aan producten op de markt die een gunstig effect op de gezondheid zouden hebben. Deze producten worden direct aan de consument verkocht. Echter, de consument is in de meeste gevallen niet in staat om de gezondheidsclaim op juiste waarde te schatten. Daarnaast is niet in alle gevallen zonder meer duidelijk welke ingrediënten het product bevat. De consument moet voor deze beide punten op de overheid kunnen vertrouwen om te zorgen dat zij niet worden misleid. Het is dus aan de overheid (zowel nationaal en in Europees verband) om te beoordelen of dit type producten ook werkelijk nut heeft voor de volksgezondheid. Daarbij kijkt men niet alleen naar de onderbouwing van de gezondheidsclaims, maar ook naar de veiligheidsaspecten. De Gezondheidsraad heeft hiertoe in 2003 voor het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV) een advies uitgebracht (22) met betrekking tot welke gezondheidsclaims in hun optiek wel en welke niet zijn toegestaan. Het RIVM heeft daarnaast in 2005 een inventarisatie uitgevoerd van wetgeving en richtlijnen die zowel nationaal als internationaal gelden met betrekking tot het gebruiken van gezondheidsclaims en de veiligheid (83). Hieronder zijn de belangrijkste conclusies van deze rapporten weergegeven.

Er zijn vele vormen van middelen met een gezondheidsclaim en er is een veelheid van benamingen voor deze categorieën van voedingsmiddelen. Er zijn traditionele voedingsmiddelen met een eventueel veranderde samenstelling (bijvoorbeeld melk met extra calcium) en er zijn producten in de vorm van pillen, capsules, druppelvloeistof enz. Voor producten uit de eerste categorie gebruikt men in Nederland de benamingen "functionele voedingsmiddelen", "specifiek gezondheidsbevorderende voedingsmiddelen (SGV's)", of "voedingsmiddelen met claims over gezondheidseffecten". In geval van de pilletjes etc. gebruikt men de benamingen "nutraceuticals", "gezondheidsproducten", of "voedingssupplementen met claims over gezondheidseffecten". Bij het Ministerie van VWS en het RIVM gebruikt men de termen "SGV's" en "gezondheidsproducten". Met betrekking tot de vorm waarin gezondheidsbevorderende paddestoelen worden vermarkt zou dan het volgende gelden: verse paddestoelen zouden binnen de categorie "SGV's" vallen en pillen en poeders die van gezondheidsbevorderende paddestoelen worden gemaakt, zouden binnen de categorie "gezondheidsproducten" vallen.

Lakzwam is een paddestoel die niet vers gegeten wordt, maar die in het Verre Oosten bijvoorbeeld in de vorm van een thee wordt gebruikt. Gedroogde en vernalen lakzwam zou als kruidenpreparaat in de categorie gezondheidsproducten kunnen vallen. Shii take is daarentegen als verse paddestoel te gebruiken en zou als een SGV beschouwd worden. In de vorm van het product "Take-3" wordt een mengsel van 33% Shii-take (*Lentinula edodes*), 33% Reishi (*Ganoderma lucidum*) en 33% Maitake (*Grifola frondosa*) als een voedingssupplement vermarkt. De vorm waarin paddestoelen met een gezondheidsclaim worden vermarkt bepaalt welke wet- en regelgeving er op van toepassing is. Het RIVM rapport (83) beschrijft een inventarisatie van wat er voor functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen op het gebied van veiligheid en claims in Nederland en Europa aan wetgeving is of in ontwikkeling is. Voor voedingssupplementen bestaat momenteel een Europese (communautaire) wetgeving, die zich voornamelijk beperkt tot supplementen die vitaminen en mineralen bevatten. Voor kruidenpreparaten en de meeste SGV's is er nog geen specifieke Europese wetgeving, maar daar wordt wel aan gewerkt. Als kruidenpreparaten of SGV's vóór 15 mei 1997 nog niet op de Europese markt waren, dan vallen ze onder de communautaire "novel foods" verordening. In de novel foods verordening (Verordening 258/97) vallende voedingsmiddelen of voedsel ingrediënten worden aan een pre-markt veiligheidsbeoordeling onderworpen. Bij goedkeuring geldt de marktintroductie voor de hele EU. Voor de veiligheidsbeoordeling bestaan communautaire

richtlijnen, maar daarin is niet exact vastgelegd welke onderzoeken gedaan moeten zijn en hoe de resultaten geïnterpreteerd moeten worden.

De regelgeving met betrekking tot het gebruik van claims is voorlopig nog een nationale aangelegenheid. In Nederland verbiedt de Warenwet het voeren van medische claims. Gezondheidsclaims mogen wel worden gebruikt, mits de consument niet misleid wordt. Medische claims zijn beweringen over het voorkómen, behandelen of genezen van een ziekte van de mens of beweringen die daarop toespelingen maken. Dit soort claims hoort bij geneesmiddelen. Geneesmiddelen vallen onder de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG). Gezondheidsclaims zijn beweringen met betrekking tot het bevorderen of het in stand houden van de gezondheid van de gebruiker. Gezondheidsclaims worden vaak gebruikt om producten zoals kruidenpreparaten en voedingssupplementen aan te prijzen. Maar er verschijnen de laatste jaren ook steeds meer gewone voedingsmiddelen op de markt die aanprezen worden door middel van gezondheidsclaims. Wettelijk gezien zijn gezondheidsclaims toegestaan als ze gebaseerd zijn op bewezen feiten: de consument mag door onjuiste gezondheidsclaims niet misleid worden. Ondernemers die levensmiddelen met gezondheidsclaims in de handel brengen, moeten er altijd voor waken om geen medische aanprijzing te doen.

3.2 Vereisten voor onderbouwing van gezondheidsclaims.

Het onderscheid tussen medische claims en gezondheidsclaims is vaak klein. Aanbieders van gezondheidsproducten hebben voor zelfregulering gekozen als het gaat om het formuleren van aanprijzing van gezondheidsproducten. Hiertoe is een Code voor de Aanprijzing van Gezondheidsproducten opgesteld met daarin een indicatieve lijst. Deze lijst is in feite een uitwerking van artikel 19 en 20 van de Warenwet en bevat een lijst met wel en niet toegelaten aanprijzingen. De opsteller van deze code, de Keuringsraad Aanprijzing Gezondheidsproducten (KAG), houdt preventief toezicht op deze code. Bedrijven hebben de mogelijkheid om bij de KAG advertenties met gezondheidsaanprijzingen te laten keuren (voor meer informatie zie 41). De toetsing door de KAG is geen inhoudelijke toetsing, maar meer een check of de claim in overeenstemming is met een door het gehanteerde indicatieve lijst met toegestane gezondheidsaanprijzingen. Een inhoudelijke toetsing is mogelijk aan de hand van de door het Voedingscentrum ontwikkelde “Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren” (kortweg Gedragscode, zie 102). Deze Gedragscode is ontwikkeld in nauw overleg met consumentenorganisaties, organisaties van het bedrijfsleven, voorlichtingsinstantie en de overheid. Deze gedragscode is een vrijwillige code en biedt de mogelijkheid om tegen vergoeding van de kosten de wetenschappelijke onderbouwing van de gezondheidsclaims te laten toetsen door een panel van onafhankelijke deskundigen. Toetsing vindt plaats aan de hand van de volgende criteria:

- Kwaliteit van de wetenschappelijke onderbouwing;
 - Dient gebaseerd te zijn op relevante wetenschappelijke gegevens die betrekking hebben op de mens
 - Moet betrekking hebben op een product of een productgroep. Alleen een onderbouwing voor de werking van een bestanddeel van een product is onvoldoende
 - De gegevens moeten zijn gereproduceerd (het moet herhaald zijn aangetoond).
- Relevantie voor de doelgroep;
 - De gegevens moeten relevant zijn voor normaal gebruik, normaal geconsumeerde hoeveelheid door de beoogde doelgroep en het product moet voor die doelgroep een relevant gezondheidsvoordeel opleveren.
- Niet strijdig met gezonde voeding;
 - Het gezondheidseffect mag niet strijdig zijn met de voorlichtingsboodschap over gezonde voeding zoals vastgelegd in de rapporten van de Voedingsraad, de Gezondheidsraad en vergelijkbare internationale documenten.

De Gedragscode heeft geen betrekking op de veiligheid van producten en er wordt ook niet beoordeeld of het gezondheidseffect juist is weergegeven in de gezondheidsclaim. In de aanprijzing van een product mag niet worden gerefereerd aan het Voedingscentrum of aan toetsing aan de Gedragscode. Het levert dus weinig zichtbare voordelen op. Voor kruidenpreparaten is in de Warenwet opgenomen dat een gevoerde

claim met objectieve gegevens onderbouwd moet zijn, maar dat wordt niet voorafgaand aan marktintroductie getoetst. Ook voor voedingssupplementen en SGV's vindt geen verplichte pre-markt toetsing van de onderbouwing van de claim plaats. Vanuit het oogpunt van de consument is dus niet duidelijk welke producten wetenschappelijk onderbouwde en dus niet-misleidende claims bevatten. In een adviesrapport van de Gezondheidsraad over voedingsmiddelen en voedingssupplementen met claims over gezondheidseffecten (22) wordt voor dit probleem aandacht gevraagd. Ze acht een wetenschappelijke onderbouwing van claims essentieel en ook dat deze onderbouwing getoetst wordt door een onafhankelijke instantie die zich baseert op de wetenschappelijke stand van zaken. De Gezondheidsraad pleit er ook voor om de beoordeling van de veiligheid en de beoordeling van claims samen te voegen. Voor de beoordeling van onderzoeken die m.b.t gezondheidseffecten bij mensen kent de Gezondheidsraad (adviserend orgaan van het Ministerie van VWS) de meeste waarde toe aan systematische overzichten van gerandomiseerd interventie-onderzoek. Bij dit type onderzoek wordt het effect van voeding (of voedingscomponent) getest door een groep mensen willekeurig in te delen in groepen die wel en niet het voedingsmiddel krijgen toegediend. De personen worden langere tijd gevolgd om te kijken wat het effect is. De proeven worden dubbelblind uitgevoerd hetgeen betekent dat noch de onderzoeker, noch de proefpersoon weet wat hij krijgt. Iets minder waarde wordt gehecht aan het zogenaamde cohort onderzoek. Bij cohort onderzoek worden grote groepen mensen langere tijd gevolgd en wordt bekeken wat de verschillen zijn in eetpatroon tussen mensen die wel en niet een aandoening krijgen. Hier wordt dus geen "experiment" uitgevoerd. Bij case-control onderzoek worden patiënten met een aandoening onderzocht op eetgewoonten en allerlei lichaamswaarden bepaald (b.v. cholesterolgehalte of bloeddruk). De gezondheidsraad kent dus in afnemende mate waarde toe aan de drie genoemde methoden om gezondheidsclaims te onderbouwen. Pas dan volgt proefdieronderzoek en *in vitro* onderzoek (op cellijnen). Als een bepaalde methode slecht is uitgevoerd kan de rangvolgorde veranderen. Dus niet alleen de methode zelf, maar ook de kwaliteit van de uitvoering bepaald of een methode geschikt is om een claim te onderbouwen. Om die reden wil de gezondheidsraad deze rangschikking op waarde van het onderzoek niet al te strikt hanteren.

3.3 Toekomstige wet- en regelgeving.

Als je de Europese wetgeving bekijkt valt op dat de nationale regelingen voor claims nogal kunnen verschillen van die EU wetgeving. De EU vindt dat er een overkoepelende Europese regeling moet komen. Daar wordt op dit moment aan gewerkt. In 2003 is daartoe een ontwerp regeling opgesteld. Deze is na eerste lezing in het Europese parlement bediscussieerd en er zijn wetswijzigingsvoorstellen gedaan. Hierop is de wet aangepast (18). Op 16 mei 2006 heeft het Europese parlement positief gestemd over deze ontwerp regeling. De verwachting is dat de nieuwe regeling formeel wordt aangenomen in het najaar van 2006. De nieuwe regelgeving wordt 20 dagen na publicatie officieel van kracht.

Met deze nieuwe regeling over voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen wil de Commissie bereiken dat consumenten niet worden misleid door ongefundeerde, overdreven of valse claims m.b.t. voedingsmiddelen. Het is de bedoeling dat consumenten duidelijker en accurater informatie via de etikettering krijgen, zodat er een beter afgewogen keuze kan worden gemaakt.

Daarnaast beoogt de regeling om voedselproducenten een heldere en geharmoniseerde regelgeving aan te bieden, waardoor eerlijke concurrentie wordt bevorderd en innovatie in de voedingsindustrie wordt beschermd (doordat echt gefundeerde voedings- en gezondheidsclaims niet langer de concurrentie hoeven aan te gaan met valse of onnauwkeurige claims).

Er worden in de toekomst door de European Food Safety Authority (EFSA) voedingsprofielen opgesteld, waaraan voedingsmiddelen moeten voldoen voordat ze een claim als "weinig vet" of "veel vezels" mogen voeren. Het voedingsprofiel stelt dan naast het vetgehalte grenzen aan de rest van de samenstelling (bijvoorbeeld zoutgehalte enz.). Dit moet voorkomen dat bijvoorbeeld snoep met de claim "nul procent vet" de indruk wekt weinig calorieën te bevatten terwijl ze wel erg veel suiker bevatten.

Volgens de nieuwe regeling wordt daarnaast door de Commissie een lijst opgesteld van goed onderbouwde gezondheidsclaims (zoals bijvoorbeeld calcium kan goed zijn voor je beendergestel) op basis van claims die door de lidstaten worden aangevoerd. Deze gezondheidsclaims kunnen vervolgens op de etikettering worden gevoerd, mits de producent kan aantonen dat er een link is tussen de claim en het product en mits

het voedingsmiddel voldoet aan een door de EFSA opgesteld voedingsprofiel. Voor andere gezondheidsclaims, claims m.b.t. reductie van het risico op ziekte en claims m.b.t. de gezondheid van kinderen, zal per claim toestemming moeten worden verleend. Deze toestemming wordt pas verleend na indiening van een wetenschappelijk dossier bij de EFSA, op basis waarvan de EFSA de legitimiteit van de claim beoordeelt. Als de EFSA de claim positief beoordeelt zal de Commissie een beslissing nemen na consultatie van de lidstaten. Als de EFSA de claim negatief beoordeelt, zal de standaard Comitologie procedure worden gebruikt om te beslissen of de claim wel of niet kan worden toegestaan; d.w.z. experts uit de lidstaten zullen stemmen over een voorstel van de Commissie ingediend bij de “Standing Committee on the Food Chain and Animal Health”. Er is een uitzondering voor producten met claims van voor januari 2005. Die mogen tot 15 jaar na invoering van de nieuwe regels worden verkocht. De nieuwe Europese regels zijn daarmee aanzienlijk strenger dan de huidige nationale regelgeving in Nederland.

4 Wat weten we over gezondheidsaspecten van eetbare paddestoelsoorten?

4.1 Welk soort onderzoek wordt uitgevoerd naar de gezondheidsbevorderende werking van paddestoelen?

Er zijn veel publicaties die gezondheidsbevorderende effecten van paddestoelen rapporteren. Het gaat daarbij vooral om effecten op het ontstaan van diabetes type II, het cholesterolgehalte, hart- en vaatziekten, het mogelijk voorkomen van kanker en het mogelijk voorkomen van infecties door bacteriën of virussen. Deze gezondheidsclaims komen voort uit verschillende typen onderzoek. Er is onderzoek gedaan waarbij men celkweken heeft gebruikt, maar effecten zijn in sommige gevallen ook onderzocht in proefdieren of bij mensen.

4.1.1 Onderzoek in celkweken (in vitro onderzoek)

In veel onderzoeken wordt gebruik gemaakt van celkweken. Hierbij worden de cellen in een voedingsmedium opgekweekt en wordt een extract van de te onderzoeken paddestoel toegevoegd. Vaak gaat het daarbij om cellen van het immuunsysteem. Bij stimulatie van deze cellen met paddestoelenextract gaan deze cellen hormoonachtige stoffen uitscheiden en afhankelijk van welke stoffen worden uitgescheiden wordt een gezondheidseffect voorspeld. Dat dit gezondheidseffect bij consumptie van de paddestoelensoort ook daadwerkelijk in het menselijk lichaam optreedt is daarmee echter allerm minst gegarandeerd. Vaak is dit soort onderzoek bedoeld om te onderzoeken of stoffen in het paddestoelen extract eventueel als geneesmiddel te gebruiken zouden zijn. Het aantal op deze manier uitgevoerde onderzoeken met paddestoelen is welhaast ontelbaar. Voorbeelden van dit soort onderzoek worden gegeven bij de bespreking van de gezondheidsbevorderende aspecten van de afzonderlijke paddestoelsoorten.

4.1.2 Onderzoek in dierproeven

In sommige onderzoeken wordt gebruik gemaakt van proefdieren om gezondheidsbevorderende effecten te meten. Soms wordt hierbij gebruik gemaakt van proefdieren die erfelijk belast zijn met een hoge kans op een bepaalde ziekte. In andere gevallen wordt met chemische middelen het ontstaan van ziekte uitgelokt. In beide gevallen wordt gekeken in hoeverre toevoeging van paddestoelen of paddestoelenextracten aan het menu bescherming tegen het ontstaan van de ziekte biedt. Om een claim m.b.t. gezondheidsbevorderende effecten van paddestoelen te onderbouwen is dit type onderzoek waardevoller dan onderzoek in celkweken. Voorbeelden van dit type experimenten vindt U bij de bespreking van de gezondheidsbevorderende aspecten van de afzonderlijke paddestoelsoorten.

4.1.3 Onderzoek bij mensen

Onderzoek bij mensen is uiteraard het meest waardevol om gezondheidsbevorderende effecten van de consumptie van paddestoelen aan te tonen. Er is echter nauwelijks onderzoek gedaan naar effecten van de consumptie van paddestoelen op gezondheid en voorkomen van ziekten bij mensen. De onderzoekers Smith, Rowan & Sullivan (89), Monro (72) en Ikekawa (32) beschrijven een epidemiologische studie onder telers van *Flammulina velutipes* (Enokitake, fluweelpootje) in de prefectuur Nagano in Japan over de periode 1972-1986. Onder deze telers kwam kanker als doodsoorzaak minder vaak voor dan onder de gemiddelde inwoner van dit gebied. In deze studie suggereerde men dat consumptie van paddestoelen tot de lagere overlijdenskans t.g.v. kanker zou leiden. Voor zover wij het kunnen beoordelen is deze suggestie tot stand gekomen doordat men aannam dat telers van paddestoelen deze dan ook vaker eten. Dit is dus een voorbeeld van een cohort studie en over de kwaliteit van het onderzoek valt nog wel wat te zeggen. Hara en collega's (26) beschrijven een studie die tussen 1998 en 2002 eveneens in de prefectuur Nagano

werd uitgevoerd. In deze studie werd in 4 ziekenhuizen het voedingspatroon van patiënten met maagkanker of dikke darmkanker per persoon vergeleken met dat van twee controles van hetzelfde geslacht, nagenoeg dezelfde leeftijd en dezelfde woonplaats. Op deze manier werden 153 patiënten met maagkanker vergeleken met 303 controles en werden 121 patiënten met dikke darmkanker vergeleken met 245 controles.

Deelnemers aan het onderzoek werd gevraagd om voor 17 verschillende groenten en 4 paddestoelensoorten (*Lentinula edodes* (Shiitake), *Flammulina velutipes* (Enokitake), *Hypsizygus marmoreus* (Bunashimeji) en *Pholiota nameko* (Nameko) aan te geven hoe vaak en in welke portiegrootte de groenten of paddestoelen gegeten werden. Daarnaast werd gevraagd naar frequentie en hoeveelheden van alcoholconsumptie. Mensen die niet alle vragen hadden beantwoord of die extreem veel aten werden niet in de statistische analyse meegenomen. De uiteindelijke analyse werd uitgevoerd op 149 maagkankerpatiënten en hun controles en op 115 dikke darm kanker patiënten en hun controles.

Uit de statistische analyse van de gegevens kwam naar voren dat de consumptie van broccoli en andere kruisbloemige groenten het risico op zowel maagkanker en dikke darm kanker verlaagt. Consumptie van paddestoelen verlaagt in deze studie alleen het risico op maagkanker. Echter de auteurs van het artikel geven ter nuancering wel aan dat de omvang van de gegevensset die zij ge-analyseerd hebben aan de kleine kant was en dat het niet onmogelijk is dat de associatie tussen veel paddestoelen in het dieet en een verlaagd risico op kanker op toeval berust. Op dit cohort-type onderzoek valt dus ook nog wat af te dingen. Echter, ook in twee Koreaanse onderzoeken naar de relatie tussen voedingspatroon en kanker werd gevonden dat zeer regelmatige consumptie van paddestoelen het risico op kanker verlaagt. Kim en collega's (45) hebben de eetgewoonten van 136 maagkankerpatienten uit twee academische ziekenhuizen vergeleken met 136 controles (vergelijkbaar m.b.t. geslacht, leeftijd en bezocht ziekenhuis = leefgebied). Hierbij hebben zij van 109 voedingsmiddelen de frequentie van consumptie opgevraagd over een periode van de 3 voorafgaand jaren. De conclusie van het onderzoek was dat het risico op maagkanker afnam bij een hoge consumptie van verse groenten en fruit terwijl het risico op maagkanker toenam bij een hoge consumptie van voedingsmiddelen met veel nitraat (zoals spinazie) of met veel carcinogene stoffen (op houtskool gegrild rundvlees). Uit de statistische analyse van de resultaten kwam duidelijk naar voren dat het risico op maagkanker lager was bij hogere consumptie van paddestoelen. Het artikel meldt niet om welke paddestoelen het gaat. Ook in een ander Koreaans onderzoek (60), ditmaal naar de relatie tussen voedingspatroon, het voorkomen van een bepaalde erfelijke factor in het foliumzuurmetabolisme en het voorkomen van borstkanker, werd gevonden dat consumptie van paddestoelen het risico op borstkanker significant verlaagt. In dit onderzoek dat tussen 1994 en 1998 door 3 universitaire ziekenhuizen werd uitgevoerd, werd het voedingspatroon en het voorkomen van een erfelijke factor geanalyseerd bij 189 Koreaanse vrouwen met borstkanker en 189 vrouwen van dezelfde leeftijd, maar zonder kanker. Naast regelmatige consumptie van paddestoelen verlaagt ook de consumptie van groene groenten of witte groenten de kans op borstkanker terwijl de regelmatige consumptie van vlees de kans op borstkanker verhoogt. Ook dit artikel vermeldt niet om welke paddestoelsoorten het gaat. Echter, de meest geconsumeerde paddestoelen in Zuid-Korea zijn in afnemende mate van belangrijkheid oesterzwam, champignon en shiitake. Voorgaande studies zijn dus weer voorbeelden van cohort studies.

Uit beide bovenbeschreven studies wordt duidelijk dat paddestoelen een beschermende werking kunnen hebben tegen kanker. Hoe deze beschermende werking wordt bewerkstelligd, is echter niet duidelijk. Darmadi en collega's (16) hebben tussen 1991 en 1996 de eetgewoonten van bejaarde Japanners bestudeerd en gekeken naar verschillen in eetgewoonte tussen Japanners die relatief jong overlijden en zij die relatief oud worden. Japanners hebben een van de hoogste levensverwachtingen in de wereld. Mannen worden gemiddeld 81.3 jaar oud terwijl vrouwen 88.7 jaar oud worden. In hun studie volgden zij een groep van 43 mannen en 46 vrouwen van 70 jaar en ouder uit de stad Okazaki gedurende 55 maanden (ruim 5½ jaar). Deze mensen woonden ofwel op zichzelf (21 personen), ofwel met hun echtgenoot (27 personen) of met andere familieleden (41 personen) en waren geen van allen ziek. Bij de bestudering van hun dieet werd gekeken naar granen, groenten, zaden en noten, peulvruchten, fruit, paddestoelen, andere schimmels, algen (zeewier), vis en schelpdieren, vlees en vleesproducten, eieren, melk en zuivelproducten, suiker en zoetstoffen, snoep, vetten en oliën, non-alcoholisch drankgebruik en kruiden en specerijen. Daarnaast werd gekeken naar hoeveelheden geconsumeerd voedsel (aantal calorieën), aminozuren en type vetten (n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren). Verder werd gekeken naar gebruik van alcoholische dranken en rookgedrag.

Tijdens de duur van de studie overleden 8 mannen en 5 vrouwen (aan kanker, hartinfarcten, herseninfarcten, nierfalen en ouderdom). In de studie werd het eet- en leefpatroon van de overledenen vergeleken met dat van de overlevers. De overlevers consumeerden significant hogere hoeveelheden shiitake (*Lentinula edodes*), enokitake (*Flammulina velutipes*) en Shimejitake (*Hypsizygos marmoreus*) en bepaalde typen vetten en oliën dan de overledenen. Voor macronutriënten (eiwit, koolhydraten en vetten) en micronutriënten (vitaminen en mineralen) werden geen verschillen gevonden. (Ter verduidelijking; met betrekking tot de hoeveelheid vetten en oliën werden dus geen verschillen gevonden, wel in de aard van de vetten en oliën). De auteurs concluderen uit hun werk dat een hogere consumptie van n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren (uit planten en vis en schaaldieren) in combinatie met consumptie van paddestoelen belangrijke factoren zijn in het bereiken van hoge leeftijd.

Een dergelijk onderzoek kan alleen in het Verre Oosten worden uitgevoerd omdat in die landen de consumptie van paddestoelen op een veel hoger peil ligt dan in de Verenigde Staten of de Europese Unie. Als paddestoelen geen wezenlijk grote bijdrage leveren aan het voedingspatroon kan er immers niet veel worden onderzocht. Lee & Wahlqvist (63) hebben een aantal onderzoeken naar de relatie tussen voeding en gezondheid die onder ouderen in het Verre Oosten zijn uitgevoerd naast elkaar gelegd. In een dergelijke vergelijking verwacht men dat de constante factoren die in voeding met een lange levensduur samenhangen duidelijk naar voren komen. Echter, deze beide auteurs (waarvan Wahlqvist ook aan het onderzoek van Darmadi en collega's (16) heeft meegewerkt) geven aan dat uit dergelijke studies blijkt dat ouderen op verschillende diëten een hoge leeftijd kunnen bereiken. Zij concluderen dat ouderen een reeks van relatief intacte voedingsmiddelen tot zich nemen (waaronder vis en peulvruchten). Paddestoelen worden daarbij niet expliciet genoemd.

Voedingsdeskundigen lijken wat moeite te hebben met het accepteren van gezondheidsbevorderende effecten van paddestoelen. In een aantal onderzoeken komt de opmerking voor dat meer onderzoek nodig is vanwege carcinogene stoffen die in de vorm van agaritine in champignons en shiitake aanwezig zijn (26, 45, 92). Er zijn echter ook onderzoekers die paddestoelen willen opnemen in een programma van "nutraceuticals" waarbij een mengsel van voedingsstoffen wordt ingezet voor de bestrijding van kanker (71).

4.2 Wat voor soort stoffen zijn verantwoordelijk voor de gezondheidsbevorderende effecten van paddestoelen?

4.2.1 Algemeen

Zoals in bovenstaande paragraaf als beschreven lijken paddestoelen in staat te zijn om enige mate van bescherming te bieden tegen ernstige ziekten. Echter, de in paddestoelen aanwezige stoffen die de beschermende werking veroorzaken zijn slechts in beperkte mate bekend. In veel gevallen wordt met extracten van paddestoelen of met hele paddestoelen gewerkt en is niet getracht om de chemische structuur van daarin aanwezige stoffen met gezondheidsbevorderende werking te achterhalen. De aanduidingen van de werkzame stoffen zijn meestal niet nauwkeuriger dan een globale chemische categorie. Men spreekt dan bijvoorbeeld over polysacchariden, lectines, glycoproteïnen of terpenen. Dat de chemische karakterisatie niet gedetailleerder wordt weergegeven heeft vaak te maken met de complexe chemische structuur van deze stoffen.

Daarnaast wordt soms liever met de hele paddestoel of met extracten gewerkt, dan met de afzonderlijke chemische stoffen. In zulke gevallen zijn bijvoorbeeld meerdere stoffen in de paddestoel aanwezig die elkaars werking versterken. Borchers en collega's (10) geven in hun overzichtsartikel over de tumorwerende werking van paddestoelen daarvan een voorbeeld.

In hun voorbeeld ontstaat een kankergezwell (tumor) doordat erfelijk materiaal van een cel een mutatie ondergaat t.g.v. een chemische stof. Nadat het DNA van de cel beschadigd werd, ondergaat de cel stimuli die de cel aanzetten tot groei. Hierdoor worden gezwellen gevormd en zaaien de kankercellen zich uit. Er zijn verschillende stoffen aanwezig in paddestoelen die in dit proces in kunnen grijpen. Sommige stoffen in paddestoelen kunnen voorkomen dat de chemische stof die de mutatie veroorzaakt de kans krijgt om het erfelijk materiaal te beschadigen. Antioxidanten uit paddestoelen (maar ook uit groenten en fruit) reageren direct met de gifstof. Andere stoffen in paddestoelen zorgen er voor dat chemische stoffen ontgift worden doordat de werking van ontgiftende enzymen in de cellen van het lichaam wordt versterkt.

Daarnaast bevatten paddestoelen stoffen die de uitgroei van tumoren kunnen beïnvloeden. Sommige stoffen in paddestoelen kunnen het immuunsysteem zo stimuleren dat dit de tumor kan aanvallen en haar groei kan afremmen. Weer andere stoffen werken als een vergif dat toxische werking op kankercellen heeft. De cellen van ons lichaam hebben een soort self-destruction knopje in ons erfelijk materiaal. Als dit knopje wordt ingedrukt, gaat de cel zichzelf ten gronde richten. Dit proces wordt in de biologie “geprogrammeerde celdood” of apoptosis genoemd. Sommige stoffen uit paddestoelen kunnen er voor zorgen dat dit knopje geactiveerd wordt.

Nog andere stoffen remmen de vorming van bloedvaten (angiogenese). Als een tumor groeit, moeten bloedvaten in de tumor worden aangelegd om te voorkomen dat de tumorcellen door gebrek aan voeding niet meer kunnen groeien. Stoffen die ingrijpen op de angiogenese kunnen er voor zorgen dat de vorming van bloedvaten verhinderd wordt, zodat tumoren minder goed kunnen uitgroeien.

De onderzoekers Wasser en Weis (108) noemen in hun overzicht van stoffen met medicinale werking die in paddestoelen voorkomen een hele reeks met gezondheidseffecten, zoals de reeds genoemde antitumor werking, beschermende werking tegen hart en vaatziekten, bescherming tegen een hoog cholesterolgehalte, een remmende werking op het ontstaan van diabetes, een beschermende werking tegen leverbeschadigingen en een remmende werking op het ontstaan van infecties met virussen, bacteriën of parasieten.

Er komt een breed scala aan stoffen met geneeskrachtige werking in paddestoelen voor. Hieronder worden enkele van de best bestudeerde groepen besproken, maar dit overzicht is zeker niet volledig.

4.2.2 Glucanen

Een belangrijke groep gezondheidsbevorderende stoffen in paddestoelen zijn de glucanen. Glucanen zijn vezels die bestaan uit onderling verbonden suikermolekulen (glucose). In de paddestoelen zijn de glucanen te vinden als onderdeel van de celwand van de schimmelcellen. Naast schimmels bevatten bijvoorbeeld ook granen glucanen. Daar staan ze bekend als voedingsvezels.

De glucanen uit schimmels verschillen van de glucanen uit granen doordat de suikermoleculen op een andere manier aan elkaar verbonden zijn. Door hun speciale structuur zijn glucanen uit schimmels in staat om de werking van het immuunsysteem te beïnvloeden. Het immuunsysteem is bij de meeste mensen bekend als de witte bloedlichaampjes. De witte bloedlichaampjes zijn echter niet allemaal hetzelfde; ze zijn onder te verdelen in een aantal groepen. Sommige van die groepen zijn in staat om bijvoorbeeld bacteriën of virussen aan te vallen en te verteren. Weer andere groepen zijn betrokken bij de sturing van deze agressieve cellen. De verschillende groepen witte bloedlichaampjes werken dus samen om een immuunrespons op te bouwen. Als er iets mis gaat in deze samenwerking, kunnen auto-immuunziekten ontstaan. In dat geval richt het immuunsysteem zijn agressie tegen het eigen lichaam. Rheuma is een voorbeeld van een dergelijke auto-immuunziekte. De samenwerking tussen de verschillende groepen witte bloedlichaampjes krijgt gestalte doordat ze met elkaar kunnen communiceren middels hormoonachtige stoffen; de verschillende interleukinen. Grofweg gezegd; als een wit bloedlichaampje in contact komt met een voor hem bestemd interleukine, komt hij in actie.

Glucanen uit schimmels kunnen het immuunsysteem beïnvloeden doordat zij door hun specifieke ruimtelijke structuur kunnen binden aan receptor-molekulen op het oppervlak van specifieke groepen witte bloedlichaampjes. Bij binding van het glucaan, gaat het witte bloedlichaampje bijvoorbeeld een interleukine uitscheiden en zet hij daardoor het immuunsysteem aan tot een reactie (zie bijv. 9, 11 of 67). Met schimmelglucanen is het dus mogelijk om de werking van het immuunsysteem te sturen. De afgelopen decennia zijn onderzoeker bezig geweest om uit te zoeken wat de mogelijkheden zijn. Een van de mogelijkheden betreft het beïnvloeden van het immuunsysteem met glucanen bij therapiën tegen kanker (10; 23, 72, 85, 88; 107).

Glucanen hebben niet alleen een effect op kanker. In diverse dierproeven en bij mensen wordt melding gemaakt van remmende effecten van glucanen uit *Agaricus blazei* (46) en *Grifola frondosa* (53) op de verschijnselen van diabetes. Diabetes is bekend als suikerziekte. Bij iemand met diabetes kan de glucose niet in de cel worden opgenomen. Hierdoor zal het bloedsuikergehalte stijgen. Op grond van de onderliggende oorzaak kan men diabetes indelen in twee typen; 1 en 2. Bij diabetes mellitus type 1 wordt de ziekte veroorzaakt doordat de eilandjes van Langerhans in de alveesklier geen insuline kunnen maken. Vroeger heette deze vorm van diabetes ook wel jeugddiabetes, omdat de aandoening zich meestal op jeugdige leeftijd openbaart. Dit type diabetes komt voor bij ongeveer zes op de duizend mensen, dat is

0,6% van de Nederlandse bevolking. Bij diabetes mellitus type 2 maakt het lichaam wel insuline, maar de glucose kan toch niet in de cel worden opgenomen. De lichaamscellen zijn minder gevoelig voor insuline. Daardoor kan de glucose de cel niet in. Deze vorm van diabetes komt vooral voor bij mensen die veel te zwaar zijn en openbaart zich meestal pas op oudere leeftijd, gewoonlijk boven de 40 jaar. Type 2 diabetes komt voor bij 1,5 tot 2% van de Nederlandse bevolking. Er zijn onderzoekers die een relatie zien tussen de verschijnselen van metabool syndroom en een verstoorde werking van het immuunsysteem (21, 52, 81, 82).

4.2.3 Antioxidanten

Antioxidanten zijn in staat om vrije radicalen (bijvoorbeeld reactieve zuurstofdeeltjes) te neutraliseren. Het molecuul doet dit door met de radicalen te reageren, waardoor ze onschadelijk worden. Radicalen zijn schadelijk doordat ze heel gemakkelijk reacties aan kunnen gaan met bijvoorbeeld het erfelijk materiaal in een cel (DNA). Dat kan leiden tot de ontregeling van de celdeling en dus tot kanker, of tot andere beschadigingen. Vitamine C is een voorbeeld van een bekende antioxidant.

4.2.4 Antibiotica.

Antibiotica zijn organische stoffen die de groei van micro-organismen remmen. Schimmels hebben de belangrijkste antibiotica voortgebracht. Antibiotica vormen een vrij diverse groep met stoffen. In eetbare paddestoelen lijken terpenen de belangrijkste groep te vormen.

4.3 Gezondheidsbevorderende effecten per paddestoelensort.

4.3.1 Shii take (*Lentinula edodes*).

Shii take is waarschijnlijk na champignon en oesterzwam de enige paddestoel die in Nederland op wat grotere schaal geteeld wordt. In het Verre Oosten is shiitake een uitermate populaire paddestoel. Uit shiitake zijn stoffen geïsoleerd die de werking van het immuunsysteem op positieve manier beïnvloeden. In 1969 hebben Ikekawa en collega's aangetoond dat een waterig extract van shiitake paddestoelen in staat was om de groei van tumoren die in muizen waren geïmplant te remmen (33). Chihara en collega's (14) isoleerden een polysaccharide uit shiitake en noemden de stof lentinan. Sinds de ontdekking van lentinan zijn iets meer dan 300 onderzoeken uitgevoerd met lentinan als onderwerp. Lentinan is een glucaan en bereikt haar tumor-remmende werking doordat deze stof de werking van het immuunsysteem versterkt. Lentinan doet dat door de chemische communicatie (met hormoonachtige stoffen) tussen de verschillende celtypen van het immuunsysteem te verbeteren, waardoor een betere immunerespons tot stand komt. Een uitgebreid overzicht van de gedetailleerde werkingsmechanismen van lentinan wordt gegeven in hoofdstuk 6 van de studie door Smith en collega's (89). Lentinan kan naast chemotherapie als geneesmiddel worden ingezet bij de behandeling van mensen met kanker. Taguchi (95) heeft in een onderzoek met patiënten met vergevorderde stadia van maagkanker aangetoond dat een combinatie van chemotherapie in combinatie met een behandeling met lentinan in een langere overleving van de patient resulteert. Bij een behandeling met lentinan wordt de stof geïnjecteerd bij patiënten.

Frank en collega's (20) onderzochten het effect van toediening van shiitake aan het dieet op het ontstaan van kanker in de dikke darm van ratten. Het ging daarbij dus niet om een uit paddestoelen gezuiverde stof, maar om de hele paddestoel. Zwangere ratten werden in drie groepen verdeeld. Een groep kreeg geen shiitake te eten, een groep kreeg 1% shiitake in het dieet en een groep kreeg 4% shiitake in het dieet. De jonge ratjes die geboren werden kregen hetzelfde dieet te eten als hun moeder. De mannetjesratten onder de geboren ratjes werden behandeld met een chemische stof die kanker in de dikke darm veroorzaakt. Vervolgens werd gekeken wat het effect was van de toevoeging van shiitake aan het dieet op het ontstaan van kanker. De onderzoekers vonden dat bij langdurige consumptie van 1% shiitake in het dieet t.o.v. de controlegroep iets meer kanker voorkwam in de dikke darm en dat bij langdurige consumptie van 4% shiitake de vorming van kanker minder voorkwam.

In eerdere onderzoeken waarin shiitake of extract uit shiitake gevoed werd aan muizen werd chemisch geïnduceerde maagkanker (91) en chemisch geïnduceerd blaaskanker (59) voorkomen en werd de mate

waarin erfelijk materiaal in het beenmerg beschadigd werd door een chemische stof verminderd (65, 93). Samenvattend is vooral gekeken naar het gebruik van lentinan als geneesmiddel. In de literatuur zijn geen onderzoeken gevonden waarin gekeken wordt in hoeverre consumptie van shiitake door mensen effect heeft op het risico van het krijgen van een ernstige ziekte zoals kanker.

Naast lentinan zijn andere polysacchariden uit shiitake geïsoleerd met medicinale werking. Het polysaccharide LEM (*Lentinus edodes* mycelium) wordt uit shiitake mycelium (niet uit paddestoelen) geïsoleerd en heeft net als lentinan een versterkende werking op het immuunsysteem. In een klinisch onderzoek met 40 patiënten met chronische hepatitis B verbeterde LEM het functioneren van de lever van de patiënten en reduceerde het de virusinfectie (4). Er is tevens onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om LEM als geneesmiddel in te zetten bij de behandeling van AIDS. LEM heeft in *in vitro* studies laten zien dat het de vermeerdering van het virus kan remmen en dat het de werking van AZT (een medicijn dat momenteel gebruikt wordt in de behandeling van AIDS) kan versterken (100). Daarnaast lijkt het de infectie van gekweekte menselijke cellen te remmen (39).

Een totaal andere stof die in shiitake voorkomt is eritadenine. Eritadenine heeft effect op het gehalte aan cholesterol en lipiden in het bloed. Een te hoog cholesterolgehalte in het bloed is één van de belangrijkste risico-factoren in het ontstaan van hart- en vaatziekten. Cholesterol is een vetachtige stof die gebonden aan eiwitten in het bloed wordt getransporteerd van en naar de lichaamscellen. Er worden twee typen combinaties van cholesterol met eiwit onderscheiden; low density lipoproteïne cholesterol (LDL) en high density lipoproteïne cholesterol (HDL). Met name een te hoge concentratie van LDL cholesterol wordt als een risicofactor gezien. Mensen krijgen dagelijks ongeveer 300 tot 500 mg cholesterol binnen via het voedsel, terwijl ongeveer 700 tot 900 mg door de verschillende organen van het lichaam wordt geproduceerd (101). Eritadenine werd ontdekt toen bleek dat toevoeging van shiitake paddestoelen aan het dieet van ratten een cholesterolverlagend effect had (98). De voor het cholesterolverlagend effect verantwoordelijke stof werd vervolgens door Chibata en collega's (13) en Rokujo en collega's (84) geïdentificeerd en uiteindelijk eritadenine genoemd. Sindsdien zijn er ongeveer 40 onderzoeken uitgevoerd naar het werkingsmechanisme van eritadenine. Deze onderzoeken zijn voor het overgrote deel uitgevoerd in dierproeven. Hoewel in veel van deze onderzoeken wordt gezinspeeld op de waarschijnlijk gunstige effecten van shiitake op het cholesterolgehalte van mensen, is geen onderzoek bekend waarin het effect van de consumptie van shiitake door mensen op hun cholesterolgehalte daadwerkelijk gemeten is. Het is daardoor nog niet mogelijk om aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) te voldoen. In een bijzonder klein aantal mensen treden bij de consumptie van shiitake allergische reacties op, resulterend in huiduitslag (73, 69). De huidslag volgt bij de mensen die er gevoelig voor zijn op de consumptie van rauwe of halfgare shiitake. Ernstiger is de melding van voedselallergie die door Levy en collega's (64) wordt gedaan. Deze waarnemingen kwamen voort uit een studie bedoeld om de cholesterolverlagende effecten van de consumptie van shiitake bij mensen te meten. Echter 17 van de 49 deelnemers trokken zich voortijdig terug uit de proef vanwege huiduitslag en buikpijn. Om de allergie te bestuderen consumeerden 10 proefpersonen gedurende 10 weken dagelijks 4 gram shiitake poeder. Na drie en zes maanden werd dit herhaald. Vier deelnemers aan de proef ontwikkelden allergie verschijnselen, in de vorm van eosinofilie (toename van een groep bloedcellen die met eosine is te kleuren). Twee van de vier hadden daarnaast buikpijnverschijnselen.

4.3.2 Oesterzwammen (*Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus sapidus*, *Pleurotus citrinopileatus*).

Oesterzwammen zijn na champignon waarschijnlijk de meest geteelde paddestoelen in Europa. In de wetenschappelijke literatuur vindt men artikelen over cholesterolverlagende effecten van oesterzwammen, over kankerremmende effecten en over bloedstolling remmende effecten.

Met betrekking tot cholesterolverlagende effecten werden iets meer dan 30 artikelen gevonden. De cholesterolverlagende effecten lijken voor een groot deel samen te hangen met de aanwezigheid van statines in oesterzwammen. Statines (Lovastatine of Mevinoline) zijn stoffen die ingrijpen op de productie van cholesterol door het lichaam. Dat doen zij door een cruciaal enzym in de aanmaak van cholesterol te remmen in haar werking. Statines worden door de huisarts als medicijn voorgeschreven. Gunde-Cimerman en collega's (24) beschreven de productie van lovastatine door oesterzwammycelium in vloeistofkweekjes. Enkele jaren later beschreef dezelfde auteur de aanwezigheid van lovastatine in de paddestoelen van de

oesterzwam (25). De concentratie lovastatine in oesterzwammen was omstreeks 2 mg/g droge stof; hetgeen overeenkomt met ongeveer 0.1 mg/g versgewicht. Een portie van 100 g oesterzwammen zou dan 10 mg lovastatine bevatten. Dat is een concentratie die zeer waarschijnlijk een effect heeft bij consumptie. Bobek en collega's (6) bestudeerden het effect van toevoeging van oesterzwammen in het dieet op het cholesterolgehalte van ratten die erfelijk met een te hoog cholesterolgehalte waren belast. Men gebruikte daarvoor 4% gedroogde oesterzwammen in een dieet met 1% cholesterol. In vergelijking met een controlegroep met ratten die i.p.v. gedroogde oesterzwammen cellulosevezels in hun dieet hadden gekregen was na 7 weken het cholesterolgehalte bijna 40% verlaagd. Het ging daarbij vooral om een verlaging van LDL-cholesterol. Sinds die tijd heeft Bobek ruim 30 publicaties geschreven om het werkingsmechanisme van het cholesterolverlagend effect te onderbouwen. Telkens ging het daarbij om dierproeven in ratten, konijnen of hamsters. Volgens Bobek en zijn collega's is het cholesterolverlagend effect van de consumptie van oesterzwammen in zijn proefdieren enerzijds te wijten aan de remming van de cholesterolproductie door het lichaam en anderzijds een versnelde verwijdering van LDL cholesterol uit het bloed door de lever. Deze effecten zouden te wijten kunnen zijn aan het lovastatine uit de oesterzwammen. Voedingsvezels uit oesterzwammen zouden een extra rol kunnen spelen doordat de lever via de productie van gal zich beter van het cholesterol zou kunnen ontdoen (8). De resultaten van Bobek en zijn collega's zijn bevestigd door Hossain en collega's (27), eveneens in proeven met ratten met een erfelijke aanleg voor een te hoog cholesterolgehalte. Studies met mensen hebben met betrekking tot dit onderwerp nog niet plaatsgevonden.

Ook oesterzwammen bevatten glucanen. Kurashige en collega's (59) toonden aan dat oesterzwammen in het dieet van muizen, het ontstaan van chemisch geïnduceerde blaaskanker konden remmen. Slechts 13 van de 20 muizen (65.0%) ontwikkelden blaaskanker terwijl in de controlegroep alle 10 muizen blaaskanker ontwikkelden. Groepen cellen van het immuunsysteem bleken actiever te zijn in de met oesterzwammen gevoede muizen. Bobek en collega's (5) toonden aan dat oesterzwam in het dieet van ratten in staat was om het ontstaan van chemisch-geïnduceerde dikke darm kanker te remmen. Dit werkte het beste indien de ratten al oesterzwammen in hun dieet hadden voordat de kankervorming met chemicaliën werd geïnduceerd. Indien de oesterzwammen pas na de inductie van kanker aan het dieet werden toegevoegd, was het effect veel minder duidelijk. Rout en collega's (86) isoleerden uit oesterzwammen (*Pleurotus florida*) glucanen en analyseerden de chemische structuur. Met de gezuiverde glucanen bleken zij in staat om in *in vitro* kweekjes van cellen van het immuunsysteem een hogere activiteit van deze cellen te meten, zij het bij een relatief hoge dosis.

Gezuiverde glucanen uit oesterzwam (Pleuran) kunnen de effecten van colitis ulcerosa aanzienlijk (tot meer dan 60%) dempen (7, 75). Colitis ulcerosa is een chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm. De ziekte komt alleen in de dikke darm voor. De oorzaak van colitis ulcerosa is niet bekend, het kan bij ratten experimenteel worden opgewekt door azijnzuur in de dikke darm te spuiten. Het mechanisme waarlangs de glucanen de ontstekingsreactie kunnen remmen is niet helemaal duidelijk.

Choi & Shin (15) isoleerden uit oesterzwammen een eiwitafbrekend enzym dat een rol zou kunnen spelen in de bestrijding van trombose. Trombose is het ontstaan van bloedstolsels, zonder dat er sprake is van een bloeding. Trombose heeft tot gevolg dat het bloedvat (een ader of een slagader) ter plaatse, of verderop in de bloedcirculatie, geheel of ten dele wordt afgesloten. Trombose ontstaat dus doordat op het verkeerde moment en op de verkeerde plaats bloedstolling plaatsvindt. Dit kan allerlei onplezierige consequenties hebben. Het enzym dat Choi en Shin (15) hebben gezuiverd zou mogelijk een rol kunnen spelen bij het voorkomen of behandelen van trombose. Of het die rol ook daadwerkelijk zou kunnen vervullen is echter nooit in dierproeven of bij mensen getest.

Hoewel in veel van deze onderzoeken wordt gezinspeeld op de waarschijnlijk gunstige effecten van oesterzwamconsumptie op het cholesterolgehalte van mensen, is geen onderzoek bekend waarin zo'n effect daadwerkelijk bij mensen is vastgesteld. Hetzelfde geldt voor kankerremmende effecten. Het is daardoor ook voor oesterzwam nog niet mogelijk om aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) te voldoen.

Ook voor gele oesterzwam (*Pleurotus citrinopileatus*) worden potentieel gezondheidsbevorderende effecten gemeld. Hu en collega's (29) melden dat extracten uit gele oesterzwam een cholesterolverlagend effect hadden op hamsterratten met een hoog cholesterolgehalte in het bloed. Daarnaast melden zij de aanwezigheid van antioxidanten in deze extracten.

In een ander onderzoek melden Hu en collega's (30) remmende effecten van polysacchariden uit het kweekvocht van mycelium van de gele oesterzwam op de verschijnselen van diabetes. Dit werd getest door bij ratten diabetes op te wekken middels behandeling met chemische stoffen. Toevoeging van de polysacchariden aan het voedsel van deze ratten, verbeterde de productie van insuline in de ratten en zorgde voor een lager bloedsuikergehalte.

Wang en collega's (104) tenslotte, melden dat extracten uit paddestoelen en mycelium van de gele oesterzwam een beschermend effect uitoefenen op erfelijk materiaal (DNA). Dit hebben zij getest door bacteriën te mengen met mutagene stoffen. Deze stoffen beschadigen het DNA van de bacteriën. De mate van beschadiging kan worden afgeleid aan de hand van het aantal bacteriën dat de test overleeft. Of deze gezondheidsbevorderende effecten ook bij mensen na consumptie van gele oesterzwammen optreden is nooit getest.

4.3.3 Amandelpaddestoel (*Agaricus brasiliensis*, *Agaricus blazei* en *Agaricus subrufescens*).

De amandelpaddestoel wordt slechts op zeer beperkte schaal geteeld in Nederland. De amandelpaddestoel is door meerdere wetenschappers als soort beschreven, met als gevolg dat momenteel 3 wetenschappelijke namen in gebruik zijn voor in wezen dezelfde paddestoelsoort (44, 74). De amandelpaddestoel staat onder de naam *Agaricus blazei* sterk in de belangstelling vanwege haar faam met betrekking tot kankerremmende eigenschappen. In Brazilië zijn vele bedrijven begonnen met het commercialiseren van de gedroogde paddestoelen voor de export. De medicinale eigenschappen van deze paddestoel werden/worden daarbij op onethische wijze vermarkt en vanwege commerciële belangen bestaat er onenigheid over onder welke naam deze paddestoel bekend hoort te zijn (17).

Indien de 3 hierboven gebruikte wetenschappelijk namen worden gebruikt, worden 107 wetenschappelijke artikelen gevonden die vanaf 1984 zijn gepubliceerd. Een groot gedeelte van deze artikelen behandelen de kankerwerende eigenschappen van deze paddestoel. Vrijwel alle studies op dit terrein maken gebruik van extracten uit mycelium i.p.v. de hele paddestoel. Deze extracten zijn in staat om de werking van het immuunsysteem te beïnvloeden (3, 43, 55, 76, 112). Een aantal artikelen beschrijven een remmend effect op kanker (38, 61, 78, 97). Deze remming wordt waarschijnlijk bereikt d.m.v. stimulatie van bepaalde celtypen van het immuunsysteem door glucanen, gevolgd door afsterving van kankercellen (3, 38, 58, 78). Daarnaast kan remming van de vorming van bloedvaten in de tumor (door de stoffen ergosterol en pyroglutamaat) een rol spelen bij de kankerremmende werking (48, 96). Extracten uit de paddestoel hebben *in vitro* een remmend effect op virusvermeerdering (90). Extract kan ook gebruikt worden om de werking van vaccins te verbeteren (12, 40).

De studie van Ahn en collega's (3) is de enige waarbij de effecten van extracten van amandelpaddestoel op mensen zijn uitgetest. Deze onderzoekers toonden aan dat extracten van amandelpaddestoel een rol kunnen spelen in de behandeling van kanker. Zij behandelden patiënten met ofwel baarmoederhalskanker of eierstokkanker met chemotherapie. Een deel van deze patiënten werd daarnaast driemaal daags behandeld met een amandelpaddestoel extract (ABMK; *Agaricus blazei* Murill Kyowa). Een ander deel van de patiënten werd met een placebo behandeld. De onderzoekers constateerden dat de activiteit van een bepaalde groep cellen van het immuunsysteem (natural killer cellen) hoger was bij de patiënten die met ABMK werden behandeld. Daarnaast bleek de groep met ABMK behandelde patiënten minder last te hebben van de neveneffecten van de chemotherapie (betere eetlust, minder slapeloosheid, minder misselijkheid en overgeven, minder last van depressies, minder last van een gevoel van lichamelijke zwakte, etc.). Een ander deel van deze artikelen behandelt de beschermende eigenschappen van deze paddestoel op het erfelijk materiaal (DNA, voor een overzicht zie 99). Middels deze bescherming van het erfelijk materiaal wordt een mogelijk eerste stap in het ontstaan van kanker geremd.

Kim en collega's (46) bestudeerden het effect van β -glucanen uit de amandelpaddestoel en enzymatische afbraakproducten van deze glucanen op diabetes. Hiervoor werden ratten gebruikt waarbij met een chemische stof diabetes werd veroorzaakt. Deze ratten werden in 3 groepen verdeeld; een controlegroep, een groep die gezuiverde β -glucanen aan het voedsel kreeg toegediend en een groep die afbraakproducten van de glucanen aan het voedsel kreeg toegediend. Deze drie groepen werden vergeleken met ratten die niet ziek waren gemaakt en die geen toevoegingen aan het voedsel kregen toegediend. Ten opzichte van de zieke controle hadden de zieke ratten met glucanen of afbraakproducten van de glucanen minder last van de verschijnselen van diabetes (gemeten als bloedsuikergehalte, cholesterolgehalte en insuline gehalte).

Het is zeer goed mogelijk dat consumptie van amandelpaddestoelen gunstige effecten heeft op de gezondheid van mensen. Ook voor amandelpaddestoel is echter geen onderzoek bekend waarin zo'n effect ook daadwerkelijk is vastgesteld. Dat voornamelijk met extracten i.p.v. de hele paddestoel wordt gewerkt in de onderzoeken is een extra complicerende factor. Voor amandelpaddestoel is het nog niet mogelijk om aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) te voldoen.

4.3.4 Pom Pom blanc, Pruikszwam of Apekop (*Hericium erinaceum*).

Pruikzwam, Apekop of Pom pom blanc is een zeer kleine teelt in Nederland. Ten opzichte van de overige eetbare paddestoelen is de productie erinacines kenmerkend. Erinacines stimuleren de synthese van "nerve growth factor" (NGF), een stof die de groei van zenuwcellen bevordert (42, 62). Shimbo en collega's (87) bestudeerden het effect van erinacine A op de productie van NGF in de hersenen van ratten. Ratten werden meteen na de geboorte gedurende 5 weken behandeld met erinacine A. Deze ratten vertoonden verhoogde hoeveelheden NGF in de hersenen.

Yang en collega's (110) rapporteren een cholesterolverlagend effect van een extract van kweekvloeistof van mycelium van apekop in ratten. Deze ratten werden gevoed met een cholesterol-rijk dieet. Indien het extract van de kweekvloeistof daar aan werd toegevoegd, daalde het totale cholesterol gehalte in het bloed van de ratten met ruim 32%. Het LDL cholesterol gehalte daalde met 45%.

Wang en collega's (103) toonden een remmend effect van een extract van paddestoelen van apekop op de ziekteverschijnselen van diabetes in ratten aan. Opmerkelijk is dat deze extracten geen polysacchariden bevatten, maar kleine moleculen zoals palmitinezuur. Daarnaast is apekop een goede bron van antioxidanten (70). Antioxidanten beschermen het lichaam tegen agressieve stoffen.

Samengevat meldt de wetenschappelijke literatuur alleen dat apekop een bron van farmaceutisch interessante stoffen. Dat is te weinig om aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) te voldoen. Maes en collega's (68) rapporteren wel een geval van een Nederlandse teler die allergische reacties in de vorm van huidproblemen opliep toen hij van de teelt van champignons overstapte op de teelt van apekop.

4.3.5 Mai take (*Grifola frondosa*).

Maitake is een bijzonder kleine teelt in Nederland. Maitake heeft in het Verre Oosten faam als medicinale paddestoel. Glucanen uit maitake worden verkocht onder de naam Grifolan en zijn in staat om bepaalde celtypen van het immuunsysteem in *in vitro* proefjes te activeren (1, 2; 35, 77). In dierproeven toonden Suzuki en collega's (94) aan dat het mogelijk was om door injectie van glucanen in muizen de aard van de immuunrespons op een lichaamsvreemd eiwit te beïnvloeden. Dit viel af te lezen aan het type antilichamen dat de muizen maakten op het eiwit en aan het type hormoonachtige stoffen waarmee de celtypen van het immuunsysteem met elkaar communiceren. Inoue en collega's (34) toonden in dierproeven met muizen met geïmplanteerde kankergezwellen aan dat door gebruik van glucanen, gezuiverd uit maitake, het mogelijk was om de aard van de immuunrespons te beïnvloeden; van een respons met antilichamen naar een respons met cellen die actief tumorcellen aanvallen. Kodama en collega's (50) hebben in 10 kankerpatiënten variërend in leeftijd van 46-84 jaar het effect van het gebruik van een extract uit maitake paddestoelen (fraction D) getest. De patiënten leden aan diverse vormen van kanker in een gevorderd stadium (longkanker, borstkanker, maagkanker, leverkanker, etc.). Het effect van toediening van extract via de mond werd gemeten a.h.v. van de aantallen van verschillende celtypen van het immuunsysteem in het bloed, de aanwezigheid van tumormarkers in het bloed en het aantal nieuwe uitzaaiingen. Bij 9 van de 10 patiënten werden geen nieuwe uitzaaiingen gevonden. Twee patiënten stierven tijdens de studie. Bij de overige patiënten steeg het aantal T cellen en Natural Killer cellen (NK-cellen), aangevend dat het immuunsysteem beter ging functioneren. Kodama en collega's (51) toonden aan dat de glucanen uit maitake ook in gezonde muizen een positief effect op de werking van het immuunsysteem hebben. Extracten uit maitake hebben niet alleen effecten op kanker. Yagishita en collega's (109) melden een cholesterolverlagend effect van extract uit maitake in ratten die op een hoog-cholesterol dieet werden gehouden. Zij vonden na toediening van het extract in het drinkwater een reductie van het cholesterolgehalte van 13%, terwijl in de controle groep het cholesterolgehalte een procent steeg. Het maitake extract was daarmee iets actiever dan het shiitake extract dat in dezelfde studie werd getest. Dit

cholesterolverlagend effect werd bevestigd door Kubo & Nanba (56) in een studie met ratten die op dieet met een te hoog cholesterolgehalte werden gehouden. Door 20% van het voedsel te vervangen door maitake werd het totale cholesterolgehalte in het bloed van de ratten met bijna de helft gereduceerd ten opzichte van de controlegroep. Het gehalte HDL-cholesterol (het goede cholesterol) bleef gelijk, waardoor de reductie voornamelijk werd veroorzaakt door een daling van het LDL-cholesterol (het slechte cholesterol).

Extracten uit maitake hebben ook effect op diabetes. Kubo & Nanda (57) hebben dit onderzocht in dierproeven met muizen die erfelijk belast waren met diabetes type II. Deze muizen kregen standaard 20% gedroogde maitake aan hun dieet toegevoegd. Na enige tijd op dit dieet geleefd te hebben werden de muizen onderworpen aan een glucose test. Hiervoor liet men de muizen 18 uur vasten, waarna de muizen druivensuiker werd gevoerd. Vervolgens werd de suikerspiegel in het bloed gevolgd gedurende 2 uur. De daaruit resulterende piek in het bloedsuikergehalte was bij de muizen op een maitake dieet ongeveer 25% kleiner dan die bij de controle muizen. In andere experimenten werd gevonden dat het insuline-gehalte van de muizen op een maitake-dieet lager was dan in de controle muizen, hetgeen er op zou kunnen wijzen dat de mate van insuline resistentie minder ernstig was in de maitake –gevoede muizen. Uit hun studies concluderen Kubo & Nanba (57) dat stoffen uit de maitake de insuline receptoren activeert. Deze gunstige werking op diabetes lijkt ook voor mensen op te gaan. Konno en collega's (54) hebben bij twee vrijwilligers met diabetes type II het effect van 500 mg tabletjes met maitake paddestoelen getest. In één patiënt werd diabetes type II behandeld met medicijnen. Naast deze medicijnen ging de man dagelijks twee tabletjes met maitake gebruiken. Het bloedsuikergehalte van de man normaliseerde. Na verloop van tijd werd de behandeling met medicijnen stopgezet en gebruikte de man nog uitsluitend twee tabletjes maitake per dag. Over een periode van een half jaar bleef het bloedsuikergehalte van de man normaal. Toen hij gedurende 2 weken geen maitake tabletten gebruikte steeg zijn bloedsuikergehalte weer. De tweede patiënt werd reeds 6 jaar behandeld met medicijnen voor diabetes type II. Toen zij naast haar medicijnen dagelijks 3 tabletten met maitake ging gebruiken, daalde haar bloedsuiker gehalte tot lagere waarden dan toen zij nog alleen haar medicijnen gebruikte. Konno en collega's (53) beschrijven dezelfde twee patiënten nogmaals en melden vergelijkbare effecten voor 3 andere diabetes type II patiënten. Grosso modo daalde bij de overige patiënten het bloedsuikergehalte met 30% in 2 tot 4 weken.

Ook voor maitake zijn de onderzoeken voor het overgrote deel uitgevoerd in dierproeven en met extracten i.p.v. de hele paddestoel. Voor maitake zijn op heel bescheiden schaal onderzoeken naar de effecten bij mensen uitgevoerd. Effecten bij de bestrijding van kanker en diabetes zijn aannemelijk gemaakt. Het is echter de vraag of deze onderzoeken methodologisch voldoende valide zijn uitgevoerd om aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) te voldoen.

4.3.6 Pio pino (*Agrocybe aegerita*).

Zhao en collega's (111) isoleerden een eiwit (een lectine) uit paddestoelen van Pio pino dat in staat was om in *in vitro* kweekjes kankercellen aan te zetten tot geprogrammeerde celdood. De groei van tumoren in muizen kon 80% gereduceerd worden indien de muizen om de andere dag 0.1 mg van het eiwit in de tumor geïnjecteerd kregen. Dit lectine wordt op dit moment nader onderzocht op bruikbaarheid. Verder zijn geen rapporten over gezondheidsbevorderende effecten van Pio pino gevonden.

4.3.7 Enokitake, Fluweelpootje, Winterpaddestoel (*Flammulina velutipes*).

Voor zover ons bekend wordt enokitake niet in Nederland geteeld. Enokitake is een van de meest populaire eetbare paddestoelen in China en Japan. Ook aan stoffen uit enokitake worden medicinale eigenschappen toegekend. Enokitake en daarvan afgeleide extracten kan de werking van het immuunsysteem beïnvloeden, en heeft daarnaast anti-tumor werking, anti-virale werking, anti-bacteriële en antischimmel werking en cholesterolverlagende activiteit (19, 31, 79, 105, 108,). De effecten op de werking aan het immuunsysteem zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan een eiwit dat in de paddestoelen voorkomt (FIP *five* genaamd, 49). Hsieh en collega's (28) hebben FIP *five* getest op het vermogen om het ontstaan van voedselallergiën te remmen. Voedsel-allergie ontstaat bij een afwijkende werking van het immuunsysteem. Twee groepen muizen werden allergisch gemaakt tegen een eiwit uit kippe-eieren. Een groep kreeg tijdens allergisch maken om de andere dag een oplossing van FIP *five* (0,2 mg/muis) te drinken. De andere groep diende als controle. Vervolgens werd een allergische reactie uitgelokt door de muizen eier-eiwit te eten te

geven. De groep die FIP *fvē* in het drinkwater had gehad, had veel minder last van allergieverschijnselen. Liu & Tsai (66) onderzochten in dierproeven of FIP *fvē* gebruikt kan worden om allergische reacties aan de luchtwegen te behandelen (bijvoorbeeld allergie tegen huisstofmijt). De resultaten van dit eerste onderzoek waren veelbelovend. Naast eiwitten lijken ook de voedingsvezel (waaronder bijvoorbeeld glucanen) in staat te zijn om de immuunrespons te sturen (80). Vezels uit enokitake lijken ook een cholesterolverlagend effect te kunnen bereiken in dierproeven. In vergelijking met ratten die cellulose vezels in hun dieet hadden, was het cholesterolgehalte in ratten met enokitake vezels in het dieet 25% lager (19).

De virus-remmende eigenschappen lijken met andere eiwitten uit enokitake samen te hangen. Enokitake bevat minstens 4 verschillende eiwitten die de vermeerdering van virussen kunnen remmen; flammulin (105), velutin (106), flammim en velin (113). Vooral velutin bleek effectief in het remmen van de vermeerdering van het HIV-virus. De antibacteriële- en antischimmelwerking komt waarschijnlijk voort uit de productie van antibiotica. Ishikawa en collega's (36, 37) isoleerden 4 sterk op elkaar lijkende antibiotica uit het kweekmedium van een myceliumkweek van enokitake.

Tot slot is in enokitake een eiwit aangetoond dat gebruikt zou kunnen worden middel tegen te hoge bloeddruk (47)

Samenvattend kan men zeggen dat het heel waarschijnlijk is dat consumptie van enokitake gunstige effecten heeft op de gezondheid van mensen. In case-control studies voor kankerpatiënten (zie § 4.1.3., 16, 26) wordt enokitake genoemd als één van de paddestoelen die de "overlevers" vaker aten dan de overledenen. Echter, de onderbouwing van de werking is nog niet verder gekomen dan *in vitro* experimenten en dierproeven. Het is daarmee allerm minst zeker dat aan de criteria die gehanteerd worden in de "Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren" (§ 3.2.) voldaan kan worden.

5 Conclusie

Gezien de huidige en toekomstige wet- en regelgeving met betrekking tot het voeren van gezondheidsclaims kan een inschatting worden gemaakt van de kans dat paddestoelen in de toekomst met succes een gezondheidsclaim kunnen voeren. Zowel de Gedragscode als de Gezondheidsraad leggen voor de onderbouwing van gezondheidsclaims veel nadruk op relevante wetenschappelijke gegevens die betrekking hebben op de mens. Voor de beoordeling van onderzoeken die m.b.t gezondheidseffecten bij mensen kunnen worden uitgevoerd, kent de Gezondheidsraad (adviserend orgaan van het Ministerie van VWS) de meeste waarde toe aan systematische overzichten van gerandomiseerd interventie-onderzoek. In afnemende mate wordt vervolgens waarde toegekend aan gerandomiseerd interventieonderzoek zelf, cohortonderzoek en case-control onderzoek. Ofwel vertaald in gewone mensentaal:

- Toedienen van het hele product aan een groep mensen en naar de effecten kijken op lange termijn. Een groep die een nepmiddel krijgt toegediend dient als controle.
- Volg een groep mensen langere tijd en kijk of het wel of niet optreden van een aandoening samenvalt met een bepaald eetpatroon (consumptie van het hele product).
- Vergelijk patiënten die de aandoening wel en niet hebben en meet allerlei lichaamswaarden en ga na wat eetpatroon is geweest.

Daarna volgt proefdieronderzoek en *in vitro* onderzoek. Methodologische kwaliteit kan deze volgorde echter doorkruisen. Gerandomiseerd interventieonderzoek dat slecht is uitgevoerd kan minder waardevol zijn dan bijvoorbeeld cohortonderzoek.

Als we vervolgens kijken welk type onderzoek we ter beschikking hebben voor de onderbouwing van de gezondheidsclaims van paddestoelen, zien we dat we beschikken over heel veel *in vitro* onderzoek en proefdieronderzoek en over slechts weinig onderzoek bij de mens. Het beschikbare onderzoek bij de mens (zie paragraaf 4.1.3.) betreft alleen maar case-control onderzoek. We ontberen dus nog de meest relevante onderzoeken die bij mensen gedaan kunnen worden om onze gezondheidsclaims te kunnen onderbouwen. Veel onderzoeken hebben betrekking op stoffen die uit paddestoelen geëxtraheerd kunnen worden en mogelijke in de toekomst als medicijn kunnen worden gebruikt. Echter, zoals hierboven reeds vermeld, een van de criteria voor de wetenschappelijke onderbouwing is dat de bewijsvoering betrekking moet hebben op een product of een productgroep. Alleen een onderbouwing voor de werking van een bestanddeel van een product (zoals een extract) is onvoldoende. Je weet dan immers niet of dit bestanddeel in voldoende mate in het voedingsmiddel zit om met een normale portie een betekenisvolle hoeveelheid van het werkzame ingrediënt binnen te krijgen. Je weet dan ook nog niet of het werkzame ingrediënt niet wordt aangetast door het spijsverteringskanaal. Als het werkzame ingrediënt het spijsverteringskanaal overleeft, weet je ook nog niet of het wel op die plek in het lichaam terecht komt waar het nodig is. Wat je verder ook niet weet is of er naast het werkzame ingrediënt geen andere stoffen in het voedsel zitten die de werking weer teniet doen. Het feit dat het onderzoek sterk op werkzame ingrediënten wordt gericht kan te maken hebben met de mogelijkheid om intellectueel eigendomsrechten op te bouwen. Op werkzame ingrediënten die voor medicinale doeleinden kunnen worden gebruikt, kunnen patenten worden verleend waarmee de financiering van een onderzoek kan worden terugverdiend. Patentering van een paddestoel die al in meerdere landen geteeld wordt is een stuk moeilijker.

De onderzoekers Brants & Jansen van TNO Kwaliteit van Leven hebben in 2005 in opdracht van AGF Promotie Nederland de voedingskundige betekenis van champignons en andere paddestoelen op een rij gezet en daarnaast een quick scan van de literatuur over de relatie tussen paddestoelen en gezondheid geïnventariseerd (met als trefwoorden “mushroom”, “cantharel”, “shiitake”, “health”, “diet”, “nutrition” en “review”). Ook zij vonden met betrekking tot de relatie tussen paddestoelenconsumptie en gezondheid weinig literatuur. Zij concludeerden dat een groot deel van de literatuur betrekking heeft op de farmacologische werking van bestanddelen van paddestoelen en dat slechts beperkte bewijslast gevonden kon worden voor een gezondheidsbevorderende werking van paddestoelen als onderdeel van de voeding. Samengevat kan worden gezegd dat, hoewel er een overweldigende hoeveelheid literatuur is om het vermoeden dat consumptie van paddestoelen gezondheidsbevorderende effecten heeft te staven, het meest relevante type onderzoek (nl. effect van paddestoelen in het dieet van mensen) nog ontbreekt om gezondheidsclaims voor paddestoelen met succes te verdedigen.

Volgens de huidige wet- en regelgeving wordt een gezondheidsclaim niet getoetst voordat een product met een dergelijke claim op de markt wordt gebracht. Het is dus mogelijk om paddestoelen met een gezondheidsclaim te gaan vermarkten. Als echter gevraagd wordt om de claim te onderbouwen als je product al op de markt is, is de kans dus groot dat voedingsdeskundigen de claim wegens gebrek aan onderbouwing afwijzen. Desalniettemin rapporteren Wasser & Weis (108) op basis van een wereldwijde inventarisatie commerciële producten op basis van Judas-oor (*Auricularia auricula-judae*), Maitake (*Grifola frondosa*), apekop (*Hericiium erinaceus*), shiitake (*Lentinula edodes*), oesterzwam (*Pleurotus ostreatus*), Fluweelpootje (*Flammulina velutipes*), en Amandelpaddestoel (*Agaricus blazei*) die als voedingssupplement met gezondheidsbevorderende werking worden verkocht. Het land van herkomst van deze commerciële producten wordt daarbij niet vermeld.

6 Gebruikte literatuur

1. Adachi Y., Ohno N. & Yadomae T. (1998) Activation of murine Kupffer cells by administration with gel-forming (1→3)-β-D-glucan from *Grifola frondosa*. *Biological and Pharmacological Bulletin* 21(3), pp 278-283.
2. Adachi Y., Okazaki M., Ohno N. & Yadomae T. (1994) Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1→3)-β-D-glucan, Grifolan (GRN) isolated from *Grifola frondosa*. *Biological and Pharmacological Bulletin* 17(12), pp 1554-1560.
3. Ahn W.S., Kim D.J., Chae G.T., Lee J.M., Bae S.M., Sin J.L., Kim Y.W., Namkoong S.-E. & Lee I.P. (2004) Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of amushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *International J of Gynecological Cancer* 14, pp. 589-594.
4. Amagase H. (1987) Treatment of hepatitis B patients with *Lentinus edodes* mycelia. In "New Trends in Peptic Ulcer and Chronic Hepatitis Part II. Chronic Hepatitis" Princeton, *Experta Medica* pp 316-321.
5. Bobek P., Galbavy S. & Ozdin L. (1998b) Effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) on pathological changes in dimethylhydrazine- induced rat colon cancer. *Oncology Reports* 5, pp 727-730.
6. Bobek P., Ginter E., Jurcovicova M. & Kuniak L. (1991) Cholesterol-lowering effect of the mushroom *Pleurotus ostreatus* in hereditary hypercholesterolemic rats. *Annals of Nutrition and Metabolism* 35, pp 191-195.
7. Bobek P., Nosalova V. & Cerna S. (2001) Effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in diet or drinking fluid on colitis in rats. *Nahrung/Food* 45(5), pp 360-363.
8. Bobek P., Ozdin L. & Galbavy S. (1998a) Dose- and time-dependent hypocholesterolemic effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in rats. *Nutrition* 14(3), pp 282-286.
9. Bohn J.A. & BeMiller J.N. (1995) (1→3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers* 28, pp 3-14.
10. Borchers A.T., Keen C.L. & Gershwin M.E. (2004) Mushrooms, tumors and immunity: an update. *Experimental Biology and Medicine* 229, pp 393-406.
11. Brown G.D. & Gordon S. (2005) Immune recognition of fungal β-glucans. *Cellular Microbiology* 7(4), pp. 471-479.
12. Chen L., Shao H.J. & Su Y.B. (2004) Coimmunization of *Agaricus blazei* Murill extract with hepatitis B virus core protein through DNA vaccine enhances cellular and humoral immune responses. *International Immunopharmacology* 4, pp. 403-409.
13. Chibata I., Okumura K., Takeyama S. & Kotera K. (1969) Lentinacin: a new hypolipidemic substance in *Lentinus edodes*. *Experientia* 25, pp. 1237-1238.
14. Chihara G., Hamuro J., Maeda Y., Arai Y. & Fukuoka F. (1970) Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially Lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.), Sing., an edible mushroom. *Cancer Research* 30, pp. 2776-2781.
15. Choi H-S. & Shin H-H. (1998) Purification and partial characterization of a fibrinolytic protease in *Pleurotus ostreatus*. *Mycologia* 90(4), pp 674-679.
16. Darmadi I., Horie Y., Wahlqvist M.L., Kouris-Blazos A., Horie K., Sugase K. & Wattanapenpaiboon N. (2000) Food and nutrient intakes and overall survival of elderly Japanese. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 9(1), pp 7-11.
17. Dias S.E., Abe C. & Schwan R.F. (2004) Truths and myths about the mushroom *Agaricus blazei*. *Sci. Agric. (Piracicaba, Braz.)* 61(5), pp 545-549.
18. EG (2005) Verordening (EG) Nr. .../2005 van het Europees Parlement en de Raad van inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen. U kunt de ontwerptekst downloaden van http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/claims/common_position05_nl.pdf
19. Fukushima M., Ohashi T., Fujiwara Y., Sonoyama K. & Nakano M. (2001) Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Experimental Biology and Medicine* 226, pp. 758-765.

20. Frank J.A., Xiao R., Yu S., Ferguson M., Hennings L.J., Simson P.M., Ronis M.J.J., Fang N., Badger T.M. & Simmen F.A. (2006) Effect of Shiitake mushroom dose on colon tumorigenesis in azoxymethane –treated male Sprague-Dawley rats. *Nutrition Research* 26, pp 138-145.
21. Fröhlich M., Imhof A., Berg G., Hutchinson W.L., Pepys M.B., Boeing H., Muche R., Brenner H. & Koenig W. (2000) Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 23(12), pp 1835-1839.
22. Gezondheidsraad (2003) Voedingsmiddelen en – supplementen met claims over gezondheidseffecten. Den Haag; publicatie nr 2003/09. U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.
23. Gu Y-H. & Leonard J. (2006) In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncology reports* 15, pp. 417-423.
24. Gunde-Cimerman N., Friedrich J., Cimerman A. & Benicki N. (1993) Screening fungi for the production of an inhibitor of HMG-CoA reductase: Production of mevinolin by the fungi of the genus *Pleurotus*. *FEMS Microbiology Letters* 111, pp 203-206.
25. Gunde-Cimerman N. & Cimerman A. (1995) *Pleurotus* fruiting bodies contain the inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase Lovastatin. *Experimental Mycology* 19(1), pp 1-6.
26. Hara M., Hanaoka T., Kobayashi M., Otani T., Adachi H.Y., Montani A., Natsukawa S., Shaura K., Koizumi Y., Kasuga Y., Matsuzawa T., Ikekawa T., Sasaki S & Tsugane S. (2003) Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutrition & Cancer* 46(2), pp. 138-147.
27. Hossain S., Hashimoto M., Choudbury E.K., Alam N., Hussain S., Hasan M., Choudbury S.K. & Mahmud I. (2003) Dietary mushroom (*Pleurotus ostreatus*) ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolaemic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 30, pp. 470-475.
28. Hsieh K-Y., Hsu C.I., Lin J.Y., Tsai C.C. & Lin R.H. (2003) Oral administration of an edible mushroom derived protein inhibits the development of food-allergic reactions in mice. *Clinical and Experimental Allergy* 33, pp. 1595-1602.
29. Hu S.H., Liang Z.C., Chia Y.C., Lien J.L., Chen K.S. Lee M.Y. & Wang J.C. (2006a) Antihyperlipidemic and antioxidant effects of extracts from *Pleurotus citrinopileatus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54, pp 2103-2110.
30. Hu S-H., Wang J-C., Lien J-L., Liaw E-T. & Lee M-Y. (2006b) Antihyperglycemic effect of polysaccharide from fermented broth of *Pleurotus citrinopileatus*. *Applied Microbiology and Biotechnology* 70, pp. 107-113.
31. Ikekawa T. (1995) Enokitake, *Flammulina velutipes*: antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Food Reviews International* 11, pp. 203-206.
32. Ikekawa T. (2005) Cancer risk reduction by intake of mushrooms and clinical studies on EEM. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 7 (3), p. 347.
33. Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y., Nankinishi M. & Fukuoka F. (1969) Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research* 29, pp. 734-735.
34. Inoue A., Kodama N. & Nanba H. (2002) Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biological and Pharmacological Bulletin* 25(4), pp. 536-540.
35. Ishibashi K., Miura N.N., Adachi Y., Ohno N. & Yadomae T. (2001) Relationship between solubility of Grifolan, a fungal 1,3- β -D-glucan and production of tumor necrosis factor by macrophages *in vitro*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 65(9), pp 1993-2000.
36. Ishikawa N.K., Yamaji K., Tahara S., Fukushi Y. & Takahashi K. (2000) Highly oxidized cuparene-type sesquiterpenes from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. *Phytochemistry* 54, pp. 777-782.
37. Ishikawa N.K., Fukushi Y., Yamaji K., Tahara S. & Takahashi K. (2001) Antimicrobial cuparene-type sesquiterpenes Enokipodisin C and D, from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. *Journal of Natural Products* 64, pp. 932-934.
38. Ito H., Shimura K., Itoh H. & Kawade M. (1997) Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) "Himematsutake" and its

- mechanisms in tumor bearing mice. *Anticancer Research* 17, pp. 277-284.
39. Izuka C. (1990) Antiviral composition extracts from basidiomycetes. European Patent Application EP 464,311.
 40. Jennemann R., Bauer B.L., Bertalanffy H., Selmer T. & Wiegandt H. (1999) Basidiolipids from *Agaricus* are novel immune adjuvants. *Immunobiology* 200(2), pp. 277-289.
 41. KAG (2003) Leidraad Code voor de Aanprijzing van Gezondheidsproducten. Amsterdam, Keuringsraad KOAG/KAG, zie <http://www.koagkag.nl/>
 42. Kawagishi H., Shimada A., Hosokawa S., Mori H., Sakamoto H., Ishiguro Y., Sakemi S., Bordner J., Kojima N. & Furukawa S. (1996) Erinacines E, F, and G, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters* 37 (41), pp. 7399-7402.
 43. Kawamura M., Kasai H., He L., Deng X., Yamashita A, Terunuma H. et al. (2005) Antithetical effects of hemicellulase treated *Agaricus blazei* on the maturation of murine bone-marrow-derived dendritic cells. *Immunology* 114, pp. 397-409.
 44. Kerrigan R.W. (2005) *Agaricus subrufescens*, a cultivated edible and medicinal mushroom and its synonyms. *Mycologia* 97(1), pp 12-24.
 45. Kim H-J., Chang W-K., Kim M.K., Lee S.S. & Choi B.Y. (2001) Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. *International Journal of Cancer* 97(4), pp. 531-535.
 46. Kim Y-W, Kim K-H., Choi H-J. & Lee D-S. (2005) Antidiabetic activity of β -glucans and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Agaricus blazei*. *Biotechnology Letters* 27, pp 483-487.
 47. Kim J.M., Ra K.S., Noh D.O. & Suh H.J. (2002) Optimization of submerged culture conditions for the production of angiotensin converting enzyme inhibitor from *Flammulina velutipes*. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 29, pp. 292-295.
 48. Kimura Y., Kido T., Takaku T., Sumiyoshi M. & Baba K. (2004) Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Science* 95, pp. 758-764.
 49. Ko J.L., Hsu C.I., Lin R.H., Kao C.L. & Lin J.Y. (1995) A new fungal immunomodulatory protein, FIP-*five* isolated from the edible mushroom *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence. *European Journal of Biochemistry* 228, pp. 244-249.
 50. Kodama N., Komuta K. & Nanba H. (2003) Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *Journal of Medicinal Food* 6(4), pp 371-377.
 51. Kodama N., Murata Y. & Nanba H. (2004) Administration of a polysaccharide from *Grifola frondosa* stimulates immune function of normal mice. *Journal of Medicinal Food* 7(2), pp 141-145.
 52. Kolb H. & Mandrup-Poulsen T. (2005) An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 48, pp. 1038-1050.
 53. Konno S., Aynehchi S., Dolin D.J. Schwartz A.M., Choudhury M.S. & Tazaki H. (2002) Anticancer and hypoglycemic effects of polysaccharides in edible and medicinal maitake mushroom [*Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) S. F. Gray]. *International Journal of Medicinal Mushrooms*.
 54. Konno S., Tortorelis D.G., Fullerton S.A., Samadi A.A., Hettiarachchi J. & Tazaki H. (2001) A possible hypoglycaemic effect of maitake mushroom on type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 18, pp. 1010.
 55. Kozuka M., Oyama M., Tokuda H., Nishino H. & Lee K-H. (2005) Cancer Preventive Agents 3. Antitumor Promoting Effects of *Agaricus blazei*. *Pharmaceutical Biology* 43(6), pp. 568-572.
 56. Kubo K. & Nanba H. (1996) The effect of Maitake mushrooms on liver and serum lipids. *Alternative Therapies* 2(5), pp. 62-66.
 57. Kubo K. & Nanba H. (1996) Anti-diabetic mechanism of maitake (*Grifola frondosa*). In "Mushroom Biology and Mushroom Products". Royse D. (ed.), Penn State University, pp 215-222.
 58. Kuo Y.C. Huang Y.L., Chen C.C., Lin Y.S., Chuang K.A. & Tsai W.J. (2002) Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 140, pp. 176-187.
 59. Kurashige S., Akuzawa Y. & Endo F. (1997) Effects of *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* and *Pleurotus ostreatus* administration on cancer outbreak and activities of macrophages and lymphocytes in mice treated with a carcinogen, *N*-butyl-*N*-butanolnitrosamine. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 19, pp 175-183.

60. Lee S-A., Kang D., Nishio H., Lee M.J., Kim D-H., Han W., Yoo K-Y., Ahn S-H., Choe K-J., Hirvonen A. & Noh D-Y. (2004) Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism, diet, and breast cancer in Korean women. *Experimental and Molecular Medicine* 36(2), pp 116-121.
61. Lee Y.L., Kim H.J., Lee M.S., Kim J.M., Han J.S. Hong E.k. et al. (2003) Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 strain) inhibited tumor growth in a sarcoma 180 inoculation model. *Experimental Animals* 52, pp. 371-375.
62. Lee E-W., Suzuki K., Hosokawa S., Suzuki M., Suganuma H., Inakuma T., Li J., Ohnishi-Kameyama M., Nagata T., Furukawa S. & Kawagishi H. (2000) Two novel diterpenoids, erinacines H and I from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 64(11), pp. 2402-2405.
63. Lee M.S. & Wahlqvist (2005) Population-based studies of nutrition and health in Asia Pacific elderly. *Asia Pacific journal of Clinical Nutrition* 14(4) pp 294-297.
64. Levy A.M., Kita H., Philips F., Schkade P.A., Dyer P.D., Gleich G.J. & Dubravec V.A. (1998) Eosinophilia and gastrointestinal symptoms after ingestion of shiitake mushrooms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101, pp. 613-620.
65. de Lima P.L., Delmanto R.D., Sugui M.M., da Eira A.F., Salvadori D.M., Speilt G. et al (2001) *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler (Shiitake) modulates genotoxic and mutagenic effects induced by alkylating agents in vivo. *Mutation Research* 496, pp. 23-32.
66. Liu Y.H. & Tsai J.J. (2005) Production of salivary immunoglobulin A and suppression of *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced airway inflammation by local nasal immunotherapy. *International Archives of Allergy and Immunology* 138, pp. 161-168.
67. Lull C., Wichers H.J. & Savelkoul H.F.J. (2005) Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators of Inflammation* 2, pp. 63-80.
68. Maes M.F.J., van Baar H.M.J. & van Ginkel C.J.W. (1999) Occupational allergic contact dermatitis from the mushroom White Pom Pom (*Hericium erinaceum*). *Contact Dermatitis* 40, pp. 289-290.
69. Mak R.K.H. & Wakelin S.H. (2006) Shiitake dermatitis: the first case reported from a European country. *British Journal of Dermatology* 154, pp 800-801.
70. Mau J-L., Lin H-C. & Song S-F (2002) Antioxidant properties of several specialty mushrooms. *Food Research International* 35(6), pp. 519-526
71. McCarty M.F. & Block K.I. (2006) Toward a core nutraceutical program for cancer management. *Integrative Cancer Therapies* 5(2), pp. 150-171,
72. Monro J.A. (2003) Treatment of cancer with mushroom products. *Archives of Environmental Health* 58, pp 533- 537.
73. Nakamura T. (1977) Toxicoderma caused by shiitake (*Lentinus edodes*), *Japanese Journal of Clinical Dermatology* 31, pp 65-68.
74. Neves M.A., Kasuya M.C.M., Araujo E.F., Leite C.L., Camellini C.M., Ribas L.C.C. & de Mendoca M.M. (2005) Physiological and genetic variability of commercial isolates of culinary-medicinal mushroom *Agaricus brasiliensis* S. Wasser et al. (Agaricomycetidae) cultivated in Brazil. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 7, pp 553-563.
75. Nosalova V., Bobek P., Cerna S., Galbavy S. & Stvrtina S. (2001) Effects of Pleuran (β -Glucan isolated from *Pleurotus ostreatus*) on experimental colitis in rats. *Physiological Research* 50, pp 575-581.
76. Ohno N., Furukawa M., Miura N., Adachi Y., Motoi M. & Yadomae T. (2001) Antitumor β -glucan from the cultured fruit body of *Agaricus blazei*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 24(7), pp. 820-828.
77. Okazaki M., Adachi Y., Ohno N. & Yadomae T. (1995) Structure-activity relationship of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages in vitro. *Biological and Pharmacological Bulletin* 18(10), pp 1320-1327.
78. Oshiman K., Fujimiya Y., Ebina T., Suzuki I. & Noji M. (2002) Orally administered beta-1,6-D-polyglucose extracted from *Agaricus blazei* results in tumor regression in tumor-bearing mice. *Planta Medica* 68, pp. 610-614.
79. Otagiri K., Ohkuma T., Ikekawa T & Tanaka S. (1983) Intensification of anti-tumor-immunity by protein-bound polysaccharide EA6 derived from *Flammulina velutipes* (Curt. Ex Fr.) Sing. combined with murine leukemia L1210 vaccine in animal experiments. *Journal of Pharmacobiodynamics* 6,

- pp. 96-104.
80. Ou H.T., Shieh C.J., Chen J.Y.J. & Chang H.M. (2005) The antiproliferative and differentiating effects of human leukemic U937 cells are mediated by cytokines from activated mononuclear cells by dietary mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53, pp. 300-305.
 81. Pickup J.C. (2004) Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care* 27(3), pp. 813-823.
 82. Pickup J.C. & Crook M.A. (1998) Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41, pp. 1241-1248.
 83. Pronk M.E.J. (2005) Functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen: inventarisatie van wetgeving en richtlijnen ten aanzien van claims en veiligheid. RIVM rapport 350610001/2005 (te downloaden van <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350610001.pdf>).
 84. Rokujo T., Kikuchi H., Tensho A., Tsukitani Y., Takenawa T., Yoshida K. & Kamiya T. (1970) Lentisine: a new hypolipidemic agent from a mushroom. *Life Sciences* 9, pp. 379-385.
 85. Ross G.D., Vetvicka V., Yan J., Xia Y. & Vetvickova J. (1999) Therapeutic intervention with complement and β -glucan in cancer.
 86. Rout D., Mondal S., Chakraborty I., Pramanik M. & Islam S.S. (2005) Chemical analysis of a new (1 \rightarrow 3)-, (1 \rightarrow 6)-branched glucan from an edible mushroom, *Pleurotus florida*. *Carbohydrate Research* 340, pp 2533-2539.
 87. Shimbo M, Kawagishi H. & Yokogoshi H. (2005) Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Research* 25(6), pp 617-623.
 88. Smith J.E., Rowan N.J. & Sullivan R. (2002a) Medicinal mushrooms: a rapidly developing area of biotechnology for cancer therapy and other bioactivities. *Biotechnology Lett* 24, pp 1839-1845.
 89. Smith J.E., Rowan N.J. & Sullivan R. (2002b) Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. Te downloaden van http://www.icnet.uk/labs/med_mush/med_mush.html
 90. Sorimachi K., Ikehara Y., Maezato G., Okubo A., Yamazaki S., Akimoto K. et al. (2001) Inhibition by *Agaricus blazei* Murill fractions of cytopathic effect induced by western equine encephalitis (WEE) virus on VERO cells in vitro. *Bioscience Biotechnology Biochemistry* 65, pp. 1645-1647.
 91. Suga T., Shiio T., Maeda Y.Y. & Chihara G. (1984) Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts and its suppressive effect on 3-methylcholanthrene-induced carcinogenesis. *Cancer Research* 44, pp 5132-5137.
 92. Sugimura T. (2000) Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 21 (3), pp 387-395.
 93. Sugui M.M., Alves de Lima P.L., Delmanto R.D., da Eira A.F., Salvadori D.M. & Ribeiro L.R. (2003) Antimutagenic effect of *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler mushroom and possible variation among lineages. *Food Chemistry & Toxicology* 41, pp 555-560.
 94. Suzuki Y., Adachi Y., Ohno N. & Yadomae T. (2001) Th1/Th2-balancing immunomodulating activity of gel-forming (1 \rightarrow 3)- β -glucans from fungi. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 24(7), pp. 811-819.
 95. Taguchi T. (1987) Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey. *Cancer Detection and Prevention (Supplement 1)*, pp 333-349.
 96. Takaku T., Kimura Y & Okuda H. (2001) Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *Journal of Nutrition* 131, pp. 1409-1413.
 97. Takimoto H., Wakita D., Kawaguchi K. & Kumazawa Y. (2004) Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus blazei* fruiting bodies. *Biological Pharmaceutical Bulletin* 27, pp. 404-406.
 98. Kaneda T. & Tokuda S. (1966) Effect of various mushroom preparations on cholesterol levels in rats. *Journal of Nutrition* 90, pp. 371-376.
 99. Ribeiro L.R. & Salvadori D.M.F. (2003) Dietary components may prevent mutation-related diseases in humans. *Mutation Research* 544, pp. 195-201.
 100. Tochikura T., Nakashima H., Ohashi Y. & Yamamoto N. (1987) Inhibition (in vitro) of replication and the cytopathic effect of human immunodeficiency virus by an extract of the culture medium of *Lentinus edodes* mycelia. *Medical Microbiology and Immunology* 177, pp. 235-244.
 101. Turley S.D. & Dutschy J.M. (1982) Cholesterol metabolism and excretion. In "The Liver, Biology and Pathology". Arias I., Popper H., Schachter D & Shafritz D.A. (eds.), Raven Press, New York, pp.

467 e.v..

102. Voedingscentrum (2003) Gedragscode Wetenschappelijke onderbouwing Gezondheidseffecten ten behoeve van Gezondheidsclaims voor eet- en drinkwaren 1998. Den Haag, Stichting Voedingscentrum Nederland.
<http://www.voedingscentrum.nl/voedingscentrum/Private/Brochures/Gedragscode%20Gezondheidseffecten.htm>
103. Wang J-C., Hu S-H., Wang J-T., Chen K.S. & Chia Y.C (2005) Hypoglycemic effect of extract of *Hericium erinaceus*. Journal of the Science of Food and Agriculture 85, pp 641-646.
104. Wang J-C., Hu S-H., Liang Z-C. & Lee M-Y. (2005) Antigenotoxicity of extracts from *Pleurotus citrinopileatus*. Journal of the Science of Food and Agriculture 85, pp 770-778.
105. Wang H.X. & Ng T.B. (2000) Flammulin: a novel ribosome-inactivating protein from fruiting bodies of the winter mushroom *Flammulina velutipes*. Biochemistry and Cellular Biology 78, pp . 699-702.
106. Wang H.X. & Ng T.B. (2001) Isolation and characterization of velutin, a novel low-molecular-weight ribosome-inactivating protein from winter mushroom (*Flammulina velutipes*) fruiting bodies. Life Sciences 68, pp. 2151-2158.
107. Wasser S.P. (2002) Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. Applied Microbiology and Biotechnology 60, pp 258-274.
108. Wasser S.P. & Weis A.L. (1999) Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (Review). International Journal of Medicinal Mushrooms 1, pp. 31-62.
109. Yagishita K., Miyakawa T., Jinnouchi H. & Yamamoto H. (1977) The effect of *Grifola frondosa* Fr. S.F. Gray (Maitake), *Coriolus versicolor* Fr. Quél (Kawaratake) and *Lentinus edodes* (Berk.) Sing (Shiitake) on cholesterol metabolism in rats – 1. Bull. Coll. Agr. & Vet. Med. Nihon Univ. 34, pp 1-13.
110. Yang B-K., Park J-B. & Song C-H. (2003) Hypolipidemic effect of an exo-biopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67(6), 1292-1298.
111. Zhao C.G., Sun H., Tong X. & Qi Y.P. (2003) An antitumour lectin from the edible mushroom *Agrocybe aegerita*. Biochemical Journal 374, pp. 321-327.
112. Zhong M., Tai A. & Yamamoto I. (2005) In vitro augmentation of natural killer activity and interferon-gamma production in murine spleen cells with *Agaricus blazei* fruiting body fractions. Bioscience Biotechnology and Biochemistry 69(12), pp 2466-2469.
113. Ng T.B. & Wang H.X. (2004) Flammulin and velutin: new ribosome inactivating polypeptides from the mushroom *Flammulina velutipes*. Peptides 25, pp. 929-933.